

# ANTIAGRÉGANTS : doit-on les arrêter avant un acte invasif ?

K. MAEYNS (1), V. LEGRAND (2), L. A. PIÉRARD (3) P. LANCELLOTTI (4)

**RÉSUMÉ :** Les antiagrégants plaquettaires sont les principaux médicaments prescrits en prévention primaire et secondaire de la maladie athéroscléreuse. La problématique de l'arrêt ou de la poursuite du traitement se pose avant tout acte invasif, en faisant la balance entre le risque thrombotique et hémorragique. La poursuite du traitement antiplaquettaire est préconisée pour la plupart des interventions et, particulièrement, chez les patients qui ont bénéficié d'un stent coronaire enrobé où le risque thrombotique est majeur.

**MOTS-CLÉS :** *Antiagrégants - Interruption en cas de traitement invasif - Risque thrombotique - Risque hémorragique*

## INTRODUCTION

La maladie coronarienne est la principale cause de morbi-mortalité dans le monde industrialisé. La fréquence de la maladie athéroscléreuse est, par ailleurs, en nette augmentation. La prévention primaire et secondaire est donc fondamentale. Les antiagrégants plaquettaires (APL) représentent la clé de voûte de cette prévention. Leur efficacité est liée à leur capacité à inhiber les fonctions plaquettaires, situation qui augmente inévitablement le risque hémorragique (1). Compte tenu de l'élargissement des indications et du grand nombre de patients recevant des antiagrégants, la question de leur interruption avant tout acte invasif se pose quotidiennement. Elle n'en est pas moins délicate, car l'arrêt des anti-plaquettaires expose à un risque potentiel de rebond d'accident thrombotique. Comment peser le rapport risque/bénéfice de leur arrêt temporaire chez un patient donné ? La multiplicité des situations cliniques pouvant motiver cette question nous amène à envisager la revue de littérature sous forme de questions-réponses.

## MÉCANISMES D'ACTION DES APL

Les APL actuellement disponibles sont l'aspirine (acide acétylsalicylique), le dipyridamole et les thiénopyridines (clopidogrel et ticlopidine). L'aspirine inhibe la production plaquettaire de thromboxane A<sub>2</sub>, puissant inducteur de l'agrégation, en inhibant de façon irréversible la cyclooxygénase plaquettaire (2). Cette inactivation se poursuit durant toute la vie de la plaquette (plus

ANTIPLATELET THERAPY : SHOULD IT BE WITHDRAWN BEFORE ANY INVASIVE PROCEDURE ?

**SUMMARY :** Antiplatelet therapy is the leading therapy for the primary and secondary prevention for the atherosclerotic arterial disease. The practical question of withdraw alavoiding or continuation of oral antiplatelet agents occurs currently before any invasive procedure. It is important to compare the relative thrombotic vs hemorrhagic risk. For most interventions, it is recommended to continue antiplatelet therapy. It is particularly important in patients who benefited from drug-eluting stents where the thrombotic risk is major.

**KEYWORDS :** *Antiplatelet therapy - Interruption in case of invasive procedure - Thrombotic risk - Hemorrhagic risk*

ou moins 7 jours) et est complète pour de faibles doses d'aspirine. Les effets secondaires de l'aspirine sont essentiellement hémorragiques. La prise régulière d'aspirine double le risque de saignements gastro-intestinaux et provoque plus ou moins 1 saignement intracrânien pour 1.000 patients en 3 ans (3). Les thiénopyridines inhibent, par l'intermédiaire de leurs métabolites actifs, l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP en modifiant de façon irréversible l'un des récepteurs plaquettaires de l'ADP. L'inactivation dure également le temps de la vie de la plaquette. Les effets secondaires sont essentiellement hématologiques et digestifs. Par rapport à la ticlopidine, le traitement par clopidogrel n'entraîne pas de neutropénie. Par rapport à l'aspirine, le clopidogrel déclenche moins d'hémorragie digestive, mais davantage de rashes cutanés et de diarrhées (4).

## RÈGLES GÉNÉRALES

Régulièrement, lors de l'entretien précédant une procédure invasive ou une intervention chirurgicale, le premier réflexe est d'arrêter les APL, décision qui peut malheureusement se révéler lourde de conséquences. Chez de nombreux patients, cette interruption est suivie de la prescription d'héparine de bas poids moléculaire dont l'efficacité n'est pas prouvée et même controversée, puisque paradoxalement, elle pourrait augmenter le risque hémorragique. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à demi-vie courte est parfois proposée par certains, mais ne semble pas plus légitime. En l'absence de données prospectives et de recommandations officielles, le clinicien se sent souvent désarmé. La décision d'interrompre ou non les APL doit naître d'une

(1) Assistante, (2) Professeur de Clinique, Chef de Service associé, (3) Professeur ordinaire, Chef de Service, (4) Professeur de Clinique, Chef de Clinique, Service de Cardiologie, CHU Liège.

TABLEAU I. RISQUE THROMBOTIQUE

Risque thrombotique faible	Risque thrombotique moyen	Risque thrombotique important
• Sujet âgé	• Stent nu ancien	• Stent nu < 12 mois
• Syndrome coronaire aigu datant de plus d'1 mois	• Diabète	• Stent nu < 6 semaines
• Angor stable	• Insuffisance rénale	• Syndrome coronaire aigu récent (< 1 mois)
• Prévention secondaire	• Artérite	• Aspirine + thiénoïdine
• Prévention secondaire de l'AVC chez un patient sans cardiopathie emboligène	• Utilisation de thiénoïdines	• Patient tri-tronculaire et incomplètement revascularisé
• Fibrillation auriculaire chez un sujet < 65 ans sans FR thrombotique et sans cardiopathie emboligène	• Antécédent d'infarctus du myocarde	• Patient diabétique ayant une maladie coronaire diffuse
• Prévention primaire de la maladie athérotrombotique	• Angine de poitrine modérée	• Antécédents de thrombose aiguë de stent notamment à l'arrêt des médicaments APL
	• Insuffisance cardiaque compensée	

discussion collégiale et de l'évaluation individuelle du rapport risque/bénéfice. Quel risque est-il acceptable de «choisir» : un risque hémorragique ou un risque thrombotique ? De récents consensus d'experts peuvent toutefois aider à la réflexion. Les APL ne doivent pas être arrêtés de façon unilatérale. Le patient devrait idéalement participer à la discussion et être averti des risques liés aux modifications de son traitement. Avant tout, il faut connaître l'indication : est-elle réelle ?; est-elle formelle ?; est-elle dans le cadre de la prévention primaire ou secondaire ?; les risques thrombotique et hémorragique sont-ils mineurs, modérés ou majeurs ?; le risque hémorragique est-il contrôlable ou non ?; quel type de chirurgie est envisagé ?; quelle est la technique d'anesthésie ?; le patient est-il porteur d'un stent enrobé actif ? Pour rappel, il n'y a pas de moyen de dépistage du risque hémorragique encouru; le temps de saignement est inefficace et inutile. Il en est de même pour les autres tests d'hémostase primaire. En pratique, lorsque l'interruption est jugée indispensable, les APL sont arrêtés

7 à 10 jours avant la procédure invasive. Le risque cardiovasculaire lié à l'interruption des APL doit inciter à une reprise post-opératoire précoce. Chez les patients à haut risque cardiovasculaire traités par l'association aspirine + clopidogrel, le risque hémorragique sous Plavix® étant supérieur à celui sous aspirine, l'arrêt du Plavix® peut être préconisé; la poursuite de l'aspirine est par contre hautement souhaitable. En cas de risque hémorragique majeur, l'arrêt des 2 est à discuter au cas par cas.

## SITUATIONS CLINIQUES

### FAUT-IL POURSUIVRE UN APL (ASPIRINE) PRESCRIT EN PRÉVENTION PRIMAIRE ?

Un principe fondamental de la médecine est une fois de plus d'application : *primum non nocere*. Il faut évaluer pour chaque patient le rapport risque/bénéfice. Des méta-analyses ont montré que l'aspirine prescrite à petites doses diminue de 15% le risque relatif de la survenue d'un premier événement cardio-vasculaire (5). La US Preventive Task Force, l'American Heart Association et l'International Atherosclerosis Society préconisent l'utilisation d'aspirine à la dose de 75 à 150 mg chez les patients (hommes et femmes) dont le risque cardio-vasculaire à 10 ans est  $\geq 10\%$  et qui ne présentent pas de contre-indications. Depuis 2003, la Société Européenne de Cardiologie propose d'utiliser l'aspirine chez les patients avec un risque de 5% à 10 ans, établi selon l'échelle SCORE (6). Avant une intervention, l'arrêt de l'aspirine doit se faire plus librement. Par exemple, l'arrêt du traitement chez un simple hypertendu aux facteurs de risque modérés ne pose pas de problème. L'usage est d'interrompre l'aspirine avant l'acte invasif. A l'inverse, chez les patients à plus haut risque, malades âgés, diabétiques, la décision est plus délicate et fait appel à une évaluation stricte du risque/bénéfice. L'important dans cette situation est de reprendre le traitement après l'intervention.

### QUE FAIRE CHEZ UN PATIENT PORTEUR D'UN STENT CORONAIRE ?

Pour rappel, en cas de pose de stent intracoronaire, l'association aspirine + clopidogrel est recommandée pendant 1 mois pour les stents nus, 3 mois pour les stents actifs enrobés au sirolimus et 6 mois pour un stent au paclitaxel. (7) En cas de syndrome coronaire aigu, cette association est remboursée en Belgique pendant un an. Le risque thrombotique est majeur dans les

TABLEAU II. RISQUE HÉMORRAGIQUE SELON LA PROCÉDURE

	Risque hémorragique faible ou intermédiaire	Risque hémorragique élevé
<b>Stomatologie</b>	Extraction dentaire	Chirurgie lourde, ostéotomie, mise en place d'implant, extraction compliquée
<b>Endoscopie digestive</b>	Gastroskopie, rectosigmoidoscopie, coloscopie sans polypectomie, échoendoscopie diagnostique, cholangiographie rétrograde, endoscopie diagnostique, entéroscopie	polypectomie, macrobiopsie gastrique, mucosectomie, ampullectomie, sphinctéromie endoscopique, photodestruction et photocoagulation laser, traitement endoscopique des varices oesophagiennes, procédures d'hémostase sur des lésions vasculaires
<b>Chirurgie</b>	<p><b>Risque faible (&lt; 1 %)</b> Chirurgie endoscopique Cataracte Chirurgie mammaire Chirurgie superficielle</p> <p><b>Risque intermédiaire (&lt; 5 %)</b> Endartériectomie carotidienne Chirurgie tête et cou Chirurgie intrathoracique et intrapéritonéale Chirurgie orthopédique</p>	<p>Urgence chirurgicale</p> <p>Chirurgie aortique</p> <p>Chirurgie vasculaire périphérique</p> <p>Chirurgie avec pertes sanguines importantes mais anticipées (prostatectomie)</p>

4 à 6 semaines après la mise en place d'un stent nu, dans les 6 semaines suivant la survenue d'un syndrome coronaire aigu et dans les 6, voire 12 mois de l'implantation d'un stent actif. L'arrêt du clopidogrel est particulièrement dangereux dans le cas des stents actifs : risque de thrombose augmenté pendant la phase de ré-endothélialisation (30%) et à long terme (2-7%) (8). La mortalité associée à la thrombose de stent est élevée (20-45%). Dans ces cas, il est préférable de pouvoir différer l'intervention (9). Si le risque hémorragique est majeur, le clopidogrel peut être arrêté 4-5 jours avant l'intervention. Le cardiologue doit impérativement en être informé au préalable.

TABLEAU III. QUE FAIRE EN PRATIQUE ?

	Risque thrombotique faible	Risque thrombotique moyen	Risque thrombotique important
<b>Risque hémorragique nul</b>	Poursuite APL	Poursuite APL	Bithérapie poursuivie
<b>Risque hémorragique contrôlable</b>	Arrêt APL	Relayer le clopidogrel par de l'aspirine	Arrêt thiénoïdines 5 j et poursuite aspirine
<b>Risque hémorragique majeur</b>	Arrêt des APL	Arrêt des APL HBPM ou HNF	Arrêt thiénoïdines 5 j ?  Arrêt aspirine 5 j ? HBPM 150UI/KG/J ? ou HNF (TCA x 2) ?
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire à dose curative, HNF : Héparine non fractionnée			

#### QUE FAIRE AVANT UN PONTAGE CORONAIRE ?

La perte de sang chez un adulte bénéficiant d'un pontage aorto-coronaire est de plus ou moins 1 L. Les facteurs de risque péri- et post-opératoires sont variés : l'âge, l'insuffisance rénale, le diabète, un taux bas d'hématocrite, la durée de l'intervention, l'utilisation récente d'antiagrégants et de thrombolytique. Les sociétés américaines de cardiologie (ACC/AHA) recommandent d'arrêter l'aspirine (7-10 j) avant une chirurgie coronaire dans un contexte d'angor stable et de plaque à faible risque. Dans les autres situations, on préconise de poursuivre le traitement, mais avec de petites doses (75 à 100 mg) d'aspirine surtout chez les patients prenant de nombreux agents antithrombotiques. Pour les patients sous clopidogrel, le délai optimal d'arrêt est moins clair. Les ACC/AHA recommandent de l'arrêter au moins 5 jours avant l'intervention. Rappelons que l'aspirine et le clopidogrel n'augmentent pas de manière significative le risque de saignements quand ils sont interrompus 5 jours avant l'intervention; par contre, la prise de ces médicaments endéans les 5 jours préopératoires augmente le risque de saignements per-opératoires sans augmenter la mortalité périopératoire. L'aspirine sera reprise immédiatement après la chirurgie, ce qui diminue le risque d'occlusion précoce du greffon sans augmenter fortement les saignements (10).

*QUE FAIRE LORS DE PROBLÈMES DENTAIRES ?*

Chez les patients présentant des saignements gingivaux, l'aspirine à petite dose doit être poursuivie. De récentes études montrent que la majoration des saignements gingivaux ne survient que pour des dosages supérieurs d'aspirine (325 mg/j) (11). Le problème hémorragique ne se pose par conséquent que pour les procédures chirurgicales (extractions, chirurgie gingivale ou alvéolaire). Cette chirurgie cependant ne lèse pas de vaisseaux importants et une hémorragie majeure est généralement contrôlée par une compression et, si nécessaire, un hémostatique local. Certains proposent de réaliser des bains de bouche avec de l'acide tranexamique, bien que cette approche puisse aussi altérer mécaniquement le caillot en place et perturber la compression. Les AHA/ACC et l'American Dental Association recommandent de poursuivre l'aspirine à petite dose (jusque 100 mg) et le clopidogrel pour des procédures dentaires mineures (extraction même multiple) (12). Pour les chirurgies plus lourdes telles que ostéotomie, mise en place d'implant, extractions compliquées, les APL peuvent être arrêtés au maximum 4 j avant l'intervention et doivent impérativement être repris dans les jours qui suivent la procédure.

*QUE FAIRE AVANT UNE INTERVENTION ORTHOPÉDIQUE ?*

Il faut distinguer l'intervention urgente pour fracture de l'intervention de routine. Une étude a été réalisée en 2006 sur 98 patients avec une fracture de hanche dont la moitié prenait de l'aspirine. Les résultats ne montrent pas de différence significative de perte de sang entre les 2 groupes. L'élément déterminant était le site de fracture (13). Même si l'intervention est programmée, différents collègues d'experts recommandent de ne pas arrêter l'aspirine. Quand une intervention est programmée, l'utilisation de stents enrobés peut se discuter vu la nécessité d'une longue antiagrégation.

*QUE FAIRE EN CAS DE CHIRURGIE DE LA CATARACTE*

Ce problème fréquent compte tenu de l'âge des patients traités par APL au long cours a fait l'objet d'une série d'études rétrospectives : la majorité ne rapportent pas de risque hémorragique sans arrêt du traitement (14, 15).

*QUE FAIRE EN CAS DE CHIRURGIE VASCULAIRE PÉRIPHÉRIQUE ?*

La mortalité post-opératoire d'une chirurgie vasculaire périphérique est d'origine cardiaque dans 50 % des cas. De plus, 20 % des infarctus

post-opératoires sont létaux. Il est donc préconisé de poursuivre, voire d'instaurer, l'aspirine en période péri-opératoire. L'aspirine en pré-opératoire augmente peu le risque de saignements et n'empêche pas la réalisation d'une anesthésie loco-régionale (16). Dans la chirurgie carotidienne, le bénéfice net de l'aspirine en pré-opératoire, même s'il accroît le risque d'hématomes, en fait une recommandation de grade I A (17).

*QU'EN EST-IL DANS LES AUTRES TYPES DE CHIRURGIE ?*

En neurochirurgie, les APL semblent augmenter le risque d'hématomes post-opératoires et donc de mortalité.

En chirurgie obstétrique, la prise d'aspirine pendant la grossesse ne semble pas induire d'hémorragie de la délivrance.

*QUE FAIRE LORS DE PROCÉDURES INVASIVES NON CHIRURGICALES ?**En gastro-entérologie*

Il n'y a pas d'indication d'arrêter l'aspirine avant une gastroscopie. Par contre, il est recommandé de la suspendre avant toute autre procédure. L'incidence de saignement après une polypectomie est de 0,11 à 0,42%. Notons que l'ablation d'un polype colique semble surtout entraîner un risque hémorragique s'il est de grande taille et chez les personnes âgées. Si l'aspirine est instaurée en prévention primaire, il est recommandé de la cesser 10 à 14 jours avant une polypectomie ou une sphinctérotomie. S'il s'agit d'une prévention secondaire, l'arrêt est recommandé pendant une semaine (18).

*En urologie*

Il n'y a pas de recommandations. Une étude récente a été réalisée chez des patients prenant ou non de l'aspirine et bénéficiant d'une biopsie prostatique transrectale. L'aspirine n'augmente pas les saignements vésicaux modérés, mais prolonge l'hématurie et les saignements rectaux sont par ailleurs plus fréquents. Des saignements plus sévères n'ont pas été répertoriés (19).

*QUE FAIRE DANS LES ANESTHÉSIES LOCO-RÉGIONALES ET RÉGIONALES PÉRIPHÉRIQUES ?*

Bien que la littérature soit disparate, il semble que l'aspirine n'accroisse pas le risque d'accidents neurologiques. Dans les blocs superficiels, seule l'aspirine paraît sans risque. Pour les thiénoxydines, il est sans doute préférable d'arrêter le traitement et, pour les urgence, de choisir,

éventuellement, une autre anesthésie ou une technique à faible risque quand elle est possible (veineuse). Dans les blocs profonds, compte tenu des risques d'hématome profond, la prudence s'impose même pour l'aspirine et un autre mode d'anesthésie doit être proposé.

## CONCLUSION

La question du maintien de l'arrêt des APL se pose quotidiennement. En l'absence d'études validées pour chaque situation, on doit tenir compte de la technique chirurgicale, de la possibilité d'hémostase et du risque cardiovasculaire spécifique. Le risque hémorragique est considéré comme faible pour les gestes dentaires, ophtalmologiques, fibroscopiques, orthopédiques, pour la chirurgie du cœur et des vaisseaux; dans ces cas, sauf si le risque thrombotique est mineur, on poursuit les APL. Le risque thrombotique est par contre majeur en cas de stents coronaires enrobés et dès lors, il convient de différer l'intervention ou, en tout cas, de maintenir l'aspirine.

## BIBLIOGRAPHIE

- Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, et al.— A systematic review and meta analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2006, **27**, 2667-2674.
- Kulbertus H.— L'aspirine: acquisitions récentes en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 695-703.
- Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C.— Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J clin invest*, 1982, **69**, 1366-1372.
- The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology.— Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart J*, 2004, **25**, 166-181.
- Collet JP.— Aspirine voor cardiovasculaire preventie : wanneer en voor wie voorschrijven ?. *Actualiteit*, 2006, **1**, 11-15.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-johnson K, et al.— European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice : Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2003, **10**, S1-S10.
- Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al.— Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice : data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*, 2007, **369**, 667-678.
- Collet JP, Montalescot G, Tanguy ML, et al.— impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation*, 2004, **110**, 2361-2367.
- Legrand V, Lancellotti P, Waleffe A, et al.— Actualités thérapeutiques en cardiologie. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 244-253.
- Cannon C, Mehta S, Aranki S.— Balancing the benefit and risk of oral antiplatelet agents in coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*, 2005, **80**, 768-779.
- Brennan M, Wynn R, Miller C, et al.— Aspirin and bleeding in dentistry: an update and recommendations. *Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod*, 2007, **104**, 316-323.
- Ardekian L, Gaspar R, Peled M, et al.— Does low-dose Aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *JADA*, 2000, **131**, 331-335.
- Kennedy MT, Roche S, Fleming SM, et al.— The association between Aspirin and blood loss in hip fracture patients. *Neurol Acta orthop belg*, 2006, **72**, 29-33.
- Burger W, Chemnitius JM, Kneissi GD.— Low-dose Aspirin for cardiovascular prevention-cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation-Review and Meta- Analysis. *J Intern Med*, 2005, **257**, 399-414.
- Katz J, Feldman MA, Bass EB, et al.— Study of Medical Testing for Cataract Surgery Team. Risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication use before cataract surgery. *Ophthalmology*, 2003, **110**, 1784-1788.
- Van Damme H, Larbuisson R, Limet R.— La prise en charge cardiaque préopératoire du patient vasculaire. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 409-414.
- Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, et al.— Carotid Endarterectomy- an evidence-based review : Report of the Therapeutics and Technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2005, **65**, 794-801.
- Giannarini G, Mogorovich A, Valent F.— Continuing or discontinuing low-dose Aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology*, 2007, **70**, 501-505.
- Kimchi NA, Broide E, Scapa E, et al.— Antiplatelet therapy and the risk of bleeding induced by gastro-intestinal endoscopic procedures: a systematic review of the literature and recommendations. *Digestion*, 2007, **75**, 36-45.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. P. Lancellotti, Service des Soins intensifs cardiologiques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.