

Mon patient sous bithérapie anti-plaquettaire doit bénéficier d'une intervention Quid ?

Cédric Hermans, Catherine Lambert¹

My patient under dual antiplatelet therapy has to undergo surgery: what to do?

An increasing number of patients benefit from a dual antiplatelet therapy combining a low dose of acetylsalicylic acid and a platelet adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonist (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor), generally indicated in presence of a coronary artery stent and/or a history of acute coronary syndrome. During invasive procedures (operations, biopsies, punctures, dental care, etc.) carried out electively or urgently, the management of this antiplatelet association is often problematic. It must weigh the thrombotic risks following their cessation against the hemorrhagic risks associated with their continuation. This brief article summarizes the practical strategies for managing antiplatelet associations during invasive procedures.

KEY WORDS

Antiplatelet agents, invasive procedures, dual therapy, acetylsalicylic acid, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor

Un nombre croissant de patients bénéficie d'une bithérapie antiplaquettaire (*dual antiplatelet therapy*) associant une petite dose d'acide acétylsalicylique et un inhibiteur du récepteur plaquettaire à l'ADP (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor), généralement indiquée par la présence d'un stent coronarien et/ou des antécédents de syndrome coronarien aigu. La gestion de cette association d'agents antiplaquetitaires à l'occasion de gestes invasifs (opérations, biopsies, ponctions, soins dentaires...) réalisés de façon élective ou en urgence est souvent problématique. Elle doit mettre en balance les risques thrombotiques liés à leur arrêt et les risques hémorragiques liés à leur poursuite. Ce bref article résume les stratégies pratiques de gestion des associations d'antiplaquetitaires lors de gestes invasifs.

Que savons-nous à ce propos ?

Un nombre croissant de patients bénéficie d'une bithérapie antiplaquettaire. La gestion de ces agents antithrombotiques à l'occasion de gestes invasifs est souvent complexe et problématique.

Que nous apporte cet article ?

Après une revue concise des propriétés des divers antiplaquetitaires, cet article synthétise de façon pratique à l'attention du médecin généraliste en première intention la bonne gestion de la bithérapie antiplaquettaire dans ces circonstances

What is already known about the topic?

An increasing number of patients benefit from a dual antiplatelet therapy. During invasive procedures, the management of these antithrombotic agents often proves complex and problematic.

What does this article bring up for us?

After briefly reviewing the properties of various antiplatelet agents, this article summarizes the practical strategies to manage properly antiplatelet therapy in these settings.

INTRODUCTION

Les agents anti-plaquettaires (AAP) représentent un des piliers du traitement et de la prévention des maladies thrombotiques artérielles, qu'il s'agisse de maladies coronariennes, cérébro-vasculaires ou artérielles périphériques. Plusieurs AAP différents sont actuellement disponibles. Leurs principales caractéristiques sont résumées dans le tableau 1.

1. L'**Acide Acétylsalicylique (AAS)** agit en inhibant de manière irréversible la cyclooxygénase de type 1 (COX-1), empêchant ainsi la conversion de l'acide arachidonique en thromboxane A_2 .
2. Le **Clopidogrel (Plavix®)** est largement utilisé depuis 1996, essentiellement dans le cadre de la prise en charge des syndromes coronariens aigus (SCA), la prévention des thromboses de stents, de même qu'en prévention secondaire de l'athérombose lorsque l'aspirine est contre-indiquée. Il s'agit d'une thiényridine de deuxième génération qui a quasi totalement remplacé la Ticlopidine, une thiényridine de première génération. Comme toutes les thiényridines, le Clopidogrel se lie de manière irréversible au récepteur plaquettaire P_2Y_{12} , empêchant ainsi la liaison de l'adénosine diphosphate (ADP) sur ce même récepteur. Il s'agit d'un mécanisme d'action totalement différent de celui de l'AAS. Le Clopidogrel est une pro-drogue qui nécessite l'action de plusieurs cytochromes pour générer le métabolite actif capable de se fixer sur le récepteur P_2Y_{12} et de l'inhiber. Il en résulte une variabilité biologique de l'effet du Clopidogrel et une latence dans l'obtention de l'effet antiplaquettaire, écourtée par l'administration d'une dose de charge. L'inhibition du récepteur étant irréversible, le délai nécessaire pour retrouver une fonction plaquettaire normale est en relation directe avec le temps de renouvellement des plaquettes. Généralement, les plaquettes se renouvellent à raison de 10 % par jour. Après 5 jours d'arrêt, le *pool* de plaquettes fonctionnelles est donc de 50 %. Cette régénération est cependant plus rapide en cas de *turnover* plaquettaire accéléré, tel que chez les patients diabétiques présentant une athéromatose diffuse ou lors d'un syndrome coronarien aigu. Dans ces circonstances de *turnover* plaquettaire accéléré, la régénération des plaquettes est plus rapide et une prise d'AAS en deux prises quotidiennes semble apporter aux patients une meilleure protection antithrombotique.
3. Le **Prasugrel (Efient®)** est une thiényridine de troisième génération qui comme le Clopidogrel est une pro-drogue qui se lie de manière irréversible au récepteur P_2Y_{12} des plaquettes. Par rapport au Clopidogrel, la métabolisation du Prasugrel est plus efficace, conduisant à une concentration plus importante du métabolite actif. Ceci explique une inhibition plaquettaire plus marquée. Comme pour le Clopidogrel, la récupération d'une fonction plaquettaire normale après l'arrêt du traitement est liée au renouvellement des plaquettes.
4. Le **Ticagrelor (Brilique®)** est un antagoniste réversible du récepteur P_2Y_{12} appartenant aux pyrimidines, analogue de l'adénosine triphosphate (ATP). Il est administré sous forme de composé actif, ne nécessitant pas de transformation *in vivo*, et présente une courte demi-vie (6-8 heures). L'effet biologique du Ticagrelor est plus rapide et plus intense que celui du Clopidogrel; la récupération de la fonction plaquettaire à l'arrêt du traitement est également plus rapide que celle à l'arrêt des thiényridines étant donné le caractère réversible de la liaison du Ticagrelor avec le récepteur P_2Y_{12} . Cela a pour conséquence que, même si l'inhibition plaquettaire est plus profonde qu'avec le Clopidogrel, le délai avant le recouvrement d'une fonction plaquettaire acceptable est similaire.
5. Le **Cangrelor** est un autre analogue de l'ATP, administré par voie intraveineuse uniquement, qui inhibe de manière réversible le récepteur P_2Y_{12} , sans nécessiter de biotransformation. Sa demi-vie est très courte, de l'ordre de trois minutes. De ses propriétés pharmacocinétiques découlent deux atouts : 1) le début de l'inhibition de la fonction plaquettaire est quasi-instantané et 2) le retour aux valeurs basales de fonction plaquettaire est très rapide après l'arrêt du traitement en moins d'une heure.

Tableau 1 : Caractéristiques pharmacologiques des agents antiplaquettaires (AAP)

	Cibles	Voies d'administration	Pro-drogue	Réversibilité
Aspirine	COX-1	Orale/intaveineuse	Non	Non
Clopidogrel	P_2Y_{12}	Orale	Oui	Non
Prasugrel	P_2Y_{12}	Orale	Oui	Non
Ticagrelor	P_2Y_{12}	Orale	Non	Oui
Dipyridamole	PDE	Orale	Non	Oui
Cangrelor	P_2Y_{12}	Intraveineuse	Non	Oui

COX : cyclo-oxygénase; PDE : phosphodiesterase; P_2Y_{12} : récepteur à l'adénosine diphosphate des plaquettes

UTILISATION ET INDICATIONS DES AAP

Les AAP sont utilisés en **monothérapie** généralement sous forme d'une petite dose d'AAS ou, alternativement, sous forme de Clopidogrel seul en cas d'intolérance ou d'inefficacité de l'AAS en prévention primaire et plus généralement secondaire des affections thrombotiques artérielles. Les AAP sont de plus en plus prescrits sous forme d'une **bithérapie**, à savoir l'association d'une petite dose d'AAS (80-100 mg) et un des inhibiteurs du récepteur P_2Y_{12} à l'ADP (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor).

Les principales indications de ce type d'association sont la survenue d'un syndrome coronarien aigu (SCA) et/ou la mise en place d'un stent coronarien. L'association AAS-Clopidogrel est fréquemment prescrite chez des patients à risque thrombotique artériel important en dehors d'un SCA ou de la mise en place d'un stent. Pour les syndromes coronariens aigus, les recommandations sont de prescrire une bithérapie antiplaquettaire associant l'aspirine et un inhibiteur du récepteur P_2Y_{12} pendant au moins douze mois, puis d'effectuer un relais par AAS ou Clopidogrel en monothérapie. Le choix de l'inhibiteur du récepteur P_2Y_{12} durant la période de bithérapie doit prendre en considération les caractéristiques du patient, en particulier son risque hémorragique, les co-médications, la présence éventuelle d'un stent coronarien et le type de SCA.

En phase aiguë d'un événement ischémique cérébrovasculaire non cardio-embolique, c'est l'AAS qui est actuellement encore la seule molécule préconisée. Il n'est toutefois pas inhabituel de recommander une association AAS-Clopidogrel dans ce contexte. Concernant la prévention secondaire à long terme, le Clopidogrel, l'AAS seul ou en association avec du Dypiridamole sont des alternatives possibles. Finalement, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique est également une indication pour un traitement antiplaquettaire par monothérapie, AAS ou Clopidogrel. Les principales indications des AAP sont résumées dans le tableau 2.

BITHÉRAPIE ANTIPLAQUETTAIRE ET GESTE INVASIF

Sur base des indications ci-dessus, un nombre croissant de patients bénéficie d'une bithérapie antiplaquettaire. Chez ces patients à l'occasion de gestes invasifs, les risques hémorragiques (liés au geste et/ou à la poursuite du traitement antiplaquettaire) et les risques thrombotiques (liés à leur arrêt et au contexte chirurgical) d'arrêt doivent être respectivement évalués et mis en balance. Des algorithmes décisionnels de gestion de cette bithérapie lors d'un geste invasif ou d'une chirurgie électorale plus ou moins lourde ont été proposés. Le choix d'interrompre ou de poursuivre le traitement antiplaquettaire doit mettre en balance d'une part le risque thrombotique lié à l'arrêt du traitement et, d'autre part, le risque hémorragique en cas de poursuite.

RISQUE HÉMORRAGIQUE LIÉ À LA POURSUITE DES AAP LORS D'UN GESTE INVASIF (TABLEAU 3)

Dans un passé pas si lointain, il était recommandé d'interrompre la prise d'AAS pendant la période péri-opératoire par crainte de complications hémorragiques. Il est désormais bien établi que le fait de maintenir l'AAS lors d'une intervention chirurgicale augmente les complications hémorragiques d'environ 50%. Néanmoins, la poursuite du traitement par AAS n'entraîne pas d'augmentation du risque d'hémorragie grave ni de la mortalité péri-opératoire (à l'exception de la neurochirurgie intracrânienne, de la chirurgie rachidienne entreprenant le canal médullaire, de la prostatectomie transurétrale et de la chirurgie du segment postérieur de l'œil). En outre, en cas d'anesthésie péridurale, il n'est pas prouvé que la prise d'une faible dose d'AAS augmente le risque d'hématome, pour autant que le taux de plaquettes sanguines soit normal. Le risque de complications hémorragiques péri-opératoires chez les patients traités par Clopidogrel est cependant plus élevé qu'avec l'AAS.

Tableau 2 : Principales indications actuelles des agents antiplaquettaires (AAP)

Pathologies	Molécules proposées
Syndrome coronarien aigu (SCA)	
<ul style="list-style-type: none"> Avec mise en place d'un stent Sans mise en place d'un stent 	<ul style="list-style-type: none"> Association aspirine et anti-P_2Y_{12} (Clopidogrel ou Prasugrel ou Ticagrelor) Association aspirine et anti-P_2Y_{12} (Clopidogrel ou Ticagrelor)
Au long cours, en prévention secondaire d'un événement athérombotique	
<ul style="list-style-type: none"> Accident vasculaire cérébral Événement coronarien Revascularisation myocardique percutanée après la période de bithérapie Artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique 	<ul style="list-style-type: none"> Aspirine +/- Dipyridamole ou Clopidogrel Aspirine ou Clopidogrel Aspirine ou Clopidogrel Aspirine ou Clopidogrel

Tableau 3 : Risque hémorragique selon le type de geste invasif

Faible risque de saignement	Risque modéré de saignement	Risque élevé de saignement
<ul style="list-style-type: none"> • Interventions dermatologiques • Interventions ophtalmologiques de la chambre antérieure • Extractions dentaires • Colonoscopies avec polypectomie <1 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • Interventions orthopédiques • Chirurgies viscérales • Colonoscopies avec polypectomie >1 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • Interventions cardiovasculaires • Interventions neurochirurgicales • Interventions ophtalmologiques de la chambre postérieure

Le risque hémorragique péri-interventionnel attribué aux AAP est variable selon la nature de l'acte invasif que l'on classe habituellement en trois catégories (Tableau 3) :

- à *faible risque* de saignement (interventions dermatologiques, ophtalmologiques de la chambre antérieure, extractions dentaires et colonoscopie avec polypectomie (<1 cm)) ;
- à *risque modéré* de saignement (interventions orthopédiques, chirurgie viscérale, colonoscopie avec polypectomie > 1 cm) ;
- à *risque élevé* de saignement (interventions cardiovasculaires, neurochirurgicales et ophtalmologiques de la chambre postérieure).

Ce risque doit être considéré différemment selon le contexte : une augmentation modérée du saignement lors d'une chirurgie cardiovasculaire va tout au plus augmenter les besoins transfusionnels; à l'inverse, un saignement dans un espace clos où le contrôle du saignement peut être difficile (boîte crânienne, chambre postérieure de l'œil) va mettre en jeu le pronostic fonctionnel, voire vital.

RISQUE THROMBOTIQUE LIÉ À L'ARRÊT DES AAP LORS D'UN GESTE INVASIF

Il est recommandé de ne plus interrompre systématiquement la prise d'AAS durant la période péri-opératoire chez les patients présentant des antécédents thrombotiques artériels, sauf lorsque le risque de complication hémorragique contrebalance formellement le risque de complication thrombotique qu'entraîne l'arrêt du traitement antiagrégant. La gestion des AAP est cependant plus complexe chez les patients sous bithérapie antiplaquettaire.

RISQUE THROMBOTIQUE LIÉ À L'ARRÊT DES AAP LORS D'UN GESTE INVASIF CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'UN STENT CORONARIEN

L'utilisation de stents coronariens dits conventionnels (non pharmaco-actifs) impose l'association d'AAS et d'un inhibiteur du récepteur P₂Y₁₂ durant au moins quatre à six semaines. Ce délai est nécessaire pour une endothélialisation complète de la prothèse. Cette couche endothéliale assure une protection physiologique contre le risque thrombotique local. L'AAS seul suffit ensuite et sera prescrit à vie à faible dose (80-100 mg/j). Les stents dits « pharmaco-actifs » (*drug eluting-stents*) imposent une bithérapie antiplaquettaire durant au moins six mois et de préférence durant un an (durée variable en fonction du type de stent). En effet, la substance libérée dans la paroi du stent (paclitaxel, sirolimus ou dérivés) inhibe la prolifération cellulaire réactionnelle de l'intima/media et réduit considérablement le risque de re-sténose. Cet effet bénéfique est d'ailleurs à l'origine de leur développement et de leur succès actuel. Faute de prolifération endothéliale liée à cet effet pharmacologique local, le métal du stent peut, sur certains segments, rester « nu » durant plusieurs mois (voire des années ?). Ceci entraîne un risque thrombotique prolongé qui justifie un traitement antiplaquettaire intensif et nettement plus long qu'avec un stent conventionnel.

Le risque de thrombose de stent dépend en premier lieu du délai entre la mise en place du stent et l'arrêt des AAP, mais également de facteurs cliniques et angiographiques (Tableau 4). L'arrêt prématuré du traitement antiplaquettaire, dans la première année suivant l'implantation d'un stent coronarien pharmaco-actif, est associé à une augmentation des événements cardiovasculaires, des thromboses de stent et également à une surmortalité.

Tableau 4 : Facteurs de Risque de thrombose de Stent

➤ Tout type de stent posé il y a moins de 6 semaines
➤ Stent pharmaco-actif < 12 mois
➤ Infarctus du myocarde sans élévation du segment ST < 6 semaines ou infarctus du myocarde avec élévation du segment ST < 12 mois
Autres facteurs de risque majeur liés au patient
➤ Age avancé, diabète ou insuffisance rénale
➤ Altération de la fonction ventriculaire gauche
➤ Présence d'une néoplasie active
➤ Antécédent de thrombose de stent
Autres facteurs de risque majeur liés au Stent
➤ Longueur élevée ou grand nombre de lésions stentées
➤ Stents de petit calibre ou stent sous-dimensionné
➤ Stenting de lésions ostiales ou de bifurcation
➤ Déploiement suboptimal du stent
➤ Présence de calcifications

Le risque de thrombose de stent est considéré comme majeur dans les cas suivants :

- tout type de stent posé il y a moins de six semaines ;
- stent pharmaco-actif 12 mois ;
- infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI) endéans les 6 semaines ;
- infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI) endéans les 12 mois.

En dehors de ces situations, le risque est considéré comme modéré chez les patients porteurs de stent coronarien. Un risque modéré peut toutefois être reclassé au cas par cas en risque majeur si coexistent d'autres facteurs de risque reconnus de thrombose de stent. Ces facteurs de risque sont l'âge avancé, le diabète, l'insuffisance rénale, l'altération de la fonction ventriculaire gauche, la présence d'une néoplasie active et un antécédent de thrombose de stent. Les facteurs angiographiques à haut risque sont : la longueur élevée ou le grand nombre de lésions stentées, les stents de petit calibre, les stenting de lésions ostiales ou de bifurcation, un déploiement suboptimal du stent, un stent sous-dimensionné et la présence de calcifications. L'appréciation du risque thrombotique lié aux paramètres angiographiques n'étant néanmoins pas aisément accessible au praticien, il est préférable de se référer au cardiologue en charge du patient avant toute décision de modification du traitement antiplaquettaire.

INFORMATION PERTINENTE À OBTENIR CHEZ TOUT PATIENT SOUS AAP DEVANT BÉNÉFICIER D'UN GESTE INVASIF (TABLEAU 5)

Sur base des informations ci-dessus, chez tout patient sous AAP candidat à un geste invasif, il est important de collecter les informations pertinentes concernant la nature du traitement par AAP, l'indication du traitement par AAP, la nature du geste invasif et le profil du patient (Tableau 5). L'objectif de la prise en charge est de diminuer le sur-risque hémorragique en lien avec le traitement d'AAP tout en limitant le risque thrombotique lié à son interruption.

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA GESTION DE LA BITHÉRAPIE ANTIPLAQUETTAIRE LORS DE GESTES INVASIFS

Pour la grande majorité des interventions à faible risque hémorragique, le traitement d'AAP ne doit pas être interrompu, même en cas de bithérapie. L'indication de la bithérapie doit en revanche se rediscuter, en particulier chez les patients à plus d'un an de la mise en place d'un stent coronarien, compte tenu des risques d'une telle association. Tout geste invasif est d'ailleurs l'occasion de réévaluer l'indication d'un traitement par AAP ou ses modalités (posologie, type d'agent).

chez les patients à haut risque thrombotique. Le relais avec un anti-GPIIb/IIIa constitue une alternative et doit se discuter pour les patients à moyen et fort risque thrombotique.

La figure 2 propose une tentative de standardisation de la gestion de la bithérapie APP en tenant compte de la date de mise en place du stent, du type de stent et de la nature de la bithérapie antiplaquettaire et du risque

hémorragique lié au geste invasif. La décision finale de la gestion des AAP doit souvent faire l'objet d'une évaluation multidisciplinaire au cas par cas.

Le tableau 6 résume les principes généraux de gestion de la bithérapie antiplaquettaire lors de gestes invasifs, tels qu'explicités dans les dernières lignes de conduite de la Société Européenne de Cardiologie publiée tout récemment.

Figure 2 : Algorithme de prise en charge des patients traités par une bithérapie anti-plaquettaire

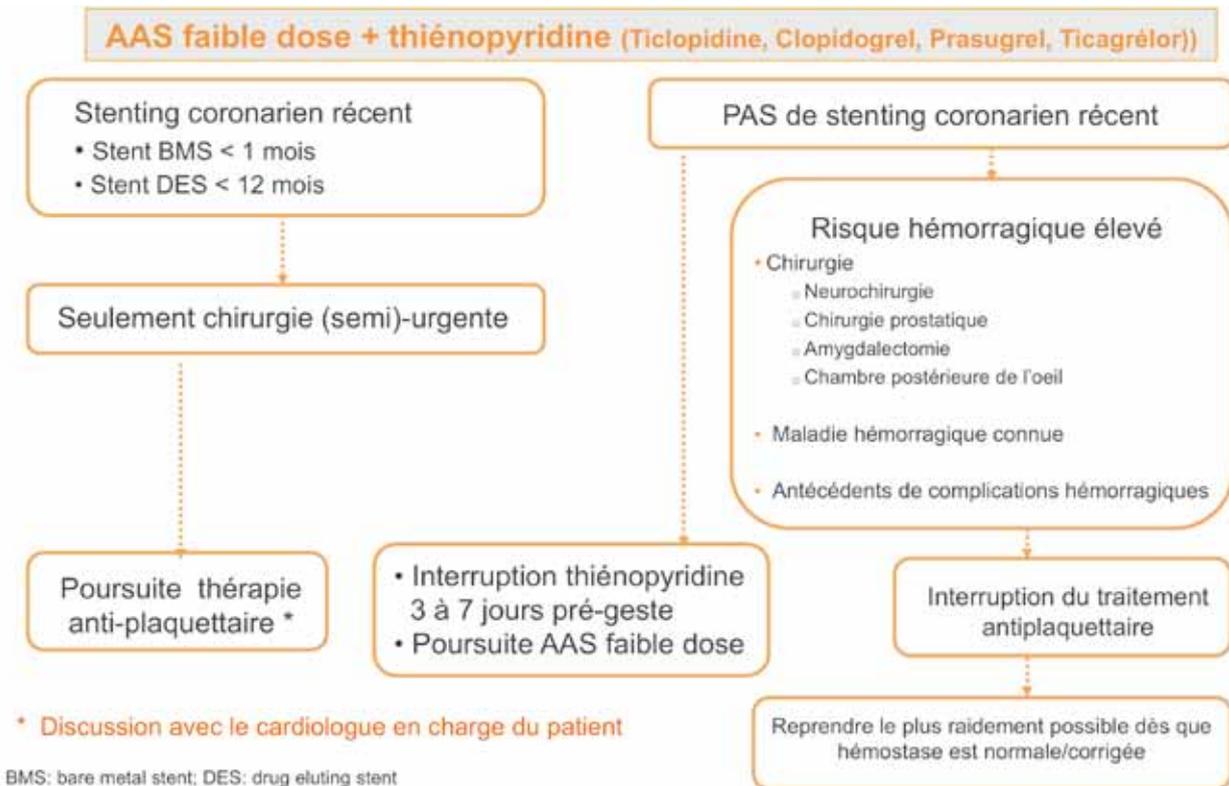


Tableau 6 : Gestion de la bithérapie antiplaquettaire parmi les patients bénéficiant d'une chirurgie élective non cardiaque

Il est recommandé de poursuivre l'aspirine en période péri-opératoire si le risque de saignement le permet et de reprendre le traitement anti-plaquettaire dès que possible en période post-opératoire.
Après l'implantation d'un stent coronaire, un geste chirurgical électif nécessitant l'arrêt de l'inhibiteur du récepteur P ₂ Y ₁₂ devrait être envisagé au moins après 1 mois, quel que soit le type de stent, si l'aspirine peut être maintenue tout au long de la période péri-opératoire.
L'interruption des inhibiteurs du récepteur P ₂ Y ₁₂ devrait être considérée au moins 3 jours avant la chirurgie pour le Ticagrélor, au moins 5 jours pour le Clopidogrel et au moins 7 jours pour le Prasugrel.
Une équipe d'experts multidisciplinaire devrait être sollicitée pour l'évaluation préopératoire des patients sous bithérapie antiplaquettaire avant chirurgie élective.
Parmi les patients avec antécédents d'infarctus du myocarde ou à risque important d'accident ischémique sous bithérapie antiplaquettaire, toute chirurgie élective doit être retardée d'au moins 6 mois.
Si les deux agents antiplaquetitaires oraux doivent être interrompus en période péri-opératoire, une stratégie de bridging par des agents antiplaquetitaires intraveineux doit être envisagée, surtout si la chirurgie est réalisée endéans le mois qui suit la mise en place du stent.
Il n'est pas recommandé d'interrompre la bithérapie antiplaquettaire au cours du premier mois de traitement parmi les patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale non cardiaque.

CONCLUSIONS

La gestion de la bithérapie antiplaquettaire lors de gestes invasifs est une démarche difficile, souvent basée sur l'appréciation en partie subjective des risques hémorragiques et thrombotiques. Son succès nécessite de la rigueur et dépend d'une bonne connaissance des propriétés de chaque molécule, des circonstances propres à chaque patient et de la rédaction d'une stratégie individuelle de prise en charge. Celle-ci doit être communiquée à tous les intervenants, bien expliquée au patient et explicitement actée dans le dossier médical.

LECTURE CONSEILLÉE

Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, *et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017 Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.

Conflits d'intérêts

Cedric HERMANS a bénéficié d'honoraires au titre de consultant ou de conférencier des firmes Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer, BMS, Daiichi Sankyo, Sanofi Aventis, Léo Pharma et GSK.

AFFILIATIONS

- ¹ Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Hématologie, Hémostase - Thrombose/hémophilie, B-1200 Bruxelles
catherine.lambert@uclouvain.be

CORRESPONDANCE

CEDRIC HERMANS, MD, PhD, FRCP(Lon, Edin)

Professeur Ordinaire Clinique,
Head Haemostasis and Thrombosis Unit
Haemophilia Clinic
Division of Haematology
St-Luc University Hospital
Avenue Hippocrate 10
1200 Brussels - BELGIUM
Tel : -32-2-764-17-85 (Direct line)
- 32-2-764-17-40 (Secretary)
Fax : -32-2-764-89-59
E-mail : cedric.hermans@uclouvain.be
E-mail (bis) : hermans.cedric@gmail.com