

## AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES ET PERIODE PERI-OPERATOIRE

### Comité d'organisation

Coordonnateur : Marc Samama (anesthésie-réanimation, Bobigny)

Gérard Janvier (anesthésie-réanimation, Bordeaux), Thomas Lecompte (hémostase, Nancy), Jean-François Schved (hémostase, Montpellier), Brigitte Jude (hémostase, Lille), Nathalie Nathan (anesthésie-réanimation, Limoge), Benoît Vallet (anesthésie-réanimation, Lille), Henri Bricard (anesthésie-réanimation, Caen)

### Groupe d'experts

Pierre Albaladejo (anesthésie-réanimation, Bichat, Paris), Pierre Amarenco (neurologie, Lariboisière, Paris), Olivier Bastien (anesthésie-réanimation, Lyon), Jean-Pierre Carteaux (chirurgie cardiaque, Nancy), François Charpentier (EFS, Paris), Isabelle Daudenthun (anesthésie-réanimation, Beaujon, Clichy), Marie-Hélène Denninger (hémostase, Beaujon, Clichy), Laurent Dubé (anesthésie-réanimation, Angers), Hervé Fernandez (obstétrique, Antoine Béclère, Clamart), Patrick Ffrench (hémostase, Lyon), François Forestier (anesthésie-réanimation, Bordeaux), Elisabeth Gaertner (anesthésie-réanimation, Strasbourg), Christian Isetta (anesthésie-réanimation, Nice), Jean-Michel Julliard (cardiologie, Bichat, Paris), Philippe Lacroix (explorations fonctionnelles vasculaires, Limoges), Dominique Lasne (hémostase, Necker, Paris), Didier Leys (neurologie, Lille), Emmanuel Marret (anesthésie-réanimation, Tenon, Paris), Jean Marzelle (chirurgie vasculaire, Antony), Marc-Antoine May (anesthésie-réanimation, Tours), Patrick Mismetti (pharmacologie clinique, St Etienne), Philippe Nguyen (hémostase, Reims), Nadia Rosencher (anesthésie-réanimation, Cochin, Paris), Marc Samama (anesthésie-réanimation, Bobigny), Kamran Samii (anesthésie-réanimation, Toulouse), Gabriel Steg (cardiologie, Bichat, Paris), Sophie Susen (hémostase, Lille), Claude Vielpeau (orthopédie, Caen), Paul Zetlaoui (anesthésie-réanimation, Le Kremlin-Bicêtre)

### Groupe de lecture

Marie-Christine Alessi (hémostase, Marseille), Jeanne Barré (anesthésie-réanimation, Reims), Thierry Bégué (orthopédie, Bobigny), Sadek Beloucif (anesthésie-réanimation, Amiens), Liliane Bodin (anesthésie-réanimation, Pitié, Paris), Hervé Bouaziz (anesthésie-réanimation, Nancy), Yves Cadroy (hémostase, Toulouse), Gilles Chainé (ophtalmologie, Bobigny), Annie Derlon (hémostase, Caen), Jean-Dominique Doublet (urologie, Tenon, Paris), Emile Ferrari (cardiologie, Nice), Gilles Dupuy (ORL, Issy-les-Moulineaux), Martine Gayraud (médecine interne, Institut Mutualiste Montsouris, Paris), Olivier Genty (médecine générale, Châtillon), Christophe Lelaidier (gynéco-obstétrique, Montpellier), Dan Longrois (anesthésie-réanimation, Nancy), Fabrice Michaut-Paterno (anesthésie-réanimation, Le Kremlin-Bicêtre), Stéphane Racine (anesthésie-réanimation, Bobigny), Lionel Simon (anesthésie-réanimation, Saint Vincent de Paul, Paris), Olivier Souchot (anesthésie-réanimation, Bobigny), Annick Steib (anesthésie-

réanimation, Strasbourg), Patrick Tubiana (gynéco-obstétrique, Antony), Olivier Tuil (anesthésie-réanimation, Bobigny), Michel Vinchon (neurochirurgie, Lille) et le comité d'organisation.

L'organisation de cette conférence d'experts a bénéficié de la collaboration de deux sociétés : la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) et celle du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) de la Société française d'hématologie. Les réponses aux questions définies par le comité d'organisation ont été rédigées par un groupe d'experts et relues par un groupe de lecture multidisciplinaire en suivant les recommandations méthodologiques des conférences d'experts de la Sfar. Les recommandations ont été classées selon leur force en grades en tenant compte du niveau de preuve des études sur lesquelles elles s'appuient. Tous les domaines de la chirurgie n'ont pu être couverts en raison de la pauvreté de la littérature.

Ce texte court a été présenté en session publique le 22 septembre lors du Congrès national de la Sfar et a été amélioré en tenant compte des réactions d'une large audience (plus de 300 personnes). Nous espérons qu'il répondra à vos attentes.

#### Agents antiplaquettaires (AINS compris) - Définitions

- Les agents antiplaquettaires (AAP) sont des médicaments capables d'inhiber les fonctions plaquettaires et en particulier l'activation et l'agrégation plaquettaires.
- Les AAP actuellement disponibles sont : l'aspirine, le dipyridamole, les thiényopyridines (ticlopidine et clopidogrel) et les antagonistes du récepteur plaquettaire aIIbb3 (GPIIb-IIIa).
- 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. Les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, parmi lesquels le flurbiprofène, inhibent la cyclooxygénase de façon réversible. La durée de l'effet est liée à la demi-vie qui est très variable d'un AINS à l'autre (4 à 5 heures pour le flurbiprofène).
- La ticlopidine et le clopidogrel 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'activation à la surface plaquettaire du récepteur aIIbb3 (GPIIb-IIIa) permet l'agrégation des plaquettes. Les antagonistes de ce récepteur sont de type anticorps monoclonal dirigé contre le complexe glycoprotéique aIIbb3 ou des analogues peptidiques ou non peptidiques de ce complexe aIIbb3 (eptifibatide, tirofiban,) qui entrent en compétition avec le fibrinogène et aussi avec le facteur Willebrand pour la liaison à ce récepteur.

## QUESTION 1 a

Quelles sont les indications reconnues des agents antiplaquettaires en cardiologie?

1 - Au cours de l'infarctus aigu du myocarde, avec une dose minimale de 160 mg donnée lors de la prise en charge initiale du patient, l'aspirine réduit la mortalité d'environ 20% et doit être poursuivie à une dose quotidienne comprise entre 75 et 325 mg (grade A).

2 - L'indication de l'aspirine est également fondée sur des preuves scientifiques dans les autres formes cliniques des syndromes coronariens aigus (angor instable et/ou infarctus sans onde Q) ainsi qu'au cours de l'angor stable (grade A). La dose recommandée initiale minimale est de 160 mg suivie d'une dose d'entretien de 75 à 325 mg par jour.

3 - En cas d'angioplastie coronaire percutanée avec mise en place d'un stent, une association d'aspirine (100 à 250 mg·j<sup>-1</sup>) et de clopidogrel (75 mg·j<sup>-1</sup>) est prescrite pendant un mois pour prévenir les risques d'occlusion du stent (grade A). Cette association remplace l'ancienne qui comportait aspirine plus ticlopidine. En cas de pontage aorto-coronaire il est souhaitable de ne pas interrompre le traitement avant l'intervention et de continuer ce traitement dès les premières heures postopératoires (grade C).

4 - En prévention secondaire (après infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artérite) le clopidogrel à la dose de 75 mg par jour assure une protection vasculaire légèrement supérieure à celle de l'aspirine à la dose de 325 mg par jour (grade B). Après un infarctus, le flurbiprofène à la dose de 100 mg par jour diminue le risque de récurrence comparativement à un placebo (grade B).

5 - En prévention primaire du risque de décès et d'infarctus du myocarde, un bénéfice se dégage chez le sujet de plus de 50 ans, ayant au moins un facteur de risque vasculaire (HTA par exemple) et en utilisant de petites doses, 75 à 100 mg d'aspirine (grade B).

6 - En cas de fibrillation auriculaire, l'aspirine à la dose de 325 mg peut remplacer les anticoagulants chez le sujet jeune de moins de 65 ans sans facteur de risque associé et en l'absence de cardiopathie emboligène (grade A). L'aspirine est également indiquée lorsque le traitement anticoagulant est contre-indiqué ou ne peut être suivi (grade B).

7 - Chez un patient porteur d'une valve mécanique, en association avec les antagonistes de la vitamine K, l'aspirine est à réserver aux patients ayant déjà présenté un accident embolique sous traitement anticoagulant bien conduit ou en cas de maladie coronaire associée et en utilisant les doses faibles, 75 à 100 mg (grade C). Il n'y a pas de preuve pour effectuer une prescription systématique.

8 - Les indications retenues pour les anti GP IIb/IIIa par voie intraveineuse (12 à 48 heures) sont actuellement :

- eptifibatide et tirofiban : prévention du risque de décès et d'infarctus du myocarde au cours des syndromes coronariens aigus sans élévation persistante du segment ST (grade B) ;
- abciximab : prévention des complications de l'angioplastie coronaire (grade A).

#### QUESTION 1 b

Quelles sont les indications reconnues des agents antiplaquettaires en neurologie?

1- En phase aiguë d'un infarctus cérébral, chez les patients ne pouvant être traités par thrombolyse, l'aspirine (160 à 325 mg·j<sup>-1</sup>) est recommandée en l'absence de contre-indication majeure et indépendamment de la cause présumée (grade A).

2 - En prévention primaire des AVC, un patient à faible risque ne doit pas recevoir de traitement antiplaquettaire (grade C).

3 - En cas de fibrillation auriculaire, l'aspirine à la dose de 325 mg peut remplacer les anticoagulants chez le sujet jeune de moins de 65 ans sans facteur de risque associé. (grade A). L'aspirine est également indiquée lorsque le traitement anticoagulant est contre-indiqué ou ne peut être suivi (grade B).

4 - En prévention secondaire des AVC, un patient sans cardiopathie emboligène, doit être traité en première intention par aspirine à une dose de 75 à 325 mg·j<sup>-1</sup> (grade A) ou éventuellement par l'association aspirine (50 mg) – dipyridamole à libération prolongée (400 mg) (grade A) ou un dérivé des thiényopyridines (grade A). L'association aspirine (50 mg) – dipyridamole à libération prolongée (400mg), est plus efficace que chacun des deux composants isolément (grade A). Parmi les dérivés des thiényopyridines, le clopidogrel doit être préféré à la ticlopidine parce qu'il a des effets secondaires

moindres (grade A). Le clopidogrel est légèrement plus efficace que l'aspirine dans la prévention secondaire des accidents ischémiques constitués d'origine non-cardioembolique (grade A). Il est actuellement réservé, en raison de son coût, aux patients intolérants à l'aspirine, ceux à haut risque de récurrence, et récidivant sous aspirine.

5 - Le dipyridamole retard seul (non disponible en France) ayant une efficacité légèrement inférieure à l'aspirine mais supérieure au placebo, devrait être réservé à la prévention secondaire des patients sans cardiopathie emboligène intolérants à la fois à l'aspirine et au clopidogrel (grade B).

6 - Il n'y a pas de preuve d'un bénéfice sur le long terme de l'association aspirine-clopidogrel, et des antiGPIIb/IIIa: ces médicaments ne doivent pas être utilisés dans la prévention de l'ischémie cérébrale en dehors du contexte d'un essai contrôlé (grade E), ou pendant un mois dans les suites d'une angioplastie avec endoprothèse au niveau de la carotide pour l'association clopidogrel - dipyridamole (grade E).

7 - Les AAP n'augmentent pas le risque d'hématome cervical ou d'hémorragie intracrânienne après chirurgie de la carotide (grade B). La chirurgie de la carotide effectuée sans agent antiplaquettaire est associée à une surmortalité postopératoire par infarctus du myocarde (grade B). Il est recommandé de pratiquer la chirurgie de la carotide sous traitement par aspirine (grade B).

## QUESTION 2

Quelle place pour l'aspirine dans la prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse ?

1 - L'aspirine ne doit pas être recommandée pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire précoce (2 premières semaines), et ce quel que soit le type de chirurgie. Ceci est en plein accord avec les recommandations de la 6e conférence de consensus nord-américaine sur les antithrombotiques (grade A).

2- Cependant, l'effet prophylactique de l'aspirine sur la maladie thromboembolique veineuse est probable avec une réduction significative du risque de thrombose veineuse profonde (TVP) prouvées par un test au fibrinogène marqué et/ou une phlébographie et

du risque d'embolies pulmonaires (EP) symptomatiques postopératoires (niveau de preuve I).

3 - Toutefois, près de 25 % des malades inclus dans les différentes études (notamment 50 % des malades de l'étude « Pulmonary Embolism Prevention » [Lancet 2000]) recevaient également, associé à l'aspirine, un traitement héparinique à dose prophylactique. Dans ces conditions l'effet de l'aspirine utilisée seule reste incertain.

4 - Par comparaison historique et compte tenu de comparaisons directes, l'effet prophylactique de l'aspirine semble être inférieur à celui observé avec d'autres thérapeutiques antithrombotiques comme les héparines de bas poids moléculaire (niveau de preuve II).

5 - L'aspirine n'entraîne pas de réduction de la mortalité post-opératoire, notamment cardiovasculaire. Dans le même temps, les héparines semblent réduire cette mortalité post-opératoire (niveau de preuve II).

6 - L'aspirine ne saurait non plus être recommandée en cas de contre-indication aux héparines, en cas de thrombopénie induite par héparine, car il existe d'autres thérapeutiques substitutives ayant parfaitement démontré leur efficacité (comme le danaparoiïde) ou en cas de risque hémorragique (grade A).

7 - Il n'existe pas d'intérêt, en terme d'efficacité prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse, à associer l'aspirine à d'autres mesures préventives comme les héparines ou la compression pneumatique intermittente (grade B).

8 - L'association de l'aspirine à une héparinothérapie à dose prophylactique augmente le risque d'accident hémorragique per- et postopératoire (niveau de preuve I).

9 - L'aspirine ne doit pas être recommandée non plus en première intention pour la prophylaxie prolongée après chirurgie orthopédique (grade A). Toutefois les résultats de l'étude PEP [4] pourraient en faire une alternative aux héparines et aux anticoagulants oraux dans cette indication, notamment en cas de contre-indication ou d'utilisation déconseillée (insuffisance rénale...) (grade B).

QUESTION 3

Faut-il évaluer biologiquement un traitement par agents antiplaquettaires (efficacité, risque hémorragique) ?

1 - Les recommandations de surveillance biologique d'un traitement par AAP se limitent actuellement à :

- la numération plaquettaire réalisée 2 à 4 heures puis 24 heures après le début d'un traitement par anti-GPIIb/IIIa administrés par voie intraveineuse ;
- la numération des polynucléaires neutrophiles tous les 15 jours dans les 3 premiers mois d'un traitement par la ticlopidine.

2 - Tout patient sous traitement par AAP doit être considéré comme ayant une thrombopathie médicamenteuse.

3 - Aucun test biologique actuellement disponible n'est suffisamment performant et adapté à une utilisation en routine pour envisager une surveillance systématique de l'effet antiplaquettaire de ces médicaments :

- le temps de saignement ne doit pas être réalisé pour estimer le risque hémorragique d'un patient sous traitement par AAP : sa sensibilité aux AAP est inconstante ;
- le Platelet Function Analyzer (PFA) ne doit pas être réalisé pour estimer le risque hémorragique d'un patient sous traitement par AAP : bien qu'il semble plus sensible que le temps de saignement (TS) à la prise d'aspirine et aux anti-GPIIb/IIIa, aucune étude n'a pour l'instant démontré que le résultat du PFA était prédictif du risque hémorragique lié à la prise d'AAP ;
- l'agrégation plaquettaire et la cytométrie de flux sont des techniques lourdes non adaptées à la routine. De plus, il n'a pas été clairement démontré que leurs résultats étaient prédictifs de l'efficacité clinique ou du risque hémorragique de ces médicaments.

4 - Compte tenu de la variabilité individuelle de sensibilité à certains AAP, il pourrait être intéressant de disposer d'un test biologique adapté à la routine pour surveiller en temps réel l'efficacité et prédire le risque hémorragique des traitements par AAP.

QUESTION 4

Les agents antiplaquettaires majorent-ils le risque hémorragique périopératoire en chirurgie ? Si oui, quelles sont les conséquences ?

Le risque hémorragique périopératoire des AAP est variable selon la nature de l'acte chirurgical. L'essentiel des études porte sur des actes chirurgicaux pour lesquels les conséquences fonctionnelles ou vitales du saignement sont notoires (ORL, ophtalmologie), et sur des actes souvent encadrés par des médicaments ayant une activité antiplaquettaire (chirurgie cardiaque, orthopédie), qu'il s'agisse de thérapeutiques antithrombotiques (aspirine) ou antalgiques (AINS). Les résultats de cette analyse sont présentés selon des niveaux de preuve et non sous forme de recommandations en raison de l'hétérogénéité des études rapportées. Enfin, beaucoup d'actes ne sont pas abordés en raison de l'absence de données claires sur le risque hémorragique en présence d'AAP.

### .1.1 Niveau de preuve I

- L'aspirine préopératoire à faible dose (160 mg associés à une HBPM) augmente le risque hémorragique et l'exposition transfusionnelle dans la chirurgie de la hanche. L'association AINS-HBPM postopératoire n'augmente pas le risque hémorragique ni l'exposition transfusionnelle dans la chirurgie de la hanche. L'aspirine postopératoire seule n'augmente pas le risque hémorragique et l'exposition transfusionnelle dans la chirurgie de la hanche et du genou
- Les AINS (kétorolac dont la commercialisation est arrêtée et diclofénac) ou l'aspirine prescrits en périodes pré- ou postopératoires d'une amygdalectomie peuvent favoriser la survenue d'un saignement périopératoire et augmenter le nombre de réinterventions pour hémostase (niveaux de preuve I à III)

### .1.2 Niveau de preuve II

- En ophtalmologie, l'aspirine préopératoire n'augmente que faiblement le risque hémorragique de la chirurgie des structures avasculaires (cristallin, cornée). Dans la chirurgie du strabisme, les AINS prescrits en période postopératoire n'augmentent pas le risque hémorragique
- Les AINS postopératoires n'augmentent que faiblement les pertes sanguines sans conséquence sur les besoins transfusionnels après chirurgie prostatique par voie haute. La ticlopidine pré- et postopératoire augmente le saignement et les besoins transfusionnels postopératoires dans la résection transurétrale de prostate (RTUP). En revanche, les données de la littérature sont contradictoires sur le risque hémorragique et l'exposition transfusionnelle des patients sous aspirine ou AINS préopératoires de RTUP (niveaux de preuve II et III).
- La prise d'aspirine pendant la grossesse n'augmente ni la fréquence des hémorragies de la délivrance ni leur intensité. La prise d'AINS ne semble pas modifier le saignement périopératoire de la césarienne.

- Les AINS prescrits en période postopératoire d'une chirurgie de la hanche et du genou n'augmentent pas le risque hémorragique et l'exposition transfusionnelle
- En chirurgie cardiaque, les AINS et l'aspirine préopératoires augmentent de façon modeste le saignement postopératoire sans modifier considérablement les besoins transfusionnels (niveaux de preuve II à IV)

### .1.3 Niveau de preuve III

- L'aspirine préopératoire n'augmente pas le risque de survenue d'un hématome cervical ou d'une hémorragie intracrânienne dans la chirurgie vasculaire carotidienne
- La prise préopératoire d'AAP semble augmenter le risque hémorragique périopératoire dans le cadre de la chirurgie intracrânienne (niveaux de preuve III à V).
- Dans la chirurgie prostatique par voie haute, l'aspirine préopératoire peut augmenter le saignement et les besoins transfusionnels.

Le risque hémorragique en chirurgie générale est considéré comme fort lorsque les patients sont traités par thiénoxyridines en phase préopératoire.

- En chirurgie digestive chez les patients de moins de 75 ans, la prescription postopératoire d'AINS pendant moins de 5 jours ne semble augmenter ni le risque hémorragique périopératoire, ni l'incidence des reprises chirurgicales pour hémostase.
- La présence d'aspirine ou d'AINS seuls en période préopératoire de chirurgie de la hanche peut augmenter le risque hémorragique et l'exposition transfusionnelle des patients.
- Sans interruption ou avec un délai de quelques heures avant une chirurgie cardiaque dans un contexte d'urgence, l'abciximab augmenterait le risque hémorragique et l'exposition transfusionnelle des patients. Ce risque apparaît moindre pour les anti GPIIb/IIIa à demi-vie brève (tirofiban, eptifibatide) mais reste encore à évaluer.

### .1.4 Niveau de preuve IV

- En chirurgie cardiaque, une augmentation du risque hémorragique est à craindre en présence d'un traitement préopératoire par thiénoxyridines.

## QUESTION 5A

Est-il possible de pratiquer un bloc périphérique chez un patient traité par agents antiplaquettaires ?

Blocs périphériques

1. La question de réaliser une ALRP chez un patient traité par un AAP ne se pose que si le maintien du traitement par l'agent antiplaquettaire n'est pas un obstacle à la réalisation de l'intervention.
2. Pour l'anesthésie locorégionale des membres (blocs), le risque hémorragique lié aux AAP n'est pas documenté dans la littérature. L'aspirine et les AINS constituent probablement un risque très faible ou nul (grade D). Le risque lié aux thiénoxydines est ressenti comme plus important. Il justifie dans tous les cas une évaluation précise du rapport bénéfice-risque de leur arrêt si l'on désire pratiquer une anesthésie régionale ou de la pratique d'une anesthésie régionale périphérique en leur présence (grade D).
3. Concernant l'anesthésie régionale en ophtalmologie, il ne paraît ni justifié ni nécessaire d'interrompre un traitement par aspirine ou AINS avant une ALR en ophtalmologie (grade C). À l'opposé, un traitement par thiénoxydine est préférentiellement suspendu. Si une intervention est envisagée chez un patient dont le traitement par une thiénoxydine ne peut être interrompu, l'anesthésie topique si elle est possible, serait souhaitable. Dans les autres situations, si le rapport bénéfice-risque entre anesthésie générale et ALR est en faveur de l'ALR, une anesthésie péribulbaire avec une seule ponction (dans le quadrant inféro-externe) peut être préconisée.
4. Dans le cadre de la chirurgie carotidienne, quelle que soit la technique anesthésique, l'arrêt de l'aspirine n'est pas souhaitable (grade B). Le risque de complications liées à la réalisation d'une ALR chez les patients ayant poursuivi un traitement par thiénoxydines n'est pas documenté. Cependant, un traitement par thiénoxydines est habituellement interrompu avant la réalisation d'un bloc du plexus cervical (grade C). Si un tel traitement a été maintenu jusqu'au jour de l'intervention, il convient d'envisager en première intention une autre technique d'anesthésie, anesthésie locale chirurgicale particulièrement. Si une ALR est envisagée, il semble préférable de réaliser un bloc du plexus cervical superficiel plutôt qu'un bloc du plexus cervical profond (avis d'experts), ces deux techniques ayant une efficacité comparable.

## QUESTION 5B

Est-il possible de pratiquer une anesthésie locorégionale rachidienne chez un patient traité par agents antiplaquettaires ?

1. Le risque d'hématome périmédullaire chez un patient traité par l'aspirine ou les AINS semble très faibles et il n'est rapporté que de manière anecdotique, alors que ces agents antiplaquettaires sont utilisés depuis de nombreuses années chez un très grand nombre d'opérés bénéficiant d'une anesthésie rachidienne (niveau IV).
2. Aucun hématome rachidien n'est rapporté dans les grandes études qui ont associé ALR-rachidienne (ALR-R) et aspirine, en orthopédie et en obstétrique (niveau II).

Ces données rassurantes portent sur un très grand nombre de malades.

3. Aucune étude comparant l'anesthésie rachidienne et l'anesthésie générale (AG) n'a démontré de manière irréfutable ou évidente la supériorité de l'une ou l'autre de ces techniques (à l'exception de l'obstétrique). Une méta-analyse récente conclut à un avantage des techniques d'ALR en termes de morbidité. Cette comparaison AG/ALR-R étant controversée, c'est donc au cas par cas que l'indication doit être posée.

4. Il est préférable de séparer l'aspirine et les AINS des autres AAP (ticlopidine, clopidogrel) dont l'utilisation est beaucoup moins répandue et qui induiraient un surcroît de risque hémorragique. L'anesthésie rachidienne est déconseillée avec ces agents (avis d'experts).

5. L'aspirine et les AINS ne contre-indiquent pas une ALR rachidienne au cas par cas si l'on considère que le bénéfice de l'ALR-R est supérieur au très faible risque d'hématome médullaire, à la condition :

- que le patient n'ait reçu aucun traitement anticoagulant avant la ponction ;
- de préférer la rachianesthésie « en ponction unique » à la péridurale ou à la rachianesthésie (rachi continue) avec cathéter ;
- qu'il n'existe pas d'anomalie associée de l'hémostase (importance de l'interrogatoire) ;
- que la surveillance neurologique postopératoire soit rigoureuse (grade E).

6. Dans l'hypothèse où un traitement par AINS postopératoire est prescrit, une molécule à demi-vie courte devra être préférée (avis d'experts)..

## QUESTION 6

Peut-on interrompre un traitement par agent antiplaquettaire ? Si oui, combien de temps ? Dans quelles conditions ? Faut-il le substituer ? Par quel(s) autre(s) traitement (s) ?

1 - Chez les patients ayant une pathologie cérébrovasculaire ou coronaire, un traitement par AAP au long cours par aspirine est recommandé (grade A), et ne peut être arrêtée en période périopératoire que lorsque le risque hémorragique spécifique à la chirurgie paraît nettement supérieur au risque cardiovasculaire lié à l'arrêt (en particulier au risque de syndrome coronaire aigu) par rapport au bénéfice. Cependant, le risque exact

lié à l'arrêt des AAP en périopératoire chez des coronariens identifiés, est mal connu. Certaines séries non contrôlées suggèrent que ce risque est loin d'être nul, mais il est urgent de réaliser des enquêtes prospectives sur le sujet.

2 - En l'absence d'étude validée pour chaque cas, un algorithme décisionnel est parfois proposé par des experts (ophtalmologie, neurochirurgie, obstétrique..) et doit tenir compte de la technique chirurgicale et anesthésique, de la possibilité du contrôle de l'hémostase et du risque cardiovasculaire spécifique.

3 - Aucun test d'exploration de l'hémostase primaire ne présente de valeur prédictive du risque hémorragique.

4 - Le risque de thrombose aiguë du stent est maximal lors du premier mois après la mise en place. L'étude de la période maximale d'efficacité des AAP au décours de la mise en place de stents coronariens, du risque naturel précoce de thrombose subaiguë du stent, du risque, plus tardif, de resténose, et du risque de réaggravation de la maladie coronarienne, font recommander (avis d'experts) comme période optimale, un délai entre 1 et 3 mois après la pose du stent pour la réalisation d'une chirurgie non urgente nécessitant une brève interruption des AAP.

5 - Le risque cardiovasculaire lié à l'interruption d'un traitement par AAP pourrait être fonction de la durée de l'arrêt thérapeutique. Lorsque cette interruption est jugée indispensable, on doit tenir compte du mode d'action des AAP (réversible ou non), ainsi que de leur durée d'action très différente entre eux (4 heures à 10 jours). Pour l'aspirine, la ticlopidine et le clopidogrel, la durée de l'interruption est en pratique courante de 10 jours. La prise en compte de la régénération d'un taux de plaquettes efficaces de 50% est de pratique assez courante, sans que cette période n'ait été validée par des essais de niveau de preuve élevé. On prend alors en référence une durée de vie moyenne des plaquettes de 10 jours, avec une régénération plaquettaire de 10 % par jour.

6 - Le risque cardiovasculaire lié à l'interruption d'un traitement par AAP doit inciter à une reprise postopératoire précoce, idéalement entre la 4<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> heure en chirurgie de revascularisation coronaire (niveau de preuve IV).

7 - Un traitement de substitution à l'aspirine ou aux thiényopyridines est envisageable, en utilisant des agents ayant une action antiplaquettaire ou anti-thrombotique réversible à court terme. En l'état actuel des connaissances, aucun traitement substitutif (HNF ou HBPM à doses curatives, dérivé des salicylates (triflusal) ou AINS, n'a été validé de façon prospective, même si certains traitements, tels que le flurbiprofène, possèdent un AMM comme AAP dans la maladie coronaire. Les héparines de bas poids moléculaires à dose curative ont montré leur efficacité, lorsqu'elles sont associées à l'aspirine, dans le

traitement curatif des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST. Elles exposent à d'autres risques spécifiques, notamment hémorragiques, et ne sont pas toujours aisément maniables dans le contexte périopératoire. Des études prospectives sont hautement souhaitables, notamment pour réaliser une validation prospective ou une comparaison des stratégies les plus employées.

8 - Les posologies proposées sont pour le flurbiprofène : un comprimé de 50 mg deux fois par jour, la dernière dose étant donnée 24 heures avant l'intervention. Pour les HBPM : en l'absence d'insuffisance rénale, on choisira une HBPM administrée en deux injections par jour et prescrite à dose curative. La numération des plaquettes sera faite deux fois par semaine.

9 - Après discussion collégiale avec le prescripteur de l'AAP, le patient doit être informé des modalités et des risques de modifications de son traitement.

## QUESTION 7

Faut-il prévenir et comment traiter les complications hémorragiques per- et postopératoires induites par certains agents antiplaquettaires?

1 - Les AAP pouvant être à l'origine d'une complication hémorragique précoce per- et postopératoire sont l'aspirine, les thiénoopyridines, les inhibiteurs des glycoprotéines IIb-IIIa plaquettaires et à un moindre degré, les AINS. La mise en œuvre d'un traitement prophylactique doit tenir compte de la durée des effets biologiques qu'induit l'AAP.

2 - Il n'est pas recommandé d'utiliser un corticoïde chez un patient sous AAP pour réduire ou de supprimer une éventuelle majoration du saignement périopératoire (grade E).

3 - Il n'est pas recommandé de transfuser préventivement des plaquettes chez un patient sous AAP pour réduire ou de supprimer une éventuelle majoration du saignement en période périopératoire, en ayant l'assurance de la disponibilité des plaquettes (grade C).

4 - Il est recommandé d'utiliser les moyens non spécifiques de diminution du saignement périopératoire (grade E) :

- choisir la voie d'abord chirurgicale permettant le meilleur contrôle de l'hémostase ;

- utiliser, si possible, une technique d'hypotension contrôlée ;
- assurer la normothermie ;
- limiter l'hémodilution, avec maintien d'un hémocrite permettant une économie transfusionnelle compatible avec un transport d'oxygène optimal et une viscosité sanguine assurant une hémostase biologique normale (habituellement égal à 30 %) ;
- dépister précocement un syndrome hémorragique anormal nécessitant une hémostase chirurgicale complémentaire ;
- restreindre aux strictes indications les traitements anticoagulants postopératoires.

5 - En chirurgie cardiaque, chez des patients sous AAP, l'utilisation en prophylaxie, de l'acide tranexamique ou de l'aprotinine, diminue le saignement postopératoire et de façon identique l'exposition transfusionnelle (niveau de preuve I). Un risque thrombotique très faible a été documenté avec l'aprotinine. L'aprotinine peut être responsable de la survenue d'une réaction allergique voire d'un choc anaphylactique (0,3 % en primo exposition, 2,5 à 3 % après un premier contact). L'utilisation d'acide tranexamique ne comporte pas de risque allergique. Le rapport coût-efficacité serait favorable à l'acide tranexamique (grade A).

6 - Pour les autres types de chirurgie, l'absence de données ne permet pas de formuler de recommandations en prophylaxie.

7 - En chirurgie cardiaque, les traitements pharmacologiques ayant fait la preuve de leur efficacité pour diminuer un saignement postopératoire chez un patient sous AAP sont l'aprotinine (niveau de preuve I) et la desmopressine, uniquement chez les patients présentant un syndrome hémorragique important (niveau de preuve III). L'utilisation de la desmopressine doit impérativement tenir compte du risque thrombotique qu'elle induit.

8 - Chez le patient traité par AAP, la transfusion de plaquettes est efficace (grade E), pour diminuer ou arrêter un saignement postopératoire bien qu'il n'existe pas de preuve de niveaux de preuve I ou II.

9 - Posologies des molécules à visée hémostatique

- La posologie de l'aprotinine est de 2 millions d'unités inhibitrices de la kallicréine (UIK) en 20 minutes par voie intraveineuse, suivis d'une perfusion continue de 500 000 UIK pendant toute la durée l'intervention, avec, en chirurgie cardiaque, 2 millions d'UIK dans la solution d'amorçage du circuit de CEC. Une posologie réduite de moitié est également efficace (grade A). Le risque allergique doit être pris en compte.

- La posologie de l'acide tranexamique injecté par voie intraveineuse avant l'incision chirurgicale est de : soit 10 mg·kg<sup>-1</sup>, suivi d'une perfusion continue de 1 mg·kg<sup>-1</sup> pendant 10 heures, soit 15 mg kg<sup>-1</sup> d'acide tranexamique, avec renouvellement de l'injection 4 à 6 heures plus tard (grade A).

- La posologie de la desmopressine est de 0,3 µg·kg<sup>-1</sup> par voie intraveineuse, éventuellement renouvelée 4 heures plus tard (grade C). Il est possible d'utiliser la desmopressine avec une posologie réduite de moitié (0,15 µg·kg<sup>-1</sup>), chez les patients âgés ou présentant des troubles cardiovasculaires et chez les enfants de moins de 2 ans. Le risque thrombotique doit être pris en compte.

10 - Les plaquettes sont transfusées à la posologie de 0,5 à 0,7x 10<sup>11</sup> plaquettes (soit un concentré standard) pour 7 kg de poids corporel chez l'adulte