

# EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément provisoire DPC

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville [www.EPU95-montmorency.org](http://www.EPU95-montmorency.org)

## LES TRAITEMENTS ANTI-AGREGANTS PLAQUETTAIRES - NOUVEAUTES ?

D'après les exposés des Dr V. Dormagen et G. Karillon  
(Cardiologues au GHEM)  
Séance du 12 juin 2014

### 1. GENERALITES

Les antiagrégants sont largement utilisés pour prévenir les récurrences de thromboses artérielles (cerveau, cœur, membres inférieurs). Le bénéfice attendu est une réduction du risque relatif de récurrence de l'ordre de 25 à 35 % et de la mortalité de l'ordre de 15 %.

Les indications validées des traitements antiagrégants plaquettaires recouvrent l'ensemble des manifestations de l'athérosclérose :

- Pathologie cérébrovasculaire
  - Traitement de l'accident vasculaire ischémique
  - Prévention des récurrences d'AVC
- Pathologie cardiovasculaire
  - Traitement des syndromes coronariens aigus avec ou sans procédure endoluminale
  - Traitement de l'infarctus du myocarde
  - Prévention des récurrences d'infarctus
- Artériopathie des membres inférieurs
  - Prévention au long cours des risques d'accidents coronariens et cérébraux
  - Prévention des accidents thrombotiques au décours d'une chirurgie vasculaire artérielle (pontages, endartériectomie)
- Prévention des thromboses au cours de la thrombocythémie essentielle

Dans ce cadre, le traitement antiplaquettaire devrait être maintenu au long cours sauf en cas de survenue de contre-indications. Ce traitement devra être associé à une prise en charge optimale des facteurs de risque cardio-vasculaire.

De plus, la prescription d'un traitement antiplaquettaire doit être individualisée sur la base des facteurs de risque et des caractéristiques cliniques (risque hémorragique...) des patients, ainsi que des propriétés pharmacologiques, des indications respectives, de la tolérance et du coût des agents antiplaquettaires.

### 2. RAPPEL SUR LES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES

#### 2.1. Globalement...

La thrombose comporte de manière schématique deux phases intriquées :

- L'activation et l'agrégation plaquettaire
- L'hémostase secondaire résultant de l'activation des facteurs de la coagulation.

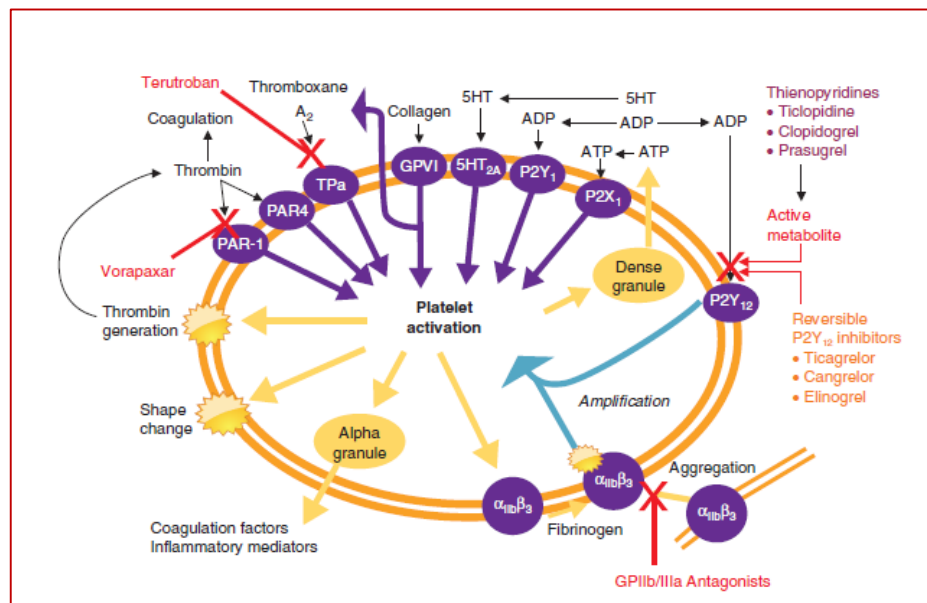
Le caillot artériel se forme habituellement au contact d'une plaque d'athérosclérose rompue ou ulcérée. La part du clou plaquettaire dans la genèse de ce caillot est majeure.

Le caillot veineux ou celui qui naît dans une cavité cardiaque dilatée, résulte de l'activation des facteurs de l'hémostase du fait de la stase. Le rôle des plaquettes est moindre que dans le cas précédent.

#### 2.2. Les cibles moléculaires

Les antiagrégants plaquettaires comprennent plusieurs catégories de substances de mécanismes moléculaires d'action différents mais aboutissant tous à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire :

- Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 1 (COX) dont le chef de file est l'aspirine qui inhibent la voie du Thromboxane A<sub>2</sub>
- Les inhibiteurs de la voie de l'ADP
- Les antagonistes des récepteurs GpIIb/IIIa, non traités dans ce document.



## 2.3. Aspirine

### 2.3.1. PROFILE

L'aspirine induit une inhibition irréversible de la cyclooxygénase de type 1 par acétylation. Cette action est à l'origine de l'ensemble des propriétés pharmacologiques de l'aspirine : propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques.

Au niveau des plaquettes, cette inhibition bloque la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> et inhibe ainsi une des voies de l'agrégation plaquettaire. Comme les plaquettes sont dépourvues de noyau, elles ne peuvent pas resynthétiser la cyclooxygénase, l'effet persistera pendant un temps égal à la durée de vie des plaquettes qui est de 7 jours en moyenne.

Son action est rapide et prolongée, persistant toute la durée de vie de la plaquette (7 à 10 jours). Néanmoins, cette inhibition est incomplète et justifie d'associer à l'aspirine d'autres antiplaquettaires, d'autant qu'il n'y a pas de bénéfice sur la réduction des événements ischémiques à augmenter la dose d'aspirine (300 à 325 mg vs. 75 à 100 mg).

### 2.3.2. INDICATIONS

Prévention secondaire (y compris lors des situations d'urgence) après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose :

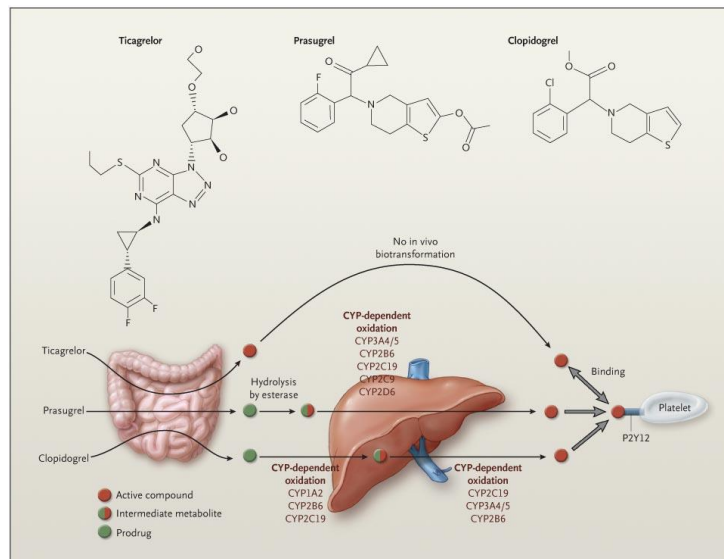
- Réduction de la mortalité et de la morbidité de cause cardiovasculaire :
  - après infarctus du myocarde ;
  - dans le cadre de l'angor stable et instable ;
  - lors d'angioplastie coronaire transluminale ;
  - après accident ischémique cérébral transitoire ou constitué ;
- Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aorto-coronaire.

### 2.3.3. DOSE

Le seuil minimal d'efficacité est de l'ordre de 1 mg/kg/j. Les posologies usuelles dans cette indication sont de 75 à 150 mg. Les posologies supérieures à 300 mg n'apportent rien en matière d'efficacité mais sont associées à des problèmes digestifs.

## 2.4. Les antagonistes sélectifs du P2Y12, récepteur

Ils inhibent la fixation l'adénosine diphosphate (ADP) sur son récepteur plaquettaire.



### 2.4.1. CLOPIDOGREL

#### 2.4.1.1. PROFILE

C'est une thiénopyridine de seconde génération.

Il inhibe l'activation des plaquettes en inhibant *irréversiblement* les récepteurs P2Y12 à l'ADP situés à leur surface.

C'est une prodrogue, qui doit donc être métabolisée pour être active. Après absorption intestinale, 85 % du clopidogrel est catabolisé par des estérases. Le reste subit un métabolisme complexe incluant deux oxydations successives et diverses enzymes hépatiques dont le CYP2C19 et une hydrolase, la paraoxonase 1. Ces transformations conduisent à un métabolite actif responsable de l'inhibition de P2Y12.

Les études CURE4 et PCI-CURE5 menées chez des patients avec SCA (non-STEMI) non traités ou traités par angioplastie ont démontré la supériorité de l'association aspirine-clopidogrel (300 mg dose de charge puis 75 mg par jour pendant 9 à 12 mois) sur l'aspirine en monothérapie avec une réduction des décès d'origine cardiovasculaire, des IDM non fatals et AVC (9.3 % vs. 11.4 %; RRR=20%).

#### 2.4.1.2. LIMITATIONS

L'efficacité du clopidogrel dépend de son métabolisme, qui est un processus lent nécessitant plusieurs heures voire plusieurs jours pour atteindre l'équilibre, mais surtout qui conduit à une efficacité variable.

De plus, les estérases sont un facteur limitant et sont augmentées chez le diabétique...

La variabilité d'efficacité est aussi due à une hétérogénéité biologique de la réponse au clopidogrel, influencée par de nombreux facteurs, parmi lesquels des polymorphismes génétiques dominés par le polymorphisme du CYP2C19, fraction du cytochrome P450.

Certains patients sont donc « hypo-répondeurs » au clopidogrel, et présentent un surcroît d'événements ischémiques.

Les autres causes de diminution de l'activité du clopidogrel sont le diabète et la coprescription de certains traitements, en particulier les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)...

#### 2.4.1.3. INDICATIONS (AMM)

Prévention des événements athérothrombotiques :

- Infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours)
- AVC ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois)
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie

Chez les patients adultes souffrant d'un syndrome coronaire aigu :

- Sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, en association à l'acide acétylsalicylique
- Avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.

Prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire

- En association avec l'AAS
- Patients qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne peuvent être traités par un antivitamine K et qui présentent un faible risque de saignements

#### 2.4.1.4. DOSE

La dose de charge est de 600 mg en une prise. La dose d'entretien est de 75 mg / jour.

### 2.4.2. PRASUGREL (EFIENT™)

#### 2.4.2.1. PROFILE

C'est une thiényopyridine de troisième génération, active par voie orale inhibant de façon spécifique et *irréversible* les récepteurs P2Y<sub>12</sub> à l'ADP.

C'est une prodrogue. Après absorption, le prasugrel est hydrolysé, puis rapidement métabolisé en sa forme active avec un nombre restreint d'étapes intermédiaires.

L'apparition de l'effet, obtenu en 30 à 40 min, est plus rapide qu'avec le clopidogrel. Il est plus intense avec une inhibition de l'agrégation plaquettaire de 87 %, 2 h après la prise de 60 mg alors qu'elle n'est que de 29 % après 600 mg de clopidogrel.

Le polymorphisme du CYP2C19 ne semble pas avoir d'impact sur l'inhibition plaquettaire induite par le prasugrel, contrairement au clopidogrel.

L'effet du traitement persiste 5 à 10 jours.

La supériorité du prasugrel sur le clopidogrel en association avec l'aspirine sur la réduction des événements ischémiques chez des coronariens candidats à une revascularisation lors d'un SCA (ST ou non ST) a été montrée dans l'essai TRITON-TIMI 38 mais au prix d'une augmentation des saignements. Dans le sous-groupe des patients diabétiques, le prasugrel est supérieur au clopidogrel.

Les hémorragies sont aussi augmentées chez les patients revascularisés par pontage aorto-coronaire.

Enfin, le prasugrel est recommandé chez les patients déjà traités par clopidogrel et se présentant avec une thrombose de stent.

#### 2.4.2.2. INDICATION (AMM EN FRANCE DEPUIS 2009)

En association avec l'acide acétylsalicylique (dose de 75 mg à 325 mg), il est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée.

#### 2.4.2.3. CONTRE-INDICATIONS

- Chez les patients aux antécédents d'AVC ou d'AIT
- En cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère
- Les patients de plus de 75 ans ou de poids inférieur à 60 kg.

#### 2.4.2.4. POSOLOGIE

La dose de charge unique est de 60 mg et le traitement est poursuivi à la dose de 10 mg une fois par jour en association avec de l'acide acétylsalicylique à la dose quotidienne de 75 mg à 325 mg.

Chez les patients avec un AI/NSTEMI pour lesquels une coronarographie doit être réalisée dans les 48 heures après l'admission, la dose de charge doit être administrée uniquement au moment de l'intervention coronarienne percutanée (ICP).

#### 2.4.3. TICAGRELOR (BRILIQUE™)

##### 2.4.3.1. PROFILE

C'est le premier inhibiteur *réversible* des récepteurs P2Y12 à l'ADP de la classe des cyclopentyltriazolopyrimidines.

Il est directement actif par voie orale et ne nécessite pas de métabolisation.

Il est rapidement absorbé, avec un pic de concentration atteint en 1h30. Sa biodisponibilité est estimée à 36 %. Il est métabolisé en un métabolite actif, l'AR-C124910XX, qui apparaît rapidement dans le plasma en 3 h environ et est responsable de 30 à 40 % de l'effet antiplaquettaire.

Sa voie d'élimination principale est liée au métabolisme hépatique. La demi-vie moyenne est d'environ 7 h pour le ticagrelor et de 10 h pour l'AR-C124910XX15.

Il entraîne une inhibition plaquettaire plus rapide et plus intense que le clopidogrel. Son effet persiste 3 à 4 jours. Comme pour le prasugrel, la variabilité interindividuelle et l'impact du polymorphisme génétique sont faibles.

L'efficacité du ticagrelor a été établie par l'étude PLATO (*PLATelet inhibition and patient Outcome*), un essai randomisé, multicentrique, en double aveugle dans lequel les patients présentant un SCA recevaient à l'admission, en plus de l'aspirine, soit du ticagrelor avec une dose de charge de 180 mg suivie de 90 mg deux fois par jour, soit du clopidogrel avec une dose de charge de 300 mg suivi d'une dose de 75 mg par jour, pour une durée de traitement de 6 à 12 mois. Comparé au clopidogrel, le ticagrelor a montré un bénéfice significatif sur la réduction d'un critère composite associant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral et sur la mortalité toute cause et cardiovasculaire.

En termes de sécurité, il n'y avait pas de différence significative dans les saignements totaux majeurs mais les patients sous ticagrelor présentaient un taux plus élevé d'hémorragies majeures non liées aux pontages, essentiellement gastro-intestinales et d'hémorragies dites mineures. À l'inverse, les hémorragies liées aux pontages étaient moins fréquentes sous ticagrelor, probablement liées au métabolisme plus rapide de l'antiplaquettaire.

Les effets secondaires les plus fréquents en rapport avec un effet adénosine-like sont une dyspnée *sine materia* et une bradycardie.

##### 2.4.3.2. INDICATION (AMM EN FRANCE DEPUIS 2011)

En association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronaire (PAC).

##### 2.4.3.3. CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance hépatique modérée à sévère.

##### 2.4.3.4. POSOLOGIE

La dose de charge unique est de 180 mg (deux comprimés de 90 mg). Le traitement est poursuivi à la dose de 90 mg deux fois par jour le Brilique™ doit être utilisé avec une dose d'entretien d'AAS de 75 à 150 mg.

## 2.5. Les autres antiagrégants en développement

### 2.5.1. LE CANGRELOR

C'est un antagoniste des récepteurs P2Y12 injectable par voie intraveineuse. Son action est quasi-immédiate et rapidement réversible du fait d'une demi-vie très courte (3 à 5 min) conduisant à une récupération des fonctions plaquettaires en moins d'une heure.

À ce jour, il n'a pas d'AMM en France et sa place dans la stratégie thérapeutique n'est pas établie.

### 2.5.2. INHIBITEURS DE PAR-1

Cette nouvelle classe thérapeutique, active par voie orale, bloque le récepteur PAR-1 (protease-activated receptor), l'un des 4 récepteurs plaquettaires à la thrombine, entraînant ainsi l'inhibition de l'agrégation plaquettaire thrombine dépendante.

Le vorapaxar (Zontivity™) vient d'être approuvé ce mois-ci par le FDA en prévention secondaire. Il a été étudié dans deux essais de phase III, l'un en prévention secondaire chez les patients athéromateux 20, l'autre dans le SCA ST- à haut risque en plus du traitement standard. Malgré leur efficacité, ils exposent à un sur-risque hémorragique. Une méta-analyse, incluant 41 647 patients issus de 8 essais randomisés, a confirmé le bénéfice et le sur-risque hémorragique associés aux anti-PAR-122.

## 3. LES PRINCIPALES INDICATIONS

### 3.1. En prévention primaire

En l'absence de diabète, une inhibition plaquettaire au long cours par aspirine seule (75-160 mg/j) est recommandée lorsque le risque cardiovasculaire est élevé (risque cardio-vasculaire fatal > 5% calculé selon la table SCORE). En cas de diabète, l'évaluation du risque cardiovasculaire repose entre autre sur l'équation de risque de l'UKPDS.

### 3.2. En prévention secondaire

#### 3.2.1. LES INDICATIONS

En monothérapie par 75-325 mg/j d'aspirine (clopidogrel en cas de contre-indication à l'aspirine) après AVC ou AIT ou en cas de maladie coronarienne stable (y compris après pontage) ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique ;

En bithérapie (aspirine 75-160 mg/j + clopidogrel), après infarctus du myocarde (avec ou sans pose de stent) ou pose d'un stent hors contexte d'IDM;

En bithérapie aspirine + prasugrel ou aspirine + ticagrelor dans les suites d'un syndrome coronarien aigu

	Recommandation	Grade
<b>Angor stable</b>	Aspirine	1A
	Clopidogrel (alternative)	1C+
<b>SCA ST – SCA ST+</b>	Aspirine + Clopidogrel (+ efficace)	1A
	Aspirine	
<b>Antécédent d'IDM</b>	Aspirine	1A
	Clopidogrel (alternative)	
<b>Après pontage coronarien</b>	Aspirine	1A
<b>Angioplastie élective</b>	Aspirine	1A
	Clopidogrel (si stent)	

### 3.2.2. LA DUREE DU TRAITEMENT

- Stent nu : aspirine + clopidogrel 1 mois au moins
- Stent actif : aspirine + clopidogrel 1 an au moins (occlusion tardive de stent : mortalité 40%)
- SCA : aspirine + clopidogrel 1 an au moins ; monothérapie au-delà

Un problème de l'observance est prévisible et doit être anticipé !

## 4. L'ARRET DU TRAITEMENT ANTIPLAQUETTAIRE

### 4.1. Que se passe-t-il à l'arrêt du traitement antiagrégant ?

#### 4.1.1. LE CONTEXTE

La durée moyenne de vie des plaquettes est de 10 jours et chaque jour 10% du pool est renouvelé. On considère qu'il faut 50 % de plaquettes fonctionnelles pour obtenir une hémostasie correcte,

#### 4.1.2. LES CONSEQUENCES DE L'ARRET : LE RISQUE THROMBOTIQUE/ISCHEMIQUE

##### 4.1.2.1. GLOBALEMENT...

Il s'accompagne d'une perte progressive de l'effet antiplaquettaire et donc d'un risque d'accident artériel aigu du simple fait du sevrage, voire par un possible "effet rebond".

On observe une perte progressive de l'effet antiplaquettaire au fur et à mesure du renouvellement plaquettaire pour les « inhibiteurs irréversibles » (aspirine, clopidogrel, prasugrel). Il faut 10 jours pour obtenir une restauration complète.

Pour le ticagrelor celui-ci est diffusé au fur et à mesure vers les nouvelles plaquettes, avec effet jusqu'à 72h après la dernière prise.

##### 4.1.2.2. CHEZ LE CORONARIEN

Il existe un sur-risque ischémique. Les méta-analyses concernant l'arrêt de l'aspirine chez les coronariens en prévention secondaire ont montré un risque x 3 du risque d'évènement cardiovasculaire majeur (majoré si stent quelle que soit son ancienneté)

L'étude de Burger 2005 (idem registres français Collet et Ferrari) a révélé l'existence de 10% d'évènements cardiovasculaires majeurs après arrêt aspirine survenant :

- Dans les 14 jours pour survenue AVC
- Dans les 8,5 jours pour SCA
- Dans les 26 jours pour ischémie aigue de membre

##### 4.1.2.3. LA THROMBOSE DE STENT

C'est un évènement rare mais catastrophique grevé d'une morbi-mortalité importante. Elle est responsable d'un risque majeur de décès de 20 à 40% dans certains registres. Ce chiffre est probablement plus élevé si on considère les patients pour lesquels les médecins n'ont pas eu le temps de faire le diagnostic ou même d'intervenir avant le décès. Par ailleurs, les patients ayant présenté une thrombose de stent ont un risque de 40% de présenter une récurrence d'infarctus du myocarde dans le mois suivant la prise en charge.

L'incidence de la thrombose de stent dans une population de patients non sélectionnés diffère selon que l'on s'intéresse à la thrombose précoce, tardive ou très tardive. Ainsi, l'incidence des thromboses précoces est aujourd'hui très légèrement inférieure à 1% selon les études, alors que la thrombose tardive est plus rare, avec une incidence de 0,5% environ. Les thromboses très tardives demeurent encore plus rares, avec une incidence annuelle de 0,1 à 0,5%.

### 4.2. Risque ischémique à l'arrêt

Le risque thrombotique devient maximal après le 7<sup>ème</sup> jour d'arrêt du traitement antiplaquettaire.

Il est apparent dans les 7 à 10 jours suivant l'arrêt du dernier antiagrégant ; « C'est l'arrêt du dernier antiagrégant qui fait mal ! »

	RISQUE MAJEUR	RISQUE MOINDRE	RISQUE FAIBLE
<b>Stent nu</b>	< 6 semaines	> 6 semaines	
<b>Stent pharmacoactif</b>	< 6 – 12 mois (3 mois ?? pour 2 <sup>ème</sup> génération)	> 6 – 12 mois	
<b>SCA avec ou sans stent</b>	< 6 semaines	6 semaines à 1 an	
<b>Coronarien sans stent</b>		Stable depuis > 1 an	
<b>Non coronarien connu</b>		RCV > 5 %	RCV < 5 %

L'arrêt des antiagrégants plaquettaires est responsable d'environ 5 % des hospitalisations pour syndrome coronarien aigu et 15 % des récurrences de syndromes coronariens aigus...

Risque	Situation
<b>Risque majeur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tout type de stent posé il y a moins de 6 semaines</li> <li>• Stent pharmacoactif &lt;12mois</li> <li>• SCA (NSTEMI) &lt;6 semaines</li> <li>• SCA (STEMI) &lt;12 mois</li> </ul>
<b>Risque modéré</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stent nu au-delà de 6 semaines après la pose</li> <li>• Stent actif &gt;12 mois après la pose</li> <li>• SCA de 6 semaines à 1an</li> </ul>

Le risque est majoré en cas de diabète, d'insuffisance rénale, de cancer évolutif, d'ATCD de thrombose de stent, petit vaisseau stenté et de stent long.

#### 4.3. En pratique...

	Risque hémorragique	Délai d'arrêt
<b>Aspirine</b>	Après arrêt, agrégation plaquettaire normale à J3 dans 50% des cas, à J4 dans 80% des cas	3 jours avant acte
<b>Clopidogrel</b>	J5 après arrêt, 57% des patients ont une inhibition plaquettaire < 20% et 87% ont une agrégabilité plaquettaire normale	5 jours avant acte
<b>Prasugrel</b>	J7 après arrêt, 78% de la fonction plaquettaire est récupérée	7 jours avant l'acte
<b>Ticagrelor</b>	Après arrêt persistance risque hémorragique jusqu'à 5 jours, normalisation hémostase 4-5 jours après arrêt	5 jours avant acte

#### 4.4. Un relais de traitement ?

Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité (héparine, cébutid...), il n'y a, en conséquence, pas de relais par autre chose qu'un antiagrégant...

En cas de bithérapie avec aspirine + Efigest<sup>™</sup> ou Brilique<sup>™</sup>, et geste possible sous bithérapie, il faut relayer par clopidogrel.

En cas de monothérapie par clopidogrel, et geste possible sous aspirine seule, il faut relayer clopidogrel par aspirine.



## 4.5. Évaluation du risque hémorragique

### 4.5.1. CHIRURGIE SOUS ANTIAGREGANT

La chirurgie, par elle-même, induit un état inflammatoire qui est pro thrombotique....

L'aspirine augmente le risque hémorragique global x 1.5

*Burger J Intern Med 2005 : Pas d'augmentation des saignements graves sauf pour chirurgie intracrânienne et transurétrale*

*STRATAGEM 2011: 291 pts opérés sous aspirine; pas d'augmentation des saignements graves (52% chir ortho, 20,6% chir visc, 15,5% chir uro)*

*Poise 2014 : augmentation du risque d'hémorragie majeure seulement si introduction aspirine en pré opératoire*

Le clopidogrel seul augmente le risque hémorragique du même ordre que l'aspirine.

L'aspirine + clopidogrel augmentent le risque hémorragique de 20 à 50% (saignement diffus d'hémostase difficile) mais sans augmentation de morbi-mortalité sauf en cas de chirurgie en espace clos (crâne, canal rachidien, chambre postérieure de l'œil) ou de chirurgie très hémorragique avec hémostase difficile (en particulier carcinologique, prostatique).

Acte invasif	Recommandations
<b>Neurochirurgie</b>	Chirurgie intracrânienne et spinale : arrêt de tous les AAP nécessaire
<b>Ophtalmologie</b>	Segment antérieur (cataracte) Chirurgie des structures avasculaire (cataracte) : possible sous AAP Segment postérieur (rétine) et chirurgie extra-oculaire Chirurgie rétinienne et chirurgie strabisme : arrêt le plus souvent des AAP
<b>Digestive</b>	Risque très variable en fonction de la chirurgie laparoscopie, cholécystectomie appendicectomie : faisable sous AAP
<b>Orthopédique</b>	Chirurgie possible sous AAP
<b>Chirurgie carcinologique</b>	Possible sauf si large décollement
<b>Chirurgie dermatologique et plastique</b>	Risque faible sauf pour large reconstruction
<b>Chirurgie urologique</b>	Risque hémorragique élevé pour la chirurgie prostatique
<b>Chirurgie odontale et parodontale</b>	Possible sous aspirine et clopidogrel avec précautions et hémostase locale
<b>Actes endoscopiques</b>	Gestes diagnostiques peuvent être réalisés sous bithérapie antiplaquettaire Coloscopie avec biopsie : risque faible Coloscopie avec polypectomie : risque élevé ! Gestes endoscopiques pneumologiques possibles sous aspirine seule sauf les biopsies transbronchiques

### 4.5.2. CAS PARTICULIERS

#### 4.5.2.1. SI RISQUE THROMBOTIQUE ELEVE...

C'est le cas pour un stent nu < 6 semaines, un stent actif < 3 à 6 mois ou un SCA < 6 semaines.

Dans ce cas il faut retarder le geste si possible jusqu'à risque moindre. Si cela est impossible : discussion au cas par cas selon le risque hémorragique

- Si le risque hémorragique est intermédiaire ou faible, il faut garder au moins 1 antiagrégant sur-risque hémorragique acceptable), si possible 2...
- Si haut risque hémorragique: intervention seulement si vitale et urgente ...

#### 4.5.2.2. SI RISQUE THROMBOTIQUE MOINDRE

C'est le cas pour un stent nu > 6 semaines, un stent actif > 3 à 6 mois ou un coronarien stable > 1 an

- Si risque hémorragique intermédiaire ou faible: garder 1 antiagrégant (voire 2)
- Si risque hémorragique élevé : garder de préférence 1 AAP ; en cas d'impossibilité, arrêt aspirine 3 jours et reprise précoce

#### 4.5.3. ACTES PERCUTANES ET ENDOSCOPIQUES

Gestes pouvant être réalisé sous double anti agrégation aspirine + clopidogrel

- Soins dentaires
- Chirurgie antérieure de l'œil (cataracte)
- Biopsies cutanées superficielles
- Endoscopies digestives diagnostiques (+- biopsies)
- Fibroscopies bronchiques et LBA sans biopsies
- Infiltrations articulaires (sauf hanche) et infiltrations lombaires postérieures
- Myélogramme
- Cytoponction mammaire à l'aiguille fine
- Ponction pleurale
- Ponction lombaire aux urgences
- Uréthrocystoscopie sans biopsies

#### 4.6. Quand reprendre le traitement ??

Le plus vite possible et avant le 10<sup>ème</sup> jour d'arrêt de traitement sous forme de aspirine +- clopidogrel selon le risque ischémique. Dès le lendemain du geste si possible (avec dose de charge).

La reprise des antiplaquettaires après complications hémorragiques cérébrales doit être discutée en tenant compte du risque ischémique par rapport à celui de la récurrence hémorragique.

Après une hémorragie digestive, en prévention cardio-vasculaire secondaire, il est recommandé de ne pas interrompre le traitement antiplaquettaire, tel qu'indiqué par la situation cardio-vasculaire, avec la dose d'aspirine minimale efficace.

### 5. EN CONCLUSION

- Bien informer le patient du risque d'arrêt des deux antiagrégants
- La gestion péri opératoire des antiplaquettaires doit toujours se faire de façon pluridisciplinaire.
- Le rapport de la balance entre le risque ischémique de l'arrêt et le risque hémorragique de la poursuite est capital.
- C'est l'arrêt du dernier antiagrégant qui fait mal : garder presque toujours au moins l'aspirine chez les coronariens connus (3 – 5 – 7)
- Une chirurgie non urgente dans les 6 mois après stent actif devra être retardée.
- L'arrêt des antiplaquettaires doit être le plus court possible et sans relais et reprise rapide < 48h si possible (= dose de charge de clopidogrel si risque thrombotique élevé)