

## Utilisation transitoire de la daltéparine lors de l'interruption de l'administration de warfarine en vue d'une chirurgie cardiaque : évaluation d'une nouvelle procédure de désanticoagulation

David de Maupeou d'Ableiges, Pascal Daleau, Pierre Voisine, Nathalie Châteauvert

### Résumé

**Objectifs :** Comparer l'application d'une nouvelle procédure de désanticoagulation utilisant la daltéparine comme anticoagulant de transition lors de l'interruption précoce de l'administration de warfarine face à une désanticoagulation tardive sans utilisation de daltéparine quant à l'incidence des événements hémorragiques et thromboemboliques chez les patients exposés à un risque d'événements thromboemboliques élevé, devant subir une chirurgie cardiaque électorale à l'Hôpital Laval.

**Méthodologie :** Quatre-vingt-onze patients ont été inclus dans l'étude à la suite d'une revue systématique des dossiers de patients qui prenaient de la warfarine comme anticoagulant entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 16 février 2007. Respectivement 20 et 71 patients constituent le groupe ayant cessé précocement la prise de warfarine et utilisé la daltéparine ainsi que le groupe ayant cessé tardivement la prise de warfarine sans avoir utilisé de daltéparine.

**Résultats :** L'incidence d'événements hémorragiques dans le groupe ayant cessé tardivement la prise de warfarine sans utilisation de daltéparine était de 14 % (10 des 71 patients) contre 0 % (aucun cas rapporté) dans le groupe ayant cessé précocement la prise de warfarine et utilisé la daltéparine ( $p = 0,11$ ). Pour les événements thromboemboliques, l'incidence était respectivement de 6 % (4 patients) contre 0 % ( $p = 0,57$ ).

**Conclusion :** La nouvelle procédure de désanticoagulation, utilisant la daltéparine lors de la préparation pour une chirurgie cardiaque électorale, est au moins aussi sûre que l'arrêt tardif de la warfarine sans utilisation d'anticoagulant de transition.

**Mots-clés :** daltéparine, warfarine, chirurgie cardiaque, désanticoagulation.

### Introduction

Les chirurgies cardiaques se sont constamment diversifiées au cours des dernières décennies, si bien qu'environ 35 000 chirurgies cardiaques sont réalisées au Canada chaque année, une augmentation en partie imputable au vieillissement de la population<sup>1-3</sup>. En effet, la fréquence des pathologies cardiaques augmente avec l'âge, alors que les patients âgés nécessitant une chirurgie cardiaque courent généralement plus de risques de connaître des complications peropératoires (âge, fragilité de l'état général, pré-chirurgie, présence de comorbidités)<sup>4</sup>. Grâce à l'évolution

des connaissances permettant de minimiser les risques liés à la chirurgie cardiaque, même les patients courant un risque élevé de complications peropératoires peuvent bénéficier d'une telle intervention. Ainsi, les patients exposés à un risque thromboembolique élevé, placés sous anticoagulant oral à la warfarine, peuvent être opérés malgré les risques d'événements thromboemboliques ou hémorragiques.

Les patients exposés à un risque thromboembolique élevé et placés sous anticoagulation orale présentent un problème particulier lorsqu'une intervention chirurgicale doit être réalisée. En effet, les patients qui prennent un anticoagulant avant une chirurgie cardiaque étant associés à un risque augmenté de saignements per et postopératoires, il est tout indiqué de favoriser une désanticoagulation en vue de la chirurgie<sup>5</sup>. L'arrêt de cette anticoagulation implique une augmentation du risque d'événements thromboemboliques durant la période précédant la chirurgie, tout particulièrement chez les personnes exposées à un risque thromboembolique élevé. Dans la majorité des cas, l'interruption de la prise d'un anticoagulant oral, quelques jours avant la procédure chirurgicale, afin d'obtenir une coagulation normale le jour de la chirurgie, semble être le meilleur compromis pour minimiser les risques hémorragiques per et postopératoires. Cette approche permet également de réduire la période d'anticoagulation sous-thérapeutique, ce qui minimise le risque d'événements thromboemboliques<sup>5</sup>. Dans le cas de patients associés à un risque élevé d'événements thromboemboliques, le choix d'une approche de désanticoagulation est souvent plus problématique étant donné les risques non négligeables de morbidité et de décès lors d'une anticoagulation sous-thérapeutique, qui peut mener à une incidence de 0,2 à 5 % d'événements fatals

*David de Maupeou d'Ableiges, B. Pharm., était étudiant à la maîtrise en pharmacie d'hôpital à l'Hôpital Laval lors de la réalisation de son projet de résidence. Il est actuellement pharmacien à l'Hôtel-Dieu de Lévis*

*Pierre Voisine, MD, est chirurgien cardiaque et chercheur à l'Hôpital Laval*

*Pascal Daleau, Ph. D., est chercheur à l'Hôpital Laval, professeur titulaire et vice-doyen à la recherche à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval*

*Nathalie Châteauvert, M. Sc., est pharmacienne clinicienne à l'Hôpital Laval et professeure de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval*

lors de l'absence de prophylaxie antithrombotique pré-chirurgicale<sup>5</sup>.

L'utilisation d'une médication anticoagulante de plus courte action, dont l'effet pharmacocinétique est plus prédictible que la warfarine, comme c'est le cas pour les héparines de faible poids moléculaire (HFPM), semble être un choix intéressant dans cette situation<sup>5</sup>. En effet, l'utilisation d'HFPM pourrait permettre de raccourcir la période entourant la chirurgie pendant laquelle le patient n'est pas adéquatement soumis à l'effet d'un anticoagulant afin de minimiser les événements thromboemboliques tout en permettant une désanticoagulation peropératoire<sup>6</sup>.

Les recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP), émises par consensus et publiées dans la revue *Chest*, en 2004<sup>5</sup>, vont dans ce sens. Il y est suggéré de procéder à l'arrêt de l'anticoagulothérapie orale au moins quatre jours avant une intervention chirurgicale afin de permettre l'obtention d'un ratio normalisé international (RNI) sous-thérapeutique le jour de l'opération, tout en introduisant une anticoagulation transitoire par l'utilisation de l'héparine non fractionnée (HNF) ou d'une HFPM lors d'une anticoagulation sous thérapeutique. Par contre, ces nouvelles recommandations ne sont basées que sur trois études, dont une seule s'attardait spécifiquement aux patients exposés à un risque élevé d'événements thromboemboliques (Tinnmouth et coll., 27 patients étudiés)<sup>7</sup>. De plus, ces recommandations sont de niveau 2C, ce qui signifie qu'elles ne sont basées que sur des études d'observations et que le rapport risque/avantages reste incertain. Ces recommandations s'appuient donc très faiblement sur des données probantes et d'autres solutions pourraient également être acceptables.

Un sondage mené auprès des membres de l'American College of Cardiology (ACC) sur la gestion de l'anticoagulation des patients exposés à un risque thromboembolique élevé va dans ce sens<sup>8</sup>. Les résultats démontrent que la majorité des experts cliniciens favorisent l'utilisation de l'héparine comme anticoagulant de transition avant une chirurgie chez un patient porteur d'une valve mécanique, mais ils soulignent aussi que nous manquons de données permettant de recommander l'utilisation d'HFPM en pré-chirurgie malgré leurs caractéristiques pharmacocinétiques attrayantes.

Récemment, l'étude REGIMEN a comparé l'efficacité, la sécurité et les coûts d'utilisation des HFPM à ceux de l'HNF comme anticoagulants de transition préopératoires, afin de mieux cerner la place des HFPM dans la préparation préchirurgicale. Cette étude prospective portait sur 901 patients prenant à long terme un anticoagulant oral et devant subir une intervention chirurgicale, dont 246 étaient porteurs de valves cardiaques mécaniques et ainsi considérés comme exposés à des risques thromboemboliques élevés (40,1 % dans le groupe HNF contre 24,0 % dans le groupe HFPM,  $p < 0,001$ ). L'incidence d'événements throm-

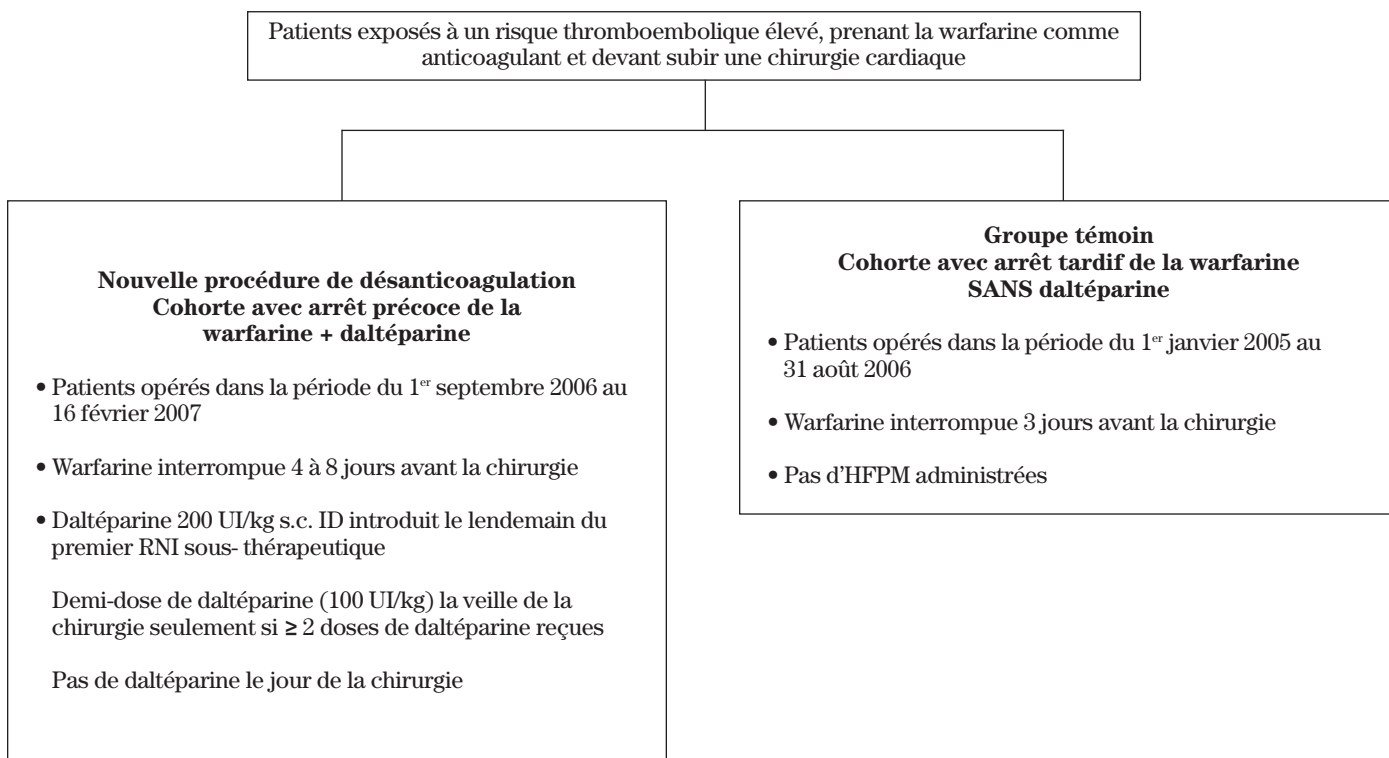
boemboliques ou hémorragiques était comparable entre les deux groupes (17,1 % dans le groupe HNF contre 16,2 % dans le groupe HFPM,  $p = 0,81$ ). Bien que certaines caractéristiques démographiques présentaient des différences significatives entre les deux groupes étudiés, ces résultats démontrent une certaine équivalence entre l'utilisation de l'HNF et des HFPM comme anticoagulants de transition en vue d'une chirurgie, alors qu'aucun avantage clinique significatif ne favorisait l'un des deux agents<sup>9,10</sup>. Sur le plan pharmacoéconomique, il en est tout autrement, car l'utilisation d'HFPM à domicile permet d'éviter l'hospitalisation des patients durant la phase de désanticoagulation préopératoire, ce qui résulte en des coûts totaux jusqu'à quatre fois moins élevés par rapport à l'utilisation d'une perfusion continue d'HNF en milieu hospitalier<sup>11</sup>.

Les pratiques actuelles du Département de chirurgie cardiaque de l'Hôpital Laval, où l'anticoagulothérapie n'est interrompue que trois jours avant la chirurgie et où les HFPM sont rarement utilisées comme transition entre l'arrêt de l'administration de la warfarine et le moment de la chirurgie, diffèrent des nouvelles recommandations de l'ACCP. Cette pratique fait souvent en sorte que le niveau d'anticoagulation, mesurée à l'aide du RNI, est supérieur à ce qui est souhaitable au moment de la chirurgie, ce qui peut occasionner des épisodes hémorragiques per et post-opératoires<sup>12</sup>.

Afin de répondre aux recommandations d'experts, les pharmaciens de l'Hôpital Laval, avec la collaboration des chirurgiens cardiaques, ont récemment développé une nouvelle procédure de désanticoagulation sous forme d'ordonnance collective pour les patients exposés à un risque élevé d'événements thromboemboliques. Celle-ci précise la démarche à utiliser pour procéder à l'interruption précoce de l'administration de warfarine en phase préopératoire d'une chirurgie cardiaque, accompagnée de l'utilisation de daltéparine comme anticoagulant de transition lors de l'atteinte d'un RNI sous-thérapeutique. Les pharmaciens peuvent suivre étroitement la désanticoagulation des patients exposés à un risque thromboembolique élevé en vue d'une chirurgie cardiaque tout en appliquant les dernières recommandations de l'ACCP. Comme les recommandations actuelles ne s'appuient pas sur des données probantes et que nous avons peu de recul face à une telle procédure, il importe de vérifier, avant d'élargir son utilisation, si cette pratique est avantageuse quant aux complications périopératoires pouvant survenir chez les patients de l'Hôpital Laval.

L'objectif principal de cette étude est donc de comparer l'application d'une nouvelle procédure de désanticoagulation, utilisant la daltéparine comme anticoagulant de transition lors de l'arrêt précoce de l'administration de warfarine face à une désanticoagulation tardive sans utilisation de daltéparine quant à l'incidence d'événements thromboemboliques et hémorragiques chez les patients exposés à un risque élevé d'événements thromboembo-

**Figure 1 : Répartition des patients exposés à un risque thromboembolique élevé et prenant la warfarine comme anticoagulant**



HFPM : héparines de faible poids moléculaire; RNI : ratio normalisé international; s.c. : par voie sous-cutanée; UI : unités internationales

liques et devant subir une chirurgie cardiaque élective à l'Hôpital Laval. Les objectifs secondaires de ce projet de recherche visent à comparer la nature des événements thromboemboliques et hémorragiques selon leur type (site anatomique de l'événement), de comparer l'utilisation de produits sanguins pour pallier les pertes sanguines pendant et après la chirurgie entre le groupe utilisant la daltéparine comme anticoagulant de transition lors de l'arrêt précoce de la prise de warfarine et le groupe soumis à l'ancienne procédure.

Les résultats de ce projet permettront de recueillir plus d'informations sur les effets de l'utilisation des HFPM lors de la désanticoagulation précédant une chirurgie cardiaque, chez les patients exposés à un risque thromboembolique élevé.

## Méthodologie

Il s'agit d'une étude à visée étiologique longitudinale de cohorte quasi expérimentale. La sélection des sujets qui participent au projet a été réalisée à partir des informations contenues dans la banque de données des patients ayant subi une chirurgie cardiaque à l'Hôpital Laval. Les patients sélectionnés ont subi une chirurgie cardiaque entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 16 février 2007 (soit une sélection faite selon les antécédents des derniers patients opérés) et répondaient aux critères d'inclusion suivants :

- Patient soumis à un anticoagulant composé de warfarine ;
- Patient devant subir une chirurgie cardiaque pour laquelle un RNI  $\leq 1,5$  est jugé nécessaire ;
- Patient exposé à un risque thromboembolique élevé (tel que défini par la présence d'un ou de plusieurs des critères suivants) :
  - Porteur de valve mécanique cardiaque en phase préopératoire;
  - Valvulopathie mitrale significative (justifiant une intervention au niveau mitral) chez un patient atteint de fibrillation auriculaire;
  - Antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) emboliques dans les trois dernières années ou antécédents d'AVC récidivant;
  - Événement thromboembolique dans les trois derniers mois précédant la chirurgie;
  - Thrombose veineuse récurrente (telle qu'identifiée dans le rapport du médecin traitant);
  - Thrombophilie.

La division des deux groupes à l'étude est décrite à la Figure 1. Ainsi la cohorte avec arrêt précoce de la warfarine + daltéparine, soit soumise à la nouvelle procédure de désanticoagulation, est comparée au groupe témoin, soit la cohorte avec arrêt tardif de la warfarine SANS daltéparine.

Les critères d'exclusion suivants ont également été utilisés pour tous les patients de l'échantillon afin d'en exclure ceux qui, par leur situation médicale particulière, ne seraient pas admissibles à cette procédure de désanticoagulation et dont le cas nécessiterait un suivi personnalisé :

- Chirurgie cardiaque urgente ne permettant pas une désanticoagulation progressive avant la chirurgie;
- Patients opérés pour une transplantation cardiaque ou une procédure exploratoire sans la pratique d'une intervention chirurgicale;
- RNI  $\geq 4,2$  le vendredi précédant la date de la chirurgie (jour  $-3$  à  $-7$ );
- Clairance de la créatinine (estimée par l'équation de Cockcroft-Gault) inférieure à 30 ml/min, telle que calculée en fonction de l'âge, du poids et de la valeur de créatinine sérique mesurée au moment de la préparation préchirurgicale;
- Antécédents de thrombocytopenie à l'héparine (pour le groupe arrêt précoce de la warfarine + daltéparine);
- Utilisation d'une HFPM dans les sept jours précédant la chirurgie;\*
- Utilisation de l'HNF en perfusion intraveineuse plus de 48 heures avant la chirurgie;\*
- Warfarine interrompue plus de sept jours avant la chirurgie;\*
- Événement thromboembolique moins d'un mois avant la chirurgie;
- Formule sanguine complète indiquant une concentration sanguine en plaquettes inférieure à  $100 \times 10^9/l$  la journée précédant la chirurgie;
- Clientèle pédiatrique (moins de 18 ans au moment de la chirurgie).

\* pour le groupe témoin seulement

L'impact de l'application de cette nouvelle procédure de désanticoagulation a été mesuré par la survenue des événements hémorragiques et thromboemboliques dans la période entourant la chirurgie, soit du début de la désanticoagulation en phase préopératoire jusqu'à 48 heures après la chirurgie. Afin de pouvoir mieux décrire l'importance de ces complications entourant la période de la chirurgie, on a noté le site anatomique touché par ces événements indésirables à des fins descriptives.

Dans le cas des événements thromboemboliques, la survenue d'un AVC embolique, d'une ischémie cérébrale transitoire, d'une embolie pulmonaire, d'une thromboembolie liée à une valve cardiaque, d'une thrombose sur une valve cardiaque ou de toute autre thrombose vasculaire apparue dans la période périopératoire est considérée comme des événements majeurs. Les événements thromboemboliques mineurs (thromboembolies superficielles) ainsi que les événements thrombotiques pour lesquels l'anticoagulation n'a que peu ou pas d'utilité préventive, tels que les événements coronariens (infarctus du myocarde et angine) ne seront pas retenus comme étant des événements thromboemboliques afin de ne regrouper que les événements

thromboemboliques majeurs liés à une anticoagulation sous-optimale.

En ce qui concerne les événements hémorragiques, un événement est défini comme étant un saignement cliniquement important associé à une ou à plusieurs des caractéristiques suivantes (telles qu'inscrites dans la banque de données de chirurgie cardiaque) :

- Saignement gastro-intestinal significatif;
- Saignement pulmonaire;
- Complications hémorragiques au niveau cardiaque liées à l'anticoagulation;
- AVC hémorragique;
- Retour en salle opératoire pour réexploration en raison de saignements ou de tamponnade.

L'ensemble des pertes sanguines peropératoires (en ml), l'utilisation de produits sanguins durant l'opération pour combler les pertes sanguines (type de produit sanguin et quantité en unités) et les pertes par les drains médiastinaux et pleuraux à la sortie de la salle opératoire, quatre heures après la chirurgie et au retrait des drains (en ml) ont également été compilés à des fins comparatives.

Les données sur les patients à l'étude ont été recueillies à l'aide d'une grille de collecte informatisée, préalablement testée par une tierce personne qui n'était pas associée à l'étude, pour assurer la qualité de cet outil. Le test préalable a été effectué tant pour la transcription des données informatisées obtenues par la banque de données de chirurgie cardiaque (qui représente la majorité des données colligées) que pour la validation et la collecte de données à partir du dossier médical. Les informations ont été recueillies entre le 22 janvier et le 21 février 2007 à partir de la banque de données et du dossier médical de chaque patient participant à l'étude. Nous avons procédé à une saisie rétrospective de données colligées prospectivement à l'aide de la grille de collecte informatisée.

L'ordonnance collective qui décrit la nouvelle procédure de désanticoagulation a été évaluée par le Comité de pharmacologie et a été approuvée par le Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP) de l'Hôpital Laval avant son implantation.

Un nombre deux fois plus important de patients dans le groupe témoin en comparaison au groupe soumis à la nouvelle procédure de désanticoagulation a été choisi afin d'obtenir une puissance statistique plus importante malgré le nombre limité de patients placés sous cette nouvelle approche.

Toutes les données quantitatives continues (âge, poids, etc.) ont été colligées de manière à pouvoir les présenter sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type, et les différentes moyennes des deux groupes à l'étude ont été testées à l'aide du test de Student lors de variances égales et à l'aide du test t de Satterthwaite lors de variances statistiquement

**Tableau I :** Caractéristiques démographiques et cliniques préopératoires des différents groupes de patients selon la procédure de désanticoagulation utilisée

	Cohorte avec arrêt précoce de la warfarine + daltéparine	Cohorte arrêt tardif de la warfarine SANS daltéparine	P
<b>Caractéristiques cliniques</b>	<b>(n = 20)</b>	<b>(n = 71)</b>	
Âge moyen (années)	66 ± 7 <sup>1</sup>	66 ± 10	0,81
Homme (%)	10 (50 %) <sup>2</sup>	32 (45 %)	0,80
Poids (kg)	73 ± 15	70 ± 15	0,50
Laboratoire pré-chirurgie			
Créatinine sérique (µmol/l)	90 ± 19	99 ± 28	0,16
Hémoglobine sérique (g/l)	136 ± 16	131 ± 16	0,16
Plaquettes sériques (x 10 <sup>9</sup> /l)	210 ± 71	218 ± 73	0,65
Antiplaquettaires pré-chirurgie			
Acide acétylsalicylique	4 (20 %)	13 (18 %)	1,00
Clopidogrel	1 (5 %)	0	0,22
Antécédents			
Chirurgie cardiaque antérieure	6 (30 %)	25 (35 %)	0,79
Réopération	5 (25 %)	20 (28 %)	1,00
Caractéristique justifiant l'inclusion			
Antécédent de valve mécanique	4 (20 %)	12 (17 %)	0,75
Insuffisance mitrale et FA	16 (80 %)	55 (77 %)	1,00
Antécédents d'AVC embolique	4 (20 %)	9 (13 %)	0,47
Thromboembolie < 3 mois	0	0	
TVP récurrente	0	1 (1 %)	1,00
Thrombophilie	0	0	
Type de chirurgie prévue			
RVM	16 (80 %)	56 (79 %)	1,00
RVA	3 (15 %)	21 (30 %)	0,26
RVT	4 (20 %)	21 (30 %)	0,57
Pontage aorto-coronarien	7 (35 %)	21 (30 %)	0,78
Circulation extracorporelle	20 (100 %)	71 (100 %)	1,00
<b>Caractéristiques liées à l'anticoagulation préopératoire</b>			
Jour de l'interruption de la warfarine pré-chirurgie	-6 ± 1,3	-3	---
Jour de l'introduction de la daltéparine	-4 ± 1		
RNI le jour de l'introduction de la daltéparine	1,7 ± 0,2		
Nombre de pleines doses reçues	3 ± 1		
Demi-dose reçue la veille de la chirurgie	16 (80 %)		
RNI la veille de la chirurgie	<b>1,2 ± 0,2</b>	<b>1,5 ± 0,3</b>	<b>0,003</b>
Vitamine K utilisée la veille de la chirurgie	1 (5 %)	25 (35 %)	0,01
Dose moyenne (mg)	1,0	5,1 ± 3,0	< 0,001

1- Données présentées sous la forme moyenne ± écart-type

2- Données présentées sous la forme n (%)

AVC = accident vasculaire cérébral; FA = fibrillation auriculaire; RNI = ratio normalisé international; RVA = remplacement de valve aortique; RVM = remplacement de valve mitrale; RVT = remplacement de valve tricuspide; TVP = thrombose veineuse profonde

inégales, afin de détecter si une différence significative était présente. Pour les données qualitatives catégorielles (sexe, apparition d'un événement thromboembolique, etc.), un calcul du pourcentage d'incidence a été effectué et les deux groupes ont été comparés à partir du test de Fischer. Le seuil de signification statistique a été établi à une valeur p de 0,05, une valeur inférieure étant considérée significative.

## Résultats

Sur les 344 dossiers consultés de patients étant sous l'effet d'un anticoagulant à la warfarine et ayant subi une chirurgie cardiaque entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 16 février

2007, 91 patients répondaient aux différents critères d'inclusion et d'exclusion. Parmi ceux-ci se retrouvent les 20 premiers patients ayant bénéficié de la nouvelle stratégie de désanticoagulation avant la fin de la période de collecte de données prévue dans le cadre de ce projet de recherche. Quant à la cohorte placée sous l'ancienne stratégie de désanticoagulation, avec arrêt tardif de la warfarine, sans recours à la daltéparine, 71 dossiers ont été retenus, qui correspondaient aux sujets ayant été opérés avant l'entrée en vigueur de la nouvelle procédure de désanticoagulation. Les caractéristiques de ces patients sont décrites dans le Tableau I. Aucune différence significative ne distinguait les deux groupes. Se retrouvent éga-

**Tableau II : Caractéristiques péri et postopératoires des différents groupes de patients selon la procédure de désanticoagulation utilisée**

	Cohorte : interruption précoce de la warfarine ± daltéparine (n = 20)	Cohorte : interruption tardive de la warfarine SANS daltéparine (n = 71)	P
Durée de la chirurgie (min)	230 ± 89 <sup>1</sup>	213 ± 82	0,43
Durée de la CEC (min)	113 ± 69	120 ± 47	0,69
Durée du clampage (min)	86 ± 54	93 ± 38	0,62
Médication			
Acide tranexamique	14 (70 %) <sup>2</sup>	62 (83 %)	0,21
Aprotinine	0	6 (8 %)	0,33
Étude BART	2 (10 %)	5 (7 %)	0,65
Produits sanguins utilisés durant la chirurgie	13 (65 %)	59 (83 %)	0,12
Culots globulaires	9 (45 %)	54 (76 %)	<b>0,01</b>
Moyenne (unités)	1,5 ± 2,1	2,7 ± 3,1	0,08
Plaquettes	3 (15 %)	22 (31 %)	0,26
Moyenne (unités)	1,4 ± 3,7	4,4 ± 10,2	<b>0,04</b>
Plasma frais congelé	10 (50 %)	48 (68 %)	0,19
Moyenne (unités)	2,1 ± 2,4	3,4 ± 3,9	0,058
Cryoprécipités	0	7 (10 %)	0,34
Moyenne (unités)	0	1,4 ± 5,0	<b>0,02</b>
Pertes sanguines per-chx (ml)	599 ± 721	909 ± 1520	0,20
Pertes au drain médiastinal (ml)			
À l'arrivée	83 ± 101	112 ± 137	0,38
4 heures après l'arrivée	257 ± 190	338 ± 314	0,15
Au retrait du drain	525 ± 273	669 ± 670	0,15

1- Données présentées sous la forme moyenne ± écart-type

2- Données présentées sous la forme n (%)

BART : Blood Conservation using Antifibrinolytics Randomized Trial; CEC : circulation extra-corporelle; chx : chirurgie

lement dans ce tableau les données décrivant la désanticoagulation préopératoire des patients des deux groupes étudiés. Il est à noter que sur les 20 patients du groupe utilisant de la daltéparine, 19 patients ont reçu au moins une dose de daltéparine (le patient n'en ayant pas reçu avait un RNI thérapeutique jusqu'au moment de la chirurgie), alors que 16 patients en ont reçu au moins deux doses.

Sur le plan des caractéristiques opératoires présentées dans le Tableau II, aucune différence significative n'a pu être identifiée tant sur le plan de la durée de la chirurgie, de la durée de la circulation extra-corporelle ou même de la durée de clampage. Ainsi, les procédures opératoires des patients des différents groupes étudiés démontrent des caractéristiques comparables. Cependant, l'information quant à l'utilisation d'agents antifibrinolytiques n'a pu être recueillie auprès de tous les patients compte tenu de la réalisation de l'étude BART (*Blood Conservation using Antifibrinolytics : Randomized Trial*) où il y avait utilisation à l'aveugle de l'agent antifibrinolytique (acide tranexamique, aprotinine et acide amino-caproïque). Ainsi, cette information n'était disponible que chez 70 % des patients du groupe avec arrêt précoce de la warfarine et utilisation de la daltéparine contre 91 % des patients du groupe avec arrêt tardif de la warfarine sans recours à la daltéparine. Quant à l'utilisation de produits sanguins durant la chirurgie, un nombre significativement plus important de patients soumis à la procédure de désanticoagulation avec arrêt tardif de la warfarine ont eu recours à des transfu-

sions de culots globulaires (9/20 45 % vs 54/71 76 %, p = 0,013). La moyenne d'unités de plaquettes et de cryoprécipités utilisés est aussi significativement plus élevée dans le groupe témoin.

Sur le plan des événements hémorragiques et thromboemboliques, les résultats sont présentés dans le Tableau III. Il est à noter que pour les 20 patients du groupe avec arrêt précoce de la prise de warfarine associé à l'utilisation de la daltéparine, aucun événement hémorragique ou thromboembolique n'a été observé. En revanche, des incidences d'événements hémorragiques et thromboemboliques respectivement de 14 % et 6 % ont été observées dans le groupe témoin. Par contre, dans le cas de l'analyse des différents événements hémorragiques ou thromboemboliques regroupés ou pris séparément, aucune différence statistiquement significative n'a pu être observée, bien qu'une tendance à la baisse d'événements hémorragiques indésirables ait été détectée dans le groupe ayant cessé précocement la prise de warfarine et utilisé de la daltéparine.

## Discussion

Cette étude rétrospective portant sur la désanticoagulation en vue d'une chirurgie cardiaque des patients exposés à un risque thromboembolique élevé démontre bien les risques périopératoires non négligeables dans cette population. Avec une incidence d'événements thromboemboliques périopératoires de 6 % et d'événements hémor-

**Tableau III : Survenue d'événements indésirables durant la période périopératoire des différents groupes de patients selon la procédure de désanticoagulation utilisée**

	Cohorte : interruption précoce de la warfarine ± daltéparine (n = 20)	Cohorte : interruption tardive de la warfarine SANS daltéparine (n = 71)	P
<b>Événements hémorragiques combinés</b>	0	10 (14,1 %) <sup>1</sup>	0,11
Retour en salle opératoire pour saignement - tamponnade	0	7 (9,9 %)	0,34
Complications cardiaques liées à l'anticoagulation	0	1 (1,4 %)	1,00
Saignement pulmonaire	0	1 (1,4 %)	1,00
Saignement gastro-intestinal	0	2 (2,9 %)	1,00
<b>Événements thromboemboliques combinés</b>	0	4 (5,6 %)	0,57
Accident vasculaire cérébral	0	3 (4,2 %)	1,00
Ischémie cérébrale transitoire	0	0	
Embolie pulmonaire	0	0	
Thromboembolie liée à la valve	0	0	
Présence d'un thrombus sur une valve	0	0	
Thrombose vasculaire	0	1 (1,4 %)	1,00

1- Données présentées selon la forme n (%)

ragiques de 14 % chez les patients du groupe ayant cessé tardivement la prise de warfarine sans utilisation d'anticoagulant de transition à base de HFPM, il semble particulièrement important de regarder les différentes options disponibles afin de diminuer la survenue de tels événements indésirables. À cet égard et malgré le nombre restreint d'événements indésirables, l'absence de ceux-ci chez les 20 premiers patients ayant subi une désanticoagulation préopératoire avec interruption de la prise de warfarine effectuée de manière plus précoce et l'utilisation de daltéparine lors d'anticoagulation sous optimale indique que cette stratégie semble prometteuse. Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude de Kovacs, portant sur l'utilisation des HFPM comme anticoagulants de transition en prévision de divers types de chirurgie chez 224 patients exposés à un risque thromboembolique élevé, chez qui l'incidence d'événements hémorragiques était de 6,7 % et l'incidence d'événements thromboemboliques était de 3,6 % (dont 0,9 % étaient jugés secondaires à un phénomène cardioembolique)<sup>14</sup>. Il importe de mentionner que ces statistiques d'événements indésirables portaient sur une grande variété de chirurgies pouvant présenter des risques hémorragiques parfois moindres que les chirurgies cardiaques étudiées dans le présent projet. La faible incidence d'événements indésirables, combinée à la petite taille de notre groupe à l'étude, peut expliquer qu'aucun événement n'ait été observé chez les 20 patients placés sous la nouvelle procédure de désanticoagulation.

En raison du nombre disproportionné de patients composant les deux groupes de désanticoagulation étudiés (plus de trois fois plus de patients ont arrêté tardivement la prise de warfarine sans utilisation de daltéparine), il importe de bien interpréter les résultats obtenus. Premièrement, bien qu'une tendance à la baisse des événements hémorragiques et thromboemboliques ait pu être

observée dans le groupe ayant cessé précocement la prise de warfarine et utilisé de la daltéparine, une différence significative n'a pu être obtenue entre les deux groupes, ce qui ne permet pas de démontrer hors de tout doute l'avantage d'utiliser un tel processus de désanticoagulation. On peut expliquer cette situation principalement par le faible nombre de patients dans le groupe soumis à la nouvelle procédure de désanticoagulation et par la faible incidence de ces événements indésirables, particulièrement dans le cas des événements thromboemboliques. Ainsi, un plus grand nombre de patients soumis à cette nouvelle stratégie de désanticoagulation sera nécessaire afin de pouvoir observer si cette tendance positive est réellement significative ou si elle n'est attribuable qu'au faible nombre de patients recrutés.

Malgré cette limitation, une différence significative a pu être observée dans le pourcentage d'utilisation et la quantité utilisée de certains produits sanguins, dont le pourcentage d'utilisation de culots globulaires, qui est significativement plus élevé dans le groupe témoin (76 % contre 45 % dans le groupe soumis à la nouvelle procédure de désanticoagulation,  $p = 0,01$ ). Cette différence a des implications non seulement économiques (approximativement 300 \$ en coûts directs pour chaque culot administré) mais aussi cliniques, les transfusions ayant été identifiées comme facteurs de risque indépendants de complications périopératoires<sup>15</sup>.

Si on compare les résultats obtenus dans ce projet à ceux attendus avant sa réalisation, on peut remarquer que, si une faible diminution de l'incidence d'événements thromboemboliques dans le groupe soumis à la nouvelle procédure de désanticoagulation était prévue et s'est concrétisée, la diminution de l'incidence d'événements hémorragiques était pour sa part plus importante que

prévu. En effet, avec l'interruption de l'administration de la warfarine de manière beaucoup plus précoce dans le groupe soumis à la nouvelle procédure, un RNI significativement plus bas a été obtenu au moment de la chirurgie, ce qui est compatible avec l'hypothèse voulant que ce mode de désanticoagulation permettrait de diminuer le nombre d'événements hémorragiques. L'utilisation d'une HFPM comme anticoagulant de transition était pour sa part considérée comme ayant un impact neutre ou seulement légèrement positif avant l'étude en raison de la publication récente d'études contradictoires sur l'influence de leur utilisation sur l'incidence des événements hémorragiques. En effet, une étude sur l'utilisation de l'énoxaparine a émis un doute sur l'innocuité des HFPM lorsqu'elles sont utilisées en phase préopératoire alors qu'une augmentation du risque d'événements hémorragiques et de retour en salle opératoire pour réexploration avait été notée<sup>16</sup>. Ces résultats contredisent ceux de la plupart des études qui ont plutôt prouvé une utilisation sûre des HFPM au regard des événements hémorragiques<sup>7,10,12,17</sup>.

En raison du mode de sélection (selon les antécédents) utilisé, les patients des deux groupes étudiés n'ont pas été opérés durant la même période de temps, ce qui peut représenter une source de biais. Un impact important de ce facteur paraît peu probable compte tenu de la forte proximité dans le temps des périodes étudiées ainsi que de la constance dans les types de chirurgie pratiquées et dans les stratégies opératoires utilisées, tel qu'on peut le constater à l'analyse des tableaux I et II. Cependant, en observant de plus près les dates d'opération des patients ayant présenté un événement hémorragique, il est ressorti que huit des dix cas d'événements hémorragiques ont eu lieu dans la période de janvier à septembre 2005, soit parmi les 28 premiers patients opérés du groupe ayant cessé tardivement la prise de warfarine sans utilisation transitoire d'HFPM. Il est à noter que pour ces huit patients, le type de chirurgie pratiquée ainsi que les antécédents de chirurgies cardiaques étaient comparables aux patients n'ayant pas présenté d'événements hémorragiques. Ces résultats illustrent bien l'importance de réaliser une étude à répartition aléatoire qui minimiserait ce type de biais potentiel.

Il importe aussi de se questionner sur l'influence des agents antifibrinolytiques utilisés dans le but de diminuer le nombre d'événements hémorragiques en phases per et postopératoires qui auraient pu influencer directement l'incidence d'événements hémorragiques et thromboemboliques. Bien qu'aucune différence significative n'ait pu être observée entre les deux groupes dans l'utilisation des différents agents antifibrinolytiques connus, on peut tout de même remarquer que l'aprotinine a été utilisée pour 8 % des patients appartenant au groupe ayant cessé tardivement la prise de warfarine, alors qu'aucun patient soumis à la nouvelle procédure de désanticoagulation n'en a reçu. Par contre, lorsqu'on regarde l'incidence d'événements hémorragiques selon l'agent antifibrinolytique utili-

sé, on peut remarquer que l'incidence n'est que légèrement augmentée chez les patients ayant reçu l'aprotinine (16,7 % de patients sous aprotinine contre 12,9 % de patients sous acide tranexamique), ce qui n'explique que partiellement la différence d'incidence des événements hémorragiques dans le groupe avec interruption tardive de la prise de warfarine. Cependant, nous avons pu remarquer que chez les huit patients ayant présenté un événement hémorragique et ayant reçu l'acide tranexamique, les doses utilisées étaient en moyenne de 45 mg/kg contre 55 mg/kg pour les patients n'ayant pas présenté d'événements hémorragiques. Il est donc possible que les doses totales d'acide tranexamique utilisées aient augmenté au cours des années, ce qui a pu introduire un biais dans nos résultats sur l'incidence d'événements hémorragiques.

Il est également à noter qu'il est difficile d'évaluer l'impact de la complexité des chirurgies pratiquées dans une telle étude, ce qui constitue une limitation supplémentaire. Par contre, comme les types de chirurgies pratiquées ainsi que la durée des chirurgies, des clampages et de la circulation extracorporelle liés à ces procédures étaient comparables entre les deux groupes, il est probable que cet aspect n'ait pas eu d'influence significative sur nos résultats. Il en va de même pour l'incidence d'événements thromboemboliques, les critères caractérisant le haut niveau de risque thromboembolique étant semblables dans les deux groupes. Parmi les autres facteurs ayant pu influencer l'incidence d'événements thromboemboliques en phase périopératoire, notons l'utilisation d'agents antifibrinolytiques. En effet, la publication récente d'une étude observationnelle portant sur 4 374 patients opérés pour des pontages aorto-coronariens a mis en évidence les risques thromboemboliques potentiellement liés à l'utilisation de ces agents, tout particulièrement à l'aprotinine, qui a été associée à une augmentation de 181 % du risque d'événements cérébrovasculaires alors que l'acide tranexamique n'augmentait pas ce risque<sup>18</sup>. En analysant de plus près les quatre patients ayant présenté un événement thromboembolique dans notre cohorte, on peut remarquer que seul un d'entre eux avait reçu de l'aprotinine comme antifibrinolytique, alors que les trois autres avaient reçu de l'acide tranexamique. Ainsi, le choix de l'agent antifibrinolytique semble n'avoir eu que peu d'influence sur l'incidence d'événements thromboemboliques. Par conséquent, la diminution de l'incidence d'événements thromboemboliques dans le groupe ayant interrompu précocement la prise de warfarine et utilisé de la daltéparine semble principalement attribuable au mode de désanticoagulation, qui représente la principale variable pouvant influencer le risque d'événements thromboemboliques et présentant des différences entre les deux groupes étudiés. Il sera intéressant de vérifier si cette tendance atteindra le seuil significatif dans le cadre d'une étude menée sur un plus grand échantillon. Ceci nous permettrait de prouver clairement qu'il y aurait avantage à utiliser un désanticoagulant préopératoire en interrompant précocement la prise de war-



farine et en utilisant transitoirement de la daltéparine lors d'un RNI sous-thérapeutique.

Il importe de mentionner que ces résultats s'appliquent tout particulièrement aux patients exposés à un risque thromboembolique élevé, car cette étude ne s'est pas intéressée à l'interruption précoce de la prise de warfarine associée à l'utilisation d'une HFPM chez des patients présentant un risque moindre d'événements thromboemboliques. Par contre, il est à noter que certains patients présentant une association de plusieurs facteurs de risque thromboemboliques (fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 25 %, oreillette gauche dilatée ou insuffisance aortique chez un patient présentant de la fibrillation auriculaire) auraient pu bénéficier de l'application de cette nouvelle procédure de désanticoagulation si la sélection des patients exposés à un risque thromboembolique élevé avait été plus large. Ainsi il serait intéressant, avec la prolongation d'une telle étude, d'identifier des catégories de patients exposés à un risque élevé, pouvant bénéficier davantage de l'application de la stratégie de désanticoagulation proposée.

Comme les différents processus de désanticoagulation préopératoire n'ont été examinés dans cette étude que dans un contexte préparatoire de chirurgie cardiaque, d'autres types de procédures chirurgicales pourraient très bien ne pas présenter les mêmes avantages ou désavantages. Dans la littérature médicale, divers types de chirurgies, comme les neurochirurgies, les chirurgies de cancer urogynécologiques, intra-abdominaux ou du sein ainsi que les résections transurétrales de la prostate représentent un risque hémorragique comparable aux chirurgies cardiaques. Ainsi, bien que des études plus spécifiques soient nécessaires afin d'identifier clairement l'influence des deux différents modes de désanticoagulation, on pourrait s'attendre, un jour ou l'autre, à des résultats comparables à ceux-ci pour ces types de chirurgie.

En conclusion, l'implantation de la nouvelle procédure de désanticoagulation utilisant transitoirement la daltéparine lors de l'interruption précoce de la prise de warfarine par des patients exposés à un risque élevé d'événements thromboemboliques semble au moins aussi sûre en phase préparatoire à une chirurgie cardiaque élective que l'interruption tardive de l'administration de warfarine sans prise transitoire d'anticoagulant. Elle est en outre associée à une diminution significative du nombre moyen d'unités de plaquettes et de cryoprécipités transfusées par patient, de la fréquence d'utilisation de culots globulaires (avec une tendance à la baisse du nombre moyen de culots reçus), de même qu'à une tendance à la baisse des pertes sanguines postopératoires et des événements hémorragiques combinés. Une étude prospective à répartition aléatoire de plus grande envergure serait nécessaire afin de mieux cerner les avantages et désavantages significatifs de ces deux processus différents de désanticoagulation préopératoire.

## Remerciements

Nous remercions les chirurgiens cardiaques de l'Hôpital Laval pour nous avoir autorisé l'accès aux informations de la banque de données de chirurgie cardiaque ainsi que de l'intérêt qu'ils ont manifesté pour ce projet, madame Brigitte Dionne, infirmière responsable de la base de données, pour le soutien qu'elle nous a apporté lors de la collecte de données, M. Serge Simard, biostatisticien à l'Hôpital Laval, pour sa contribution à l'analyse statistique des données de l'étude, l'équipe de pharmaciens du Centre de soins de jour pour leur participation à l'application de l'ordonnance collective définissant la nouvelle procédure de désanticoagulation.

Pour toute correspondance :

Nathalie Châteauvert

Département de pharmacie

Hôpital Laval

2725, chemin de Sainte-Foy

Québec (Québec) G1V 4G5

Téléphone : 418 656-4590

Télécopieur : 418 656-4925

Courriel : nathalie.chateauvert@ssss.gouv.qc.ca

## Abstract

**Objective:** To compare a new method for reversal of anticoagulation using dalteparin as transition anticoagulant when warfarin is discontinued early, as opposed to late reversal of anticoagulation without using dalteparin with respect to the incidence of hemorrhagic and thromboembolic events in patients at high-risk of thromboembolic events undergoing elective cardiac surgery at Hôpital Laval.

**Methods:** Following a systematic review of the charts of patients taking warfarin for anticoagulation from January 1, 2005, to February 16, 2007, 91 patients were included in the study. A group of 20 patients discontinued warfarin early and used dalteparin, while a group of 71 patients discontinued warfarin late, without using dalteparin.

**Results:** In the group of patients who discontinued warfarin late and did not use dalteparin, the incidence of hemorrhagic events was 14% (10 of 71 patients) as opposed to 0% (no reported cases) in the group of patients having discontinued warfarin early and having used dalteparin ( $p=0.11$ ). The incidence of thromboembolic events was 6% (4 patients) and 0% ( $p=0.57$ ) respectively, for the two different groups.

**Conclusion:** This new procedure for reversal of anticoagulation, using dalteparin prior to elective cardiac surgery, is at least as dependable as discontinuing warfarin late, without use of a transition anticoagulant.

**Key words:** dalteparin, warfarin, cardiac surgery, reversal of anticoagulation.

## Références

1. Fondation des maladies du coeur. Le nouveau visage des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au Canada. Ottawa : Institut canadien d'information sur la santé 2000. <http://ww2.fmcoeur.ca> (site visité le 6 novembre 2006).
2. Fondation des maladies du cœur du Canada. Traitement des maladies du coeur. <http://ww2.fmcoeur.ca> (site visité le 6 novembre 2006).
3. Institut de recherche en santé du Canada. Heart Disease - Your Health Research Dollars Work 2006-2007 <http://www.cihr-irsc.gc.ca> (site visité le 10 avril 2008).
4. Santé Canada. Le nouveau visage des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au Canada. [http://www.phac-aspc.gc.ca/ccdpc-cpcmc/cvd-mcv/publications/hdsc\\_2000\\_f.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/ccdpc-cpcmc/cvd-mcv/publications/hdsc_2000_f.html). (site visité le 10 avril 2008).
5. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson DR, Poller L et coll. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy: evidence-based guidelines. *Chest* 2004;126(suppl 3):204-33.
6. Lancy CF, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Lexi-Comp's drug information handbook. 14e éd. Hudson (OH) : Lexi-Comp; 2006, 1946 pages.
7. Tinmouth AH, Morrow BH, Cruickshank MK, Moore PM, Kovacs MJ. Dalteparin as periprocedure anticoagulation for patients on warfarin and at high risk of thrombosis. *Ann Pharmacother* 2001;35:669-74.
8. Garcia DA, Ageno W, Libby EN, Bibb J, Douketis J, Crowther MA. Perioperative anticoagulation for patients with mechanical heart valve: a survey of current practice. *J Thromb Thrombolysis* 2004;18:199-203.
9. Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, Spandorfer J, Douketis J, Jacobson A et coll. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost* 2006;4:1246-52.
10. Spyropoulos AC, Turpie AG. Perioperative bridging interruption with heparin for the patient receiving long-term anticoagulation. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:373-9.
11. Amorosi SL, Tsilimingras K, Thompson D. Cost analysis of bridging therapy with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin during temporary interruption of chronic anticoagulation. *Am J Cardiol* 2004;93:509-11.
12. Harder S, Klinkhardt, Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulation and/or antiplatelet therapy. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:963-81.
13. Larson B, Zumberg M, Kitchens C. A feasibility study of continuing dose-reduced warfarin for invasive procedures in patients with high thromboembolic risk. *Chest* 2005;127:922-7.
14. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, Anderson DR, Turpie AG, Bates SM. 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;110:1658-63.
15. Scott BH, Seifert FC, Grimson R. Blood transfusion is associated with increased resource utilisation, morbidity and mortality in cardiac surgery. *Ann Car Anaesth* 2008;11:15-9.
16. McDonald SB, Renna M, Spitznagel EL, Avidan M, Hogue CW, Moon MR et coll. Preoperative use of enoxaparin increase the risk of postoperative bleeding and re-exploration in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:4-10.
17. Medalion B, Frenkel G, Patachenko P, Hauptman E, Sasson L, Schachner A. Preoperative use of enoxaparin is not a risk factor for postoperative bleeding after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1875-9.
18. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-65.

## Lettre au rédacteur : exprimez-vous !

La mise en place d'une rubrique intitulée *Lettre au rédacteur* s'inscrit dans le processus d'indexation de notre revue. En effet, dès janvier 2009, il sera possible de publier, dans le *Pharmactuel*, des lettres de lecteurs adressées au rédacteur. Celles-ci peuvent consister en une opinion ou un commentaire suscités par un article publié dans les plus récents numéros du *Pharmactuel*. Elles peuvent susciter un débat contradictoire, mais doivent demeurer constructives. Dans le cas où une lettre reçue fait référence à un article récemment publié, le rédacteur enverra la lettre aux auteurs afin qu'ils puissent émettre un court commentaire s'ils le désirent. Tant la lettre au rédacteur que la réponse des auteurs pourront être publiées. Alors exprimez-vous !

Julie Méthot, M.Sc., Ph.D., est pharmacienne à l'Hôpital Laval et rédactrice en chef du *Pharmactuel*