



Antiplaquettaires et hémorragie peropératoire

Rev Med Suisse 2006; 2: 2684-7

P.-G. Chassot
A. Delabays
P. Ravussin
D. R. Spahn

Dr Pierre-Guy Chassot
 Service d'anesthésiologie
Dr Alain Delabays
 Département de cardiologie
 CHUV, 1011 Lausanne
 pchassot@chuv.ch
 alain.delabays@ehc.vd.ch

Pr Patrick Ravussin
 Département d'anesthésiologie
 et de réanimation
 CHCVs, 1950 Sion
 patrick.ravussin@rsv-gnv.ch

Pr Donat R. Spahn
 Institut für Anaesthesiologie
 USZ, 8091 Zürich
 donat.spahn@usz.ch

Antiplatelet drugs and intraoperative haemorrhage

Current literature demonstrates that there is less risk involved in maintaining antiagregant therapy (which might imply to transfuse more the patients), than in stopping it, which then increases dangerously the risk of coronary thrombosis. Aspirin, as a secondary preventive drug, should not be interrupted. Clopidogrel is essential for protection against thrombosis in areas where the endothelium is not intact. Unless there is a high hemorrhagic risk in closed cavities (intracranial surgery), clopidogrel should not be interrupted. Furthermore, any surgical intervention increasing the coagulability of the platelets, it seems particularly dangerous to stop such medication perioperatively.

Les données actuelles de la littérature démontrent qu'il y a moins de risques à maintenir les antiplaquettaires en périopératoire et devoir transfuser le malade qu'à les arrêter et risquer une thrombose coronarienne. L'aspirine en prévention secondaire ne doit jamais être interrompue. Le clopidogrel est capital pour la protection contre les thromboses dans les zones où l'endothélium n'est pas intact. Seul un risque hémorragique majeur dans une cavité fermée comme le crâne peut justifier son interruption. Il est particulièrement mal venu de stopper ces médicaments au moment d'une intervention chirurgicale qui s'accompagne elle-même d'une augmentation de la coagulabilité plaquettaire.

INTRODUCTION

Il est de tradition d'interrompre les médicaments antiplaquettaires (AP) une semaine avant un acte chirurgical par crainte d'un risque hémorragique excessif. Cette attitude est actuellement remise en question, notamment chez les malades porteurs de stents coronariens, à cause du risque de thrombose à l'arrêt des AP. La vulnérabilité des patients coronariens est déterminée par trois composantes :

- l'ischémie par déséquilibre entre la demande en O₂ (tachycardie, hypertension, douleur, stress, hypothermie) et l'apport en O₂ (hypotension, tachycardie, hypovolémie, anémie) ; elle

survient au niveau de sténoses serrées visibles à la coronarographie, mais n'est responsable que de la moitié des infarctus postopératoires ;¹

- la rupture de plaques athéromateuses instables, que le stress et la réaction inflammatoire opératoires peuvent activer ; ceci conduit à un thrombus occlusif responsable de l'autre moitié des infarctus postopératoires ;^{2,3} ces plaques correspondent à des sténoses angiographiques peu significatives (<60%) ;
- l'augmentation de la thrombogénicité du sang en per et postopératoire (syndrome inflammatoire systémique, hyperadhésivité plaquettaire, baisse de la fibrinolyse).⁴

Il apparaît donc particulièrement hasardeux d'interrompre un traitement AP précisément au moment où le risque thrombogène est le plus élevé.

INDICATIONS AUX ANTIPLAQUETTAIRES

Les AP utilisés pour la prévention primaire et secondaire des accidents vasculaires sont de trois types : 1) l'aspirine (≤ 300 mg/j), prescrite à vie, qui ne doit jamais être interrompue ;^{5,6} 2) le clopidogrel (Plavix[®] 75 mg/j) qui diminue de 30% le risque de récurrence après ictus et le risque d'infarctus après pose de stent ;⁷ et 3) les anti-GP IIb/IIIa qui sont utilisés pour la prévention de la thrombose immédiate après intervention coronarienne percutanée (ICP) et pose de stent.

Une bithérapie (aspirine + clopidogrel) est nécessaire en cas de plaque instable ou tant que les stents endovasculaires ne sont pas endothélialisés. La demi-vie sérique des AP est courte (2-4 heures), mais la liaison aux plaquettes est irrév-



versible ; la récupération dépend donc de la mise en circulation de thrombocytes frais, et non de la disparition de la substance libre. Malheureusement, 12-20% des patients ne répondent pas à l'aspirine et 6-24% résistent à l'effet du clopidogrel.⁸ La résistance aux antiplaquettaires peut expliquer la haute prévalence de récurrences d'infarctus ou de thrombose de stents chez certains malades.

Cas particulier : la dilatation coronarienne

La période qui suit une intervention coronarienne percutanée (ICP) est une phase à haut risque de thrombose parce que la sténose coronarienne, bien que reperméabilisée, est devenue momentanément instable à cause de la rupture de sa couverture endothéliale. Lors de dilatation simple, la cicatrisation de l'endothélium est complète en 2-4 semaines. Après pose de stent, il faut six semaines pour que l'armature soit recouverte par une mince couche de cellules musculaires lisses, et plus de douze semaines pour que le revêtement endothélial soit complet.⁹ Cette durée nécessaire à la réendothélialisation va déterminer celle de l'administration de clopidogrel, qui est indispensable tant que le stent n'est pas complètement recouvert. Elle varie selon le type de procédure (tableau 1).^{5,6}

Lorsqu'il se développe à l'intérieur d'un stent métallique simple (stent *passif*), l'endothélium a tendance à proliférer de manière excessive, ce qui conduit à un taux important

Tableau 1. Durée d'administration de la bithérapie (aspirine + clopidogrel) après intervention intracoronarienne percutanée

- Dilatation simple, sans pose de stent : 2-4 semaines
- Stent métallique simple (stent passif) : 4-6 semaines
- Stent actif, enduit de sirolimus : 3 mois
- Stent actif, enduit de paclitaxel : 6 mois
- Brachythérapie : 12 mois
- Attitude sécuritaire après stent actif : clopidogrel 12 mois
- Aspirine : à vie sans interruption

de resténoses à 6-12 mois (12-30%). Les stents actifs enduits de substances bloquant cette prolifération (sirolimus ou paclitaxel) ont un taux de resténoses de seulement 0,5-1,5% à un an.¹⁰ Mais le relargage très progressif de ces substances prolonge le délai de réendothélialisation, et impose de continuer une double thérapie (aspirine + clopidogrel) pendant trois mois pour le sirolimus et six mois pour le paclitaxel. Le bénéfice du clopidogrel est sensible jusqu'à douze mois.⁷ Au-delà d'un an, il n'améliore pas la prévention primaire et peu la prévention secondaire mais augmente le risque d'hémorragie spontanée.¹¹ L'administration de clopidogrel n'est pas indiquée au-delà d'un an, sauf situations exceptionnelles.

DÉLAIS APRÈS REVASCULARISATION CORONARIENNE

Les semaines qui suivent une revascularisation coronarienne sont une période très dangereuse parce que le vaisseau n'est pas complètement endothélialisé. En chirurgie non cardiaque (CNC), la mortalité (20-40%) et le taux

d'infarctus (30%) sont 5-10 fois supérieurs à ceux de la même opération sous traitement médical et à plus de trois mois.^{12,13} Le risque opératoire est d'autant plus élevé qu'on est proche de la revascularisation, il est nettement dégressif au-delà de six semaines.¹⁴ Les recommandations concernant la CNC sont les suivantes :^{5,15}

- après pontage aortocoronarien : délai de six semaines, aspirine à vie ;
- après ICP avec stent métallique simple : délai de 6-8 semaines, clopidogrel pendant 4-6 semaines, aspirine à vie ;
- après ICP avec stent actif : délai de trois mois (sirolimus) à six mois (paclitaxel), clopidogrel pendant 6-12 mois, aspirine à vie.

La revascularisation préopératoire n'a de sens qu'à trois conditions :

- l'indication est basée sur le status coronarien ; elle est la même qu'en dehors du contexte chirurgical ;
- les délais imposés entre la revascularisation et l'opération non cardiaque (6-24 semaines) doivent être compatibles avec l'évolution de l'affection chirurgicale ;
- les risques de la revascularisation et de la CNC sont additionnels ; ils ne sont inférieurs au risque de l'intervention sous protection médicamenteuse que dans le cas de syndrome coronarien instable et de renvoi de l'opération de trois à six mois.

COMPARAISON DES RISQUES

Arrêt des antiplaquettaires

L'arrêt prématuré des AP est extrêmement dangereux ; il double le risque d'infarctus et de décès lors de syndrome coronarien aigu ;¹⁶ il est le plus important prédicteur de risque après stent coronarien (*hazard ratio* : 57,13) ;¹⁰ il décuple la mortalité à un an des porteurs de stent actif (7,5% au lieu de 0,7%).¹⁷ L'arrêt de l'aspirine seule, même au-delà d'un an après une ICP, fait courir un risque de thrombose en cas de stent actif.¹⁸ La thrombose aiguë de stent est grevée d'une mortalité moyenne de 20-40% parce qu'elle correspond à l'interruption brutale du flux dans un vaisseau à débit conservé. Si l'on opère dans les trois semaines qui suivent l'arrêt précoce des AP, la mortalité oscille de 30%¹⁹ à 85%¹³ car le risque est aggravé par la phase d'hypercoagulabilité postopératoire et par le taux de complications cardiaques propres à l'intervention. Le danger hémorragique lié aux AP est-il tel qu'il justifie une pareille prise de risque ?

Risque hémorragique

Chez les patients sous aspirine seule, le risque hémorragique peropératoire moyen est augmenté par un facteur de 1,5, mais sans conduire à une augmentation de la morbidité ni de la mortalité chirurgicales.²⁰ L'aspirine n'est associée à un risque hémorragique accru que lors de certaines interventions particulières comme l'amygdalectomie, la prostatectomie transurétrale, et la neurochirurgie intracrânienne.²¹ Sous aspirine et clopidogrel, l'augmentation du risque hémorragique est de 30% en cardiologie.²² En chirurgie, l'augmentation du saignement est de 30-50% ; le taux de transfusions, dont l'incidence de complications n'est que de 0,4%,²³ est accru de 30%,^{14,24} mais sans modification



de la morbidité ni de la mortalité chirurgicales. Le risque majeur est celui d'hémorragies en espace clos (crâne, oeil).

Mise en balance

Sous AP, l'incidence des accidents ischémiques, variable selon l'acte opératoire, est celle des malades coronariens stabilisés (taux d'infarctus 2-6%, mortalité 1-5%),¹⁵ alors que l'arrêt préopératoire des AP est associé à un taux d'infarctus de 30% dont la mortalité est de 20-40%. Compte tenu de la faible augmentation des risques hémorragiques, les dangers à l'arrêt des AP sont largement supérieurs à ceux de leur maintien. En conséquence (figure 1) :

- l'aspirine après angor, ictus, infarctus ou revascularisation ne doit pas être interrompue en préopératoire ; seule la prescription en prévention primaire peut être stoppée ;
- lorsqu'il est indiqué pour un angor instable ou pendant la phase de réendothélialisation, le clopidogrel ne doit pas être interrompu ;
- dans le cas de la neurochirurgie intracrânienne, on propose d'arrêter le clopidogrel mais non l'aspirine ; la neurochirurgie stéréotaxique commande l'arrêt total de tout inhibiteur de la coagulation ;
- l'héparine de bas poids moléculaire est une alternative, mais elle est moins efficace que les AP ;¹⁶
- Les interventions qui nécessitent l'arrêt des AP doivent être évitées pendant la période de réendothélialisation (tableau 1).

Le problème de l'anesthésie locorégionale

Les doses d'aspirine (≤ 300 mg/jour) n'empêchent pas de procéder à une anesthésie locorégionale (ALR) ;²⁵ toutefois,

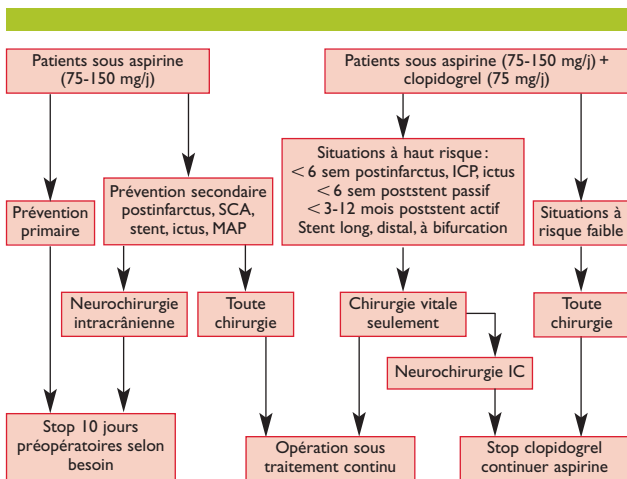


Figure 1. Algorithme de prise en charge des patients sous traitement antiplaquettaire préopératoire

SCA: syndrome coronarien aigu. MAP: maladie artérielle périphérique. ICP: intervention coronarienne percutanée. IC: intracrânien. Neurochirurgie: la continuation de l'aspirine est possible en cas de craniotomie; le traitement doit être interrompu en cas d'intervention stéréotaxique intracrânienne.

il est recommandé de s'abstenir d'une héparinisation peropératoire. La prise de clopidogrel dans les sept jours qui précèdent une intervention est une contre-indication formelle à l'ALR. Bien que l'anesthésie thoracique haute (> D6) induise un bloc sympathique cardiaque potentiellement

protecteur, ni la péridurale, ni la rachianesthésie ne modifient significativement le risque cardiaque des opérations.²⁶ Une indication formelle au clopidogrel commande donc de le maintenir et de renoncer à une anesthésie rachidienne. Les bénéfices potentiels de cette dernière peuvent être substitués par un β -bloqueur, un $\alpha 2$ -agoniste et des opiacés, bien que le confort du patient soit moindre.

La chirurgie urgente ou semi-urgente

Certaines indications chirurgicales ne peuvent pas tolérer le délai de trois à six mois imposé par la réendothélialisation de stents. Si une revascularisation préopératoire s'impose, il est capital de choisir la stratégie en fonction du délai possible entre la revascularisation et l'opération non cardiaque :

- délai > 6 semaines: stents métalliques simples, pontages aortocoronariens ;
- délai < 4 semaines: angioplastie par dilatation simple sans pose de stent, avec aspirine et clopidogrel pendant 2-4 semaines ; par précaution, l'aspirine et le clopidogrel sont maintenus en périopératoire lorsque les délais après ICP sont courts ;
- délai de 24-48 heures: traitement médical (β -bloqueur, aspirine et clopidogrel) continu périopératoire ; une coronarographie est inutile puisqu'elle ne pourra conduire à aucune sanction thérapeutique.

CONCLUSIONS

Les données actuelles de la littérature démontrent qu'il y a moins de risques à maintenir les antiplaquetitaires en périopératoire et devoir transfuser le malade qu'à les arrêter et risquer une thrombose coronarienne. L'aspirine en prévention secondaire ne doit jamais être interrompue. Le clopidogrel est capital pour la protection contre les thromboses dans les zones dont l'endothélium n'est pas intact ; seul un risque hémorragique majeur dans une cavité fermée comme le crâne peut justifier son interruption. Il est particulièrement mal venu de stopper ces médicaments au moment d'une intervention chirurgicale qui s'accompagne elle-même d'une augmentation de la coagulabilité plaquettaire. ■

Implications pratiques

Chez tout patient coronarien stenté et/ou dilaté récemment, il est de la plus haute importance de :

- Maintenir le traitement antiplaquettaire (aspirine et clopidogrel), en tous cas durant les six premiers mois
- Du point de vue de la cardiologie invasive, il existe trois méthodes pour dilater une artère coronaire sténosée :
 - Dilatation à haute pression
 - Pose d'un stent normal
 - Pose d'un stent actif (sirolimus ou paclitaxel)
- Chez tous les patients dilatés et/ou stentés, l'aspirine doit être maintenue à vie



Bibliographie

- 1 * Le Manach Y, Perrel A, Coriat P, et al. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 2005;102:885-91.
- 2 Dawood MM, Gupta DK, Southern J, et al. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: Implications regarding physiopathology and prevention. *Int J Cardiol* 1996;57:37-44.
- 3 * Giroud D, Li JM, Urban P, et al. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992;69:729-32.
- 4 Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-94.
- 5 ** Popma JJ, Berger P, Ohman EM, et al. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(Suppl. 3):576S-99.
- 6 * Serruys PW, Kutryk MJB, Ong ATL. Coronary artery stents. *N Engl J Med* 2006;354:483-95.
- 7 Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
- 8 ** Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention. The role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:27-33.
- 9 Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, et al. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: Pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:157-63.
- 10 * Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
- 11 Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. The CHARISMA trial. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
- 12 * Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1288-94.
- 13 * Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, et al. Major noncardiac surgery following coronary stenting: When is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63: 141-5.
- 14 * Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, et al. Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:234-40.
- 15 ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for non-cardiac surgery – executive summary. *Circulation* 2002;105:1257-67.
- 16 * Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;110:2361-7.
- 17 Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement. *Circulation* 2006;113:2803-9.
- 18 ** McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-21.
- 19 Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: A special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:456-9.
- 20 * Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its preoperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. *J Int Med* 2005;257:399-414.
- 21 Palmer JD, Sparrow OC, Iannotti F. Postoperative hematoma: A 5-year survey and identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery* 1994;35:1061-4.
- 22 * Steinbuhl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized trial (CREDO). *JAMA* 2002;288:2411-20.
- 23 Michlig C, Vu DH, Wasserfallen JB, et al. Three years of haemovigilance in a general university hospital. *Transfus Med* 2003;13:63-72.
- 24 * Chu MWA, Wilson SR, Novick RJ, et al. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004;78:1536-41.
- 25 Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, et al. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg* 1995;80:303-9.
- 26 Park WY, Thompson JS, Lee KK. Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: A randomized, controlled veteran affairs cooperative study. *Ann Surg* 2001;234:560-9.

* à lire

** à lire absolument