



## Gestion des agents antiplaquettaires pour une procédure invasive programmée. Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) en collaboration avec la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR)

Anne Godier<sup>1,2</sup>, Pierre Fontana<sup>3</sup>, Serge Motte<sup>4</sup>, Annick Steib<sup>5</sup>, Fanny Bonhomme<sup>6</sup>, Sylvie Schlumberger<sup>7</sup>, Thomas Lecompte<sup>8</sup>, Nadia Rosencher<sup>9</sup>, Sophie Susen<sup>10</sup>, André Vincentelli<sup>11</sup>, Yves Gruel<sup>12</sup>, Pierre Albaladejo<sup>13</sup>, Jean-Philippe Collet<sup>14</sup>, the French Working Group on perioperative hemostasis (GIHP)<sup>15</sup>

Disponible sur internet le : 23 février 2018

1. Fondation Adolphe-de-Rothschild, département d'anesthésie-réanimation, 75019 Paris, France
2. Université Paris-Descartes, faculté de Pharmacie, Inserm UMRS 1140, 75006 Paris, France
3. Hôpitaux universitaires de Genève, département d'angiologie et d'hémostase et Geneva Platelet Group, 1205 Genève, Suisse
4. Université Libre de Bruxelles, hôpital universitaire Erasme, département de pathologie vasculaire, 1050 Bruxelles, Belgique
5. Hôpitaux universitaires de Strasbourg – Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil, département d'anesthésie-réanimation, 67091 Strasbourg, France
6. Hôpitaux universitaires de Genève, département d'anesthésiologie, de pharmacologie et de soins intensifs, 1205 Genève, Suisse
7. Hôpital Foch, département d'anesthésie, 92150 Suresnes, France
8. Hôpitaux universitaires de Genève, département de spécialités de médecine et Geneva Platelet Group, 1205 Genève, Suisse
9. AP-HP, université Paris-Descartes, hôpital Cochin, 75006 Paris, France
10. CHRU de Lille, institut d'hématologie transfusion, 59000 Lille, France
11. CHRU de Lille, service de chirurgie cardiaque, 59000 Lille, France
12. Hôpital universitaire de Tours, département d'hématologie-hémostase, 37170 Chambrey-les-Tours, France
13. Université Grenoble-Alpes, département d'anesthésie-réanimation, THEMAS, TIMC, UMR CNRS 5525, 38400 Saint-Martin-d'Hères, France
14. AP-HP, Pitié-Salpêtrière hospital, Sorbonne universités Paris 06 (UPMC), institut de cardiologie, département de cardiologie, ACTION Study Group, Inserm UMR S 1166, 75013 Paris, France

#### Correspondance :

Anne Godier, fondation Adolphe-de-Rothschild, département d'anesthésie-réanimation, 75019 Paris, France.  
annegodier@yahoo.fr

#### Mots clés

Agent antiplaquettaire  
Chirurgie  
Hémorragie  
Thrombose  
Anesthésie locorégionale

#### ■ Résumé

Le Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et le Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT), en collaboration avec la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR) ont fait des propositions de gestion des agents antiplaquettaires (AAP) pour une procédure invasive programmée. Ces propositions ont été discutées et validées par vote ; toutes sauf une ont fait l'objet d'un accord fort. La gestion des AAP dépend de leur indication et de la procédure considérée. Le risque hémorragique lié à la procédure invasive peut être divisé en bas, intermédiaire ou élevé, selon la possibilité ou non de réaliser la procédure sous traitement (sous respectivement bithérapie antiplaquettaire, aspirine en monothérapie ou aucun AAP). Si une interruption des AAP est indiquée avant la procédure, une dernière prise d'aspirine, clopidogrel, ticagrélor et prasugrel 3, 5, 5 et 7 jours avant la procédure est proposée. Le risque thrombotique associé à l'interruption des AAP doit être évalué en fonction de l'indication des AAP. Il est plus élevé chez les patients traités par bithérapie pour un stent coronaire que chez ceux traités par monothérapie pour une prévention cardiovasculaire, un antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Ces propositions concernent aussi le rôle potentiel des tests fonctionnels plaquettaires, la gestion des AAP pour l'anesthésie locorégionale, centrale et périphérique, et pour la chirurgie cardiaque coronaire.

#### Keywords

Antiplatelet agents  
Surgery  
Bleeding  
Thrombosis  
Regional anaesthesia

#### ■ Summary

**Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures: Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT), in collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care (SFAR)**

*The French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) and the French Study Group on Haemostasis and Thrombosis (GFHT) in collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care (SFAR) drafted up-to-date proposals for the management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. The proposals were discussed and validated by a vote ; all proposals but one could be assigned with a high strength. The management of antiplatelet therapy is based on their indication and the procedure. The risk of bleeding related to*

<sup>15</sup>Membres du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) : Pierre Albaladejo (Anesthésie-réanimation, Grenoble), Sylvain Belisle (Anesthésie, Montréal, Canada), Normand Blais (Hématologie-hémostase, Montréal, Canada), Fanny Bonhomme (Anesthésie-réanimation, Genève, Suisse), Annie Borel-Derlon (Hématologie-hémostase, Caen), Jeanne-Yvonne Borg (Hémostase, Rouen), Jean-Luc Bosson (Médecine vasculaire, Grenoble), Ariel Cohen (Cardiologie, Paris), Jean-Philippe Collet (Cardiologie, Paris), Emmanuel de Maistre (Hématologie, Dijon), David Faraoni (Anesthésie-réanimation, Toronto, Canada), Pierre Fontana (Hémostase, Genève, Suisse), Delphine Garrigue Huet (Anesthésie-réanimation, Lille), Anne Godier (Anesthésie-réanimation, Paris), Yves Gruel (Hématologie, Tours), Joanne Guay (Anesthésie, Montréal, Canada), Jean-François Hardy (Anesthésie, Montréal, Canada), Yann Huet (Cardiologie, Paris), Brigitte Ickx (Anesthésie-réanimation, Bruxelles, Belgique), Silvy Laporte (Pharmacologie, Saint-Étienne), Dominique Lasne (Hématologie, Paris), Jerrold H. Levy (Anesthésie-réanimation, Durham, USA), Juan Llau (Anesthésie, Valence, Espagne), Grégoire Le Gal (Médecine vasculaire, Ottawa, Canada), Thomas Lecompte (Hématologie, Genève, Suisse), Sarah Lessire (Anesthésie, Namur, Belgique), Dan Longrois (Anesthésie-réanimation, Paris), Samia Madi-Jebara (Anesthésie, Beyrouth, Liban), Emmanuel Marret (Anesthésie-réanimation, Paris), Jean-Louis Mas (Neurologie, Paris), Mikael Mazighi (Neurologie, Paris), Patrick Mismetti (Pharmacologie clinique, Saint-Etienne), Pierre-Emmanuel Morange (Hématologie, Marseille), Serge Motte (Pathologie vasculaire, Bruxelles, Belgique), François Mullier (Hématologie, Namur, Belgique), Nathalie Nathan (Anesthésie-réanimation, Limoges), Philippe Nguyen (Hématologie, Reims), Yves Ozier (Anesthésie-réanimation, Brest), Gilles Pernod (Médecine vasculaire, Grenoble), Nadia Rosencher (Anesthésie réanimation, Paris), Stéphanie Rouillet (Anesthésie réanimation, Bordeaux), Pierre-Marie Roy (médecine d'urgence, Angers), Charles Marc Samama (Anesthésie-réanimation, Paris), Sylvie Schlumberger (Anesthésie-réanimation, Suresnes), Jean-François Schved (Hématologie, Montpellier), Pierre Sié (Hématologie, Toulouse), Annick Steib (Anesthésie-réanimation, Strasbourg), Sophie Susen (Hématologie Transfusion, Lille), Eric van Belle (Cardiologie, Lille), Philippe van Der Linden (Anesthésie-réanimation, Bruxelles, Belgique), André Vincentelli (Chirurgie cardiaque, Lille), et Paul Zufferey (Anesthésie-réanimation, Saint-Étienne).

*the procedure can be divided into high, moderate and low categories depending on the possibility of performing the procedure in patients receiving antiplatelet agents (none, monotherapy and dual antiplatelet therapy respectively). If discontinuation of antiplatelet therapy is indicated before the procedure, a last intake of aspirin, clopidogrel, ticagrélor and prasugrel 3, 5, 5 and 7 days before surgery respectively is proposed. The thrombotic risk associated with discontinuation should be assessed according to each specific indication of antiplatelet therapy and is higher for patients receiving dual therapy for coronary artery disease (with further refinements based on a few well-accepted items) than for those receiving monotherapy for cardiovascular prevention, for secondary stroke prevention or for lower extremity arterial disease. These proposals also address the issue of the potential role of platelet functional tests and consider management of antiplatelet therapy for regional anaesthesia, including central neuraxial anaesthesia and peripheral nerve blocks, and for coronary artery surgery.*

## Introduction

Les agents antiplaquettaires (AAP) sont au cœur de la prise en charge de la maladie athéromateuse et sont prescrits pour prévenir la thrombose artérielle et en particulier les récives d'accidents aigus athéromateux. Les quatre principaux AAP oraux ont deux cibles pharmacologiques distinctes : l'aspirine inhibe l'enzyme cyclooxygénase 1 et donc la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub>, tandis que le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélor inhibent la voie de l'adénosine diphosphate (ADP) via le récepteur plaquettaire P2Y<sub>12</sub>.

Les patients traités au long cours par AAP sont nombreux chaque année à nécessiter une procédure invasive programmée. Celle-ci nécessite chaque fois une gestion spécifique du ou des AAP. En effet, l'interruption des AAP pour réaliser une procédure invasive est un facteur de risque d'accident thrombotique tandis que leur poursuite majore le risque hémorragique de la procédure. Ces deux risques étant antagonistes, ils doivent être mis en balance afin de déterminer pour chaque patient la prise en charge optimale adaptée à la procédure invasive envisagée et au risque thrombotique du patient. Il est impératif d'évaluer au préalable le risque hémorragique lié à la procédure envisagée et sa faisabilité sous AAP, le risque thrombotique lié à une éventuelle modification du traitement par AAP. La prise en compte de ces deux risques permet de choisir entre poursuite du traitement antiplaquettaire, interruption ou modification de celui-ci, ou report de la procédure invasive.

La gestion péri-procédurale des AAP a fait l'objet de recommandations nationales et internationales, mais elles sont parcellaires ou anciennes, avec de nombreux travaux plus récents non pris en compte [1-3]. Le Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et le Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) ont mené une réflexion commune pour faire des propositions actualisées sur la gestion des AAP pour une procédure invasive programmée.

La méthodologie pour élaborer ces propositions a été la suivante : les différentes parties de ce texte ont été attribuées

à cinq groupes de travail, constitués de membres du GIHP ou du GFHT. Chacun des groupes a fait des propositions argumentées par les données de la littérature. Puis, les autres groupes ont relu, discuté et modifié ces propositions, qui ont ensuite été soumises à l'analyse critique de l'ensemble du GIHP et de membres du GFHT. Enfin, ces propositions ont été validées par un vote ( $n = 37$ ), déterminant ainsi la force de chacune des propositions. Pour délivrer une proposition sur un critère, au moins 50 % des membres devaient exprimer leur accord (pour qu'un accord soit fort, le seuil a été placé à 70 %), tandis que moins de 20 % d'entre eux exprimaient une opinion contraire. En l'absence d'accord, les propositions étaient reformulées et, de nouveau soumises à vote dans l'objectif d'obtenir un meilleur consensus.

## Risque hémorragique lié à la poursuite des AAP lors d'une procédure invasive

La poursuite péri-procédurale des AAP est susceptible d'augmenter le risque hémorragique per et post-procédural en fonction de la procédure invasive considérée et du type de traitement par AAP. La question principale est de déterminer les situations où l'augmentation du risque hémorragique n'est pas acceptable et doit conduire à des modifications péri-procédurales du traitement par AAP. Les études évaluant le risque hémorragique lié à la poursuite péri-procédurale d'un ou plusieurs AAP sont de faible qualité méthodologique. Il est néanmoins possible de formuler la règle générale que le risque hémorragique induit par le clopidogrel est moins marqué que celui des nouveaux anti-P2Y<sub>12</sub>, ticagrélor et prasugrel. Il est plus important sous bithérapie (aspirine + anti-P2Y<sub>12</sub>) que sous monothérapie (le plus souvent aspirine). Si le risque hémorragique induit par l'aspirine semble moindre que celui du clopidogrel, ce point n'est pas établi [4].

Le risque hémorragique induit par les AAP s'appréhende de façon variable selon la procédure invasive considérée et inclut non seulement le volume de saignement et le recours à la

## Propositions

- Il est proposé de diviser le risque hémorragique associé à la procédure invasive en risque élevé, intermédiaire et faible (accord fort).
- Les procédures à risque hémorragique élevé sont définies comme non réalisables sous AAP, même sous aspirine en monothérapie. Ce sont celles pour lesquelles le risque hémorragique sous aspirine est soit inconnu mais considéré comme potentiellement préoccupant, soit inacceptable ou jugé comme tel (risque léthal ou fonctionnel). Elles sont peu fréquentes et incluent, par exemple, certains actes d'urologie lorsque des techniques alternatives ne peuvent pas être utilisées<sup>16</sup>, de nombreux actes de neurochirurgie intracrânienne, les chirurgies avec des délabrements importants ou de grandes dissections, certains actes de chirurgie hépatique ou thoracique (accord fort).
- Les procédures à risque hémorragique intermédiaire sont définies comme réalisables sous aspirine seule. Il s'agit de la majorité des procédures invasives (accord fort).
- Les procédures à faible risque hémorragique sont définies comme réalisables sous bithérapie antiplaquettaire. Elles incluent, par exemple, la chirurgie de la cataracte, certains actes de chirurgie buccodentaire<sup>17</sup>, certains actes d'urologie telle l'uréthrocystoscopie, certains actes de chirurgie vasculaire, certaines bronchoscopies<sup>16</sup>, certains actes d'endoscopie digestive<sup>16</sup>, incluant par exemple, toutes les endoscopies diagnostiques avec ou sans biopsies, les cholangio-pancréatographies rétrogrades endoscopiques sans sphinctérotomie, les polypectomies coliques < 1 cm. Toutefois, l'expérience de ces procédures avec le ticagrélor ou le prasugrel est limitée. De plus, l'administration associée d'autres médicaments interférant avec l'hémostase, ou l'existence d'une comorbidité augmentant le risque hémorragique, peuvent conduire à choisir l'interruption de l'anti-P2Y<sub>12</sub> (accord fort).
- Lorsqu'il n'existe pas de consensus ou de référentiel pour classer un acte invasif dans une de ces catégories, il est proposé qu'une équipe référente (opérateur, anesthésiste, cardiologue, pneumologue, médecin vasculaire, hémostatien. . .) dans l'établissement de santé définisse une attitude de prise en charge, au cas par cas, ou pour un profil de patient ou de geste. Ces décisions sont notifiées dans le dossier du patient ou dans les procédures de l'établissement (accord fort).
- Concernant les endoscopies digestives, il est proposé que des stratégies de gestion des AAP soient définies dans chaque centre en fonction du profil des patients pris en charge et donc du geste invasif pouvant être potentiellement réalisé pendant l'endoscopie. Ainsi, si la probabilité d'un geste nécessitant une interruption des AAP pour un profil de patient déterminé est jugée élevée, c'est cette stratégie qui est adoptée (ex. : sphinctérotomie, gastrostomie. . .). En revanche, si la probabilité est faible, c'est la poursuite des AAP qui est privilégiée (ex. : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, dyspepsie. . .). Quand la probabilité et la nature des lésions à réséquer n'est pas connue a priori, chaque centre détermine son attitude (ex. : recherche de polypes) (accord fort).

<sup>16</sup> [http://attitude.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1294540/fr/](http://attitude.has-sante.fr/portail/jcms/c_1294540/fr/)

antiagregants-plaquettaires-prise-en-compte-des-risques-thrombotique-et-hemorragique-en-cas-de-geste-endoscopique-chez-le-coronarien.

<sup>17</sup> <http://societechirorale.com>.

transfusion, mais aussi l'apparition d'un hématome en cas de chirurgie fonctionnelle ou la nécessité d'une reprise chirurgicale. Le classement du risque hémorragique des procédures invasives est généralement établi de façon pragmatique, selon la possibilité de réaliser la procédure sous traitement par AAP [5-11]. Plusieurs classements ont été proposés par différentes sociétés savantes et de façon globale par le groupe « Stent after Surgery » [12]. Ces classements sont des propositions et acceptent des variations, selon les équipes et les patients considérés.

## Durées d'interruption des AAP et relais

La durée optimale d'interruption d'un AAP avant une procédure invasive est la durée la plus courte qui permet de réduire le surrisque hémorragique lié à l'AAP. Elle dépend des

caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'AAP mais aussi des études cliniques publiées évaluant le saignement lié aux AAP en fonction de leur durée d'interruption lors de diverses procédures invasives, incluant des chirurgies qui peuvent être considérées comme des « modèles », en particulier la chirurgie cardiaque, mais aussi la prothèse totale de hanche ou de genou, la fracture du col.

Les repères de base pour guider la durée d'une éventuelle interruption des AAP sont les suivants :

- les principales fonctions plaquettaires impliquées dans l'hémostase incluent l'agrégation mais aussi l'adhérence au sous-endothélium, la sécrétion, les activités pro-coagulantes. Elles dépendent de manière variable de systèmes d'auto-amplification de l'activation permise par le thromboxane

$A_2$  et l'ADP, et du stimulus plaquettaire. Elles sont explorées de manière variable et imparfaite au laboratoire ou au lit du patient ;

- l'effet élémentaire d'un traitement AAP est l'inhibition de la cible, ainsi l'aspirine inhibe irréversiblement l'enzyme cyclooxygénase 1 et donc la synthèse de thromboxane  $A_2$ , tandis que les anti-P2Y<sub>12</sub>, le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélor, inhibent le récepteur plaquettaire P2Y<sub>12</sub> à l'ADP ;
- une pleine récupération de la fonctionnalité de la cible n'est pas requise pour une correction complète des fonctions plaquettaires qui en dépendent ;
- une correction complète des fonctions plaquettaires n'est pas nécessaire pour atteindre le seuil suffisant de compétence hémostatique face au défi que constitue le geste invasif ;
- il existe une variabilité inter-individuelle de récupération de la fonctionnalité de la cible ; seul un intervalle de temps au-delà duquel la récupération est obtenue chez tous est établi ;
- aucun seuil de sécurité hémostatique garantissant l'absence de risque hémorragique per-procédural lié aux effets résiduels du traitement AAP n'a été établi, quel que soit le test fonctionnel plaquettaire, au laboratoire ou au lit du malade ;
- des durées d'interruption standardisées et anticipées des AAP sont préférables à des durées adaptées individuellement au jour le jour sur des tests fonctionnels pour l'organisation de procédures invasives programmées.

Les différences de durée d'interruption entre AAP s'expliquent par la combinaison de facteurs : le rôle du thromboxane  $A_2$  dans l'activation plaquettaire moins important que celui de l'ADP ; le fait que le thromboxane  $A_2$  produit par les plaquettes naïves puisse stimuler toutes les plaquettes en circulation ; le niveau d'inhibition avant interruption, qui classe les anti-P2Y<sub>12</sub> selon leur puissance (prasugrel et ticagrélor plus puissants que clopidogrel) ; la nature réversible de l'effet inhibiteur du ticagrélor. Pour les AAP d'action irréversible (aspirine, clopidogrel et prasugrel), la récupération dépend aussi du renouvellement des plaquettes circulantes par la production de nouvelles plaquettes, non exposées au médicament.

Enfin, en l'absence de dose de charge le plein effet que ces AAP peuvent induire chez un malade n'est pas atteint avant plusieurs jours.

### Aspirine

Les recommandations de la HAS proposent d'arrêter l'aspirine avec un intervalle de trois jours de non-prise [2]. Cependant, cette durée recommandée peut être modulée. L'aspirine inhibe la synthèse de thromboxane  $A_2$  de façon irréversible. Le temps nécessaire à une récupération totale de la capacité de synthèse de thromboxane  $A_2$  est celui du total renouvellement des plaquettes circulantes, à savoir la durée de vie des plaquettes, qui est normalement de dix jours, mais qui peut dans certaines circonstances être raccourcie. Cependant, cette récupération n'a pas besoin d'être totale pour la correction complète des

fonctions plaquettaires qui dépendent de cette synthèse [13-15], ni pour une compétence hémostatique suffisante pour faire face au défi du geste invasif. Il existe une variabilité inter-individuelle de correction des fonctions plaquettaires et tous les sujets n'ont pas une correction complète à quatre jours [16]. L'association avec le risque hémorragique n'est pas bien établie. Un essai randomisé a ainsi étudié six durées d'arrêt chez 258 patients traités par 100 mg d'aspirine et nécessitant une extraction dentaire : 0, 1, 2, 3, 4 et 5 jours [15]. L'étude incluait aussi 212 patients non traités par aspirine. La mesure avec le Multiplate® de l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique a montré que la différence d'agrégation disparaissait quand les durées d'arrêt étaient supérieures à 96 heures. Cependant, l'incidence des complications hémorragiques était comparable, quelle que soit cette durée, y compris < 96 heures. Enfin, une récupération plus rapide des fonctions plaquettaires inhibées par l'aspirine peut survenir chez certains patients, du fait par exemple d'un renouvellement accéléré des plaquettes, comme les diabétiques et ceux de poids élevé [17] et ceux ayant une hyperplaquettose dans le cadre d'une néoplasie myéloproliférative.

Cependant, le seuil de sécurité hémostatique garantissant l'absence de risque hémorragique per-procédural lié à un traitement avec aspirine n'est pas établi et les tests fonctionnels plaquettaires utilisés dans ces études ne sont pas concordants entre eux [18]. Les données sont donc trop préliminaires pour utiliser ces tests en pratique clinique pour la gestion de l'aspirine avant une procédure invasive programmée.

Au total, trois jours de non-prise de l'aspirine permettent une amélioration des fonctions plaquettaires inhibées par cet AAP mais ne sont pas suffisants pour les corriger totalement chez tous les patients. Or, pour les procédures à risque hémorragique élevé, seules procédures pour lesquelles l'interruption de l'aspirine est indispensable, l'objectif est de totalement corriger les fonctions plaquettaires inhibées par les AAP et cet objectif doit être atteint pour tous les patients exposés à ces procédures. Il est donc proposé de réaliser les procédures invasives à haut risque hémorragique telles que la neurochirurgie après cinq jours de non-prise de l'aspirine.

### Anti-anti-P2Y<sub>12</sub>

Les recommandations de la HAS proposent d'arrêter le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélor avec respectivement un intervalle de cinq, sept et cinq jours de non-prise [2]. Les recommandations de l'ESC/ESA sont comparables [1].

### Utilité des tests fonctionnels plaquettaires pour ajuster la durée d'interruption des anti-P2Y<sub>12</sub> avant une procédure invasive

Étant donné la variabilité de réponse plaquettaire aux anti-P2Y<sub>12</sub>, à la fois en termes d'intensité et d'évolution dans le temps, aussi bien pour le clopidogrel que pour le prasugrel et le ticagrélor, l'idée d'adapter la durée d'arrêt de ce type d'AAP en

fonction de la réponse évaluée selon un test fonctionnel est séduisante [19].

Cependant, s'il existe un consensus sur l'existence d'une relation entre le niveau de réactivité plaquettaire et le risque d'hémorragie spontanée après la mise en place d'une endoprothèse vasculaire [20], il y a peu d'études s'intéressant spécifiquement au niveau d'inhibition de la fonction plaquettaire et au risque hémorragique périopératoire associé ; il existe une large variété de tests disponibles évaluant différents aspects de la réactivité plaquettaire avec des résultats qui ne sont parfois pas concordants [21,22] et les définitions des saignements périopératoires sont très hétérogènes. Néanmoins, les données disponibles tendent à montrer que l'intensité de l'inhibition de la fonction plaquettaire est associée à un risque hémorragique périopératoire accru. Une méta-analyse a montré que l'arrêt tardif des AAP était associé à un risque de ré-intervention pour saignement et à une mortalité multipliée par deux par rapport à un arrêt plus précoce chez des patients opérés d'un pontage coronaire [23]. Les patients alloués au traitement par prasugrel dans l'étude TRITON-TIMI 38 et opérés d'un pontage coronaire avaient un risque d'hémorragie majeure quatre fois supérieur à ceux traités par clopidogrel [24] et les patients qui avaient pris du ticagrélor dans les 24 h avant une opération de pontage coronaire avaient tendance à avoir des pertes sanguines par les drains thoraciques plus importantes que ceux traités par clopidogrel dans l'étude PLATO [25].

Il a donc été proposé que l'évaluation de la fonction plaquettaire était un meilleur évaluateur du risque hémorragique périopératoire que les durées d'arrêt standards en fonction du type d'anti-P2Y<sub>12</sub> [26]. Une première étude a utilisé le TEG<sup>®</sup> Platelet Mapping chez des patients traités par clopidogrel et opérés de pontages coronaïres et a montré que le fait d'être dans le tertile supérieur de l'inhibition de la fonction plaquettaire mesurée avec ce test était le seul facteur indépendamment associé à des transfusions de produits sanguins accrus en postopératoire [26]. Une autre étude a montré qu'une attitude basée sur l'évaluation de la fonction plaquettaire avec le même test (TEG<sup>®</sup> Platelet Mapping) pour décider de la durée d'arrêt du clopidogrel avant une intervention programmée de pontage coronaire, était associée à une durée d'attente moyenne inférieure de 50 % par rapport à la durée standard de cinq jours, sans surrisque hémorragique [27].

C'est finalement pour le ticagrélor que la durée d'interruption recommandée de cinq jours a été la plus remise en question par les tests fonctionnels plaquettaires. Un registre suédois de chirurgie cardiaque a comparé les hémorragies périopératoires d'une chirurgie de pontage aortocoronaire (PAC) réalisée en urgence ou en semi-urgence chez des patients traités par bithérapie antiplaquettaire avec aspirine et clopidogrel ( $n = 978$ ) ou ticagrélor ( $n = 1266$ ) [28]. L'incidence des hémorragies majeures était élevée, de 38 % et 31 % respectivement quand le ticagrélor et le clopidogrel étaient interrompus moins

de 24 heures avant la chirurgie. Dans le groupe ticagrélor, aucune différence n'a été trouvée entre les durées d'arrêt de 72-120 heures et plus de 120 heures avant la chirurgie à l'inverse ce que qui a été observé dans le groupe clopidogrel. L'incidence globale des complications hémorragiques majeures était moindre sous ticagrélor que sous clopidogrel.

L'analyse d'un registre néerlandais a aussi montré qu'une durée d'arrêt de trois jours du ticagrélor pouvait être prise en considération [29]. Entre 2012 et 2014, 626 patients traités par AAP ont bénéficié d'une chirurgie de PAC avec CEC dont 222 sous bithérapie antiplaquettaire et ont été stratifiés en fonction de la durée d'interruption de l'anti-P2Y<sub>12</sub> avant la chirurgie : ticagrélor arrêté moins de 72 heures avant la chirurgie (groupe Ti  $\leq 72$ ,  $n = 61$ ) ; ticagrélor arrêté 72 à 120 heures avant la chirurgie (groupe Ti 72-120,  $n = 23$ ) ; clopidogrel arrêté 120 heures (groupe Clo  $\leq 120$ ,  $n = 125$ ) ou dans les 120-168 heures avant la chirurgie (group Clo 120-168,  $n = 13$ ). La durée d'arrêt standard du centre avant une chirurgie programmée était de 120 heures. La transfusion sanguine était plus fréquente dans le groupe Ti  $\leq 72$  et le groupe Clo  $\leq 120$  que dans le groupe aspirine seule, respectivement 72,1 % et 71,2 % vs 41,3 %,  $p < 0,001$  pour les deux comparaisons, mais les taux de reprise chirurgicale n'étaient pas différents. L'analyse multivariée comparant Groupes Clo  $\leq 120$ , C : 120-168, Ti  $\leq 72$  and Ti : 72-120 avec le groupe aspirine seule, démontre que l'appartenance au groupe Clo  $\leq 120$  et au groupe Ti  $\leq 72$  est un prédicteur indépendant de saignements majeurs. Aucune augmentation des complications hémorragiques n'était rapportée lorsque le ticagrélor ou le clopidogrel étaient arrêtés respectivement 72 à 120 heures ou 120 à 168 heures avant la chirurgie. Bien que ces données se rapportent à la chirurgie cardiaque, elles peuvent probablement être extrapolées aux procédures invasives non cardiaques puisque la correction des fonctions plaquettaires ne dépend pas de la procédure.

Cependant, la correction des fonctions plaquettaires 72 à 120 heures après arrêt du ticagrélor présente une variabilité inter-individuelle importante. Hansson et al. ont évalué avec le Multiplate<sup>®</sup> l'agrégation à l'ADP à l'arrêt du ticagrélor chez 25 patients devant avoir un pontage aortocoronaire en urgence [28]. Certes, la majorité des patients avait récupéré une agrégation considérée comme suffisante après 72 h d'arrêt du ticagrélor (seuil à 22 unités d'agrégation), mais 25 % des patients restaient sous ce seuil. Or, dans une autre étude prospective incluant aussi des patients traités par ticagrélor pour un syndrome coronaire aigu et nécessitant une chirurgie cardiaque, les résultats préopératoires d'agrégation plaquettaire évaluée par le Multiplate<sup>®</sup> étaient associés aux complications hémorragiques [30]. Surtout, les patients ayant une agrégation à l'ADP sous le seuil de 22 U présentaient plus de complications hémorragiques majeures que ceux au-dessus (61 % vs 14 %,  $p < 0,001$ ).

Au total, ces données suggèrent qu'une interruption préopératoire du ticagrélol de 72 à 120 heures est suffisant pour la majorité des patients. Cependant, dans cette fenêtre, il existe une variabilité inter-individuelle de la correction des fonctions plaquettaires inhibées par le ticagrélol : une inhibition plaquettaire persiste chez environ un quart des patients après 72 h d'interruption et est associée à un risque hémorragique per-procédural. Il est donc proposé de réaliser les procédures invasives après cinq jours de non-prise pour le ticagrélol.

Ces données ont sans doute été déterminantes pour les Sociétés européennes de cardiologie et de chirurgie cardiothoracique et pour la Société des chirurgiens thoraciques qui ont proposé une recommandation sur l'utilité de mesurer le niveau d'inhibition de la fonction plaquettaire pour déterminer l'intervalle de temps entre la dernière prise de médicament et la procédure invasive [11,31]. Pourtant, les études qui sous-tendent ces recommandations sont peu nombreuses et de petite taille, se sont intéressées aux patients traités par clopidogrel ou ticagrélol et non à ceux traités par prasugrel, et le test le plus approprié d'évaluation de la fonction plaquettaire dans le cadre de cette attitude n'est pas connu. Enfin, le type de chirurgie étudié dans ce contexte est presque toujours le PAC et la sécurité de la stratégie consistant à déterminer la durée d'arrêt de l'anti-P2Y<sub>12</sub> en se basant sur un test biologique avant un autre type d'intervention comme la neurochirurgie, par exemple, n'est pas connue. Au vu de ce qui précède, il apparaît prématuré de recommander

l'utilisation d'une telle attitude de manière généralisée en pratique ; les données de la littérature permettent tout au plus de suggérer l'utilisation d'un test fonctionnel plaquettaire pour réduire les durées d'arrêt des anti-P2Y<sub>12</sub> en cas de chirurgie de pontage coronaire semi-urgente.

## Gestion des AAP en fonction de leur indication et de la procédure invasive programmée

L'arrêt des AAP prescrits au long cours en prévention d'un événement athérothrombotique est associé à la survenue d'événements cardio-neurovasculaires dont la fréquence varie en fonction de l'indication du traitement antiplaquettaire [8,32]. Le risque thrombotique lié à l'arrêt du traitement doit donc être évalué en fonction de chacune de ses indications.

### AAP en monothérapie

#### Prévention cardiovasculaire

L'effet péri-procédural de l'aspirine prescrite en prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire n'a été évalué que dans quelques essais randomisés en chirurgie non cardiaque.

L'essai PEP a comparé un traitement par aspirine introduit en préopératoire à 160 mg et poursuivi 35 jours à un placebo chez 13 356 patients opérés d'une fracture du col du fémur [33]. L'aspirine augmentait le saignement, la transfusion de CGR était plus fréquente et de plus grand volume, les hémorragies digestives étaient plus nombreuses. De plus l'aspirine, si elle diminuait les événements thromboemboliques veineux, ne réduisait pas ni l'incidence des infarctus du myocarde ni celle des AVC. L'essai POISE-2 a évalué l'intérêt de l'aspirine contre placebo chez 10 010 patients opérés de diverses chirurgies non cardiaques [34]. Les patients étaient stratifiés selon qu'ils étaient ou non traités au long cours par aspirine. L'aspirine n'a pas diminué le critère composite associant IDM et mortalité mais a augmenté le risque d'hémorragie majeure. Les auteurs concluaient que le risque de poursuivre l'aspirine en périopératoire était supérieur à celui de l'interrompre. Cependant, moins d'1/3 des patients de cet essai avaient des antécédents cérébro- ou cardiovasculaires. De plus les patients porteurs de stents récents et ceux prévus pour une chirurgie carotidienne étaient exclus, puisqu'il est recommandé de poursuivre l'aspirine pour une endartériectomie carotidienne [35]. Cela suggère que chez les patients à faible risque cardiovasculaire, l'aspirine n'a pas de bénéfice périopératoire et ne permet pas de conclure pour les patients à risque élevé.

L'essai STRATAGEM a comparé l'aspirine à un placebo en substitution des AAP prescrits pour une prévention secondaire (maladie coronaire, AVC ou AIT, artériopathie périphérique) chez 291 patients opérés de chirurgie non cardiaque à risque intermédiaire ou élevé [36]. Pour 41 % d'entre eux, il existait un antécédent de syndrome coronaire aigu. L'essai, interrompu prématurément pour difficultés d'inclusions, n'a pas montré

### Propositions

- Si l'interruption des AAP avant une procédure invasive est indiquée, il est proposé de les interrompre de la façon suivante (accord fort) :
  - dernière prise d'aspirine à J-3 (J0 correspond au jour de la procédure)<sup>18</sup>,
  - dernière prise de clopidogrel et de ticagrélol à J-5<sup>18,19</sup>,
  - dernière prise de prasugrel à J-7<sup>18</sup>.
- Il est recommandé de n'utiliser ni les héparines (HNF ou HBPM) ni les AINS en relais des AAP (accord fort).
- Chez les patients traités au long cours par aspirine à des posologies allant jusqu'à 300 mg/j, il est proposé de ne pas réduire la posologie en vue de la chirurgie (accord fort).

<sup>18</sup> Pour la neurochirurgie intracrânienne, il est proposé que la dernière prise soit à J-5 pour l'aspirine, J-7 pour le clopidogrel et le ticagrélol, J-9 pour le prasugrel (accord fort).

<sup>19</sup> Des données récentes suggèrent que la chirurgie semi-urgente de pontage aortocoronaire puisse être réalisée après une interruption plus courte du ticagrélol, de trois à cinq jours, sans surrisque hémorragique pour la majorité des patients. Cependant, dans cette situation, les patients n'ayant pas une correction de l'inhibition plaquettaire induite par le ticagrélol sont exposés à un risque accru d'hémorragie.

de différence dans la survenue d'évènements majeurs thrombotiques ou hémorragiques.

Enfin, l'essai ASINCA a comparé l'aspirine à un placebo chez des patients à haut risque cardiaque opérés de chirurgie non cardiaque à risque intermédiaire ou élevé d'évènements cardiaques [37]. Plus des 2/3 des patients avaient une maladie coronaire, 1/5 avaient une maladie cérébrovasculaire. L'essai a montré que l'aspirine réduisait les évènements cardiaques majeurs de 80 % comparativement au placebo. Il n'y avait pas de surrisque hémorragique mais l'essai, interrompu prématurément, manquait de puissance.

#### **Antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique**

Chez les patients traités par AAP en prévention secondaire après un accident vasculaire cérébral ischémique, les données publiées, peu nombreuses, suggèrent aussi que l'arrêt des AAP est associé à la survenue d'évènements thrombotiques. Ainsi, le risque de récurrence d'AVC ou de survenue d'un évènement cardiovasculaire majeur associé à l'interruption des AAP a été investigué pendant le suivi de PROFESS, essai randomisé contrôlé en double insu en plan factoriel ayant inclus 20 332 patients ayant eu un accident vasculaire ischémique survenu dans les 4 mois précédant l'inclusion [38]. L'essai visait à évaluer, d'une part, l'efficacité de la combinaison du dipyridamole à libération prolongée avec aspirine vs clopidogrel en monothérapie, et d'autre part, l'efficacité du telmisartan vs placebo [39]. L'analyse secondaire de cet essai a montré que les patients ayant interrompu leur traitement antiplaquettaire, quelle que soit la raison, avaient une augmentation de risque absolu de récurrence d'AVC ou d'évènement cardiovasculaire de 2,02 % et 1,83 % dans les 30 jours suivant l'arrêt de la combinaison dipyridamole/aspirine et clopidogrel respectivement, par rapport aux patients qui avaient poursuivi le traitement [38]. Ces résultats peuvent être biaisés car les auteurs n'ont pas procédé à un ajustement multivariable pour tenir compte des caractéristiques des patients ayant interrompu le traitement. Des études de cohorte et cas-témoins ont aussi montré une association entre l'arrêt des AAP et le risque d'AVC ou de récurrence d'AVC [40-43].

#### **Artériopathie oblitérante des membres inférieurs**

Les patients traités par AAP pour une artériopathie oblitérante des membres inférieurs sont à haut risque d'évènements cardiovasculaires, en particulier dans la période postopératoire [44,45] mais l'incidence des évènements cardiovasculaires liés à l'arrêt des AAP chez ces patients n'est pas connue. Une étude de cohorte incluant 181 patients consécutifs admis à l'hôpital pour ischémie aiguë des membres inférieurs a montré que l'évènement thrombotique était survenu après l'arrêt de l'aspirine chez 11 patients (6,1 %), motivé dans quatre cas par une programmation chirurgicale [46].

### **Propositions**

- Il est proposé de ne pas initier un traitement par aspirine en préopératoire d'une chirurgie non cardiaque (à l'exception de l'endartériectomie carotidienne) dans le but de réduire les évènements cardiovasculaires périopératoires (accord fort).
- Il est proposé d'arrêter l'aspirine en préopératoire lorsqu'elle est prescrite en prévention primaire (accord fort).
- Il est proposé de ne pas arrêter l'aspirine en préopératoire lorsqu'elle est prescrite en prévention cardiovasculaire secondaire (post-accident vasculaire cérébral ischémique, coronaropathie, artériopathie des membres inférieurs), à l'exception des procédures à risque hémorragique élevé (accord fort).
- Il est proposé que chez les patients traités par un anti-P2Y<sub>12</sub> en monothérapie et programmés pour une chirurgie à risque intermédiaire, l'AAP soit remplacé par de l'aspirine, à la dose journalière 75 à 100 mg (accord fort). Ce changement pourrait avoir lieu plus de sept jours avant la chirurgie, afin de permettre une correction complète de l'inhibition plaquettaire induite par l'anti-P2Y<sub>12</sub> (accord fort).
- Il est proposé que la reprise de l'AAP soit aussi précoce que possible, en fonction du risque de saignement postopératoire, chez les patients ayant une indication à un traitement par AAP en monothérapie au long cours (accord fort).

### **Bithérapie antiplaquettaire chez le patient porteur de stent coronaire**

Quatre à 15 % des patients stentés ont une intervention chirurgicale non cardiaque dans l'année suivant la pose de stent [47]. La prise en charge de ces patients lorsqu'ils sont encore sous bithérapie antiplaquettaire doit prendre en compte :

- l'augmentation du risque hémorragique péri-procédural, en particulier lorsque la bithérapie est poursuivie ;
  - le risque de thrombose de stent, en particulier si la bithérapie antiplaquettaire doit être interrompue ;
  - les conséquences du report de la procédure invasive [48-50].
- Une approche multidisciplinaire impliquant l'anesthésiste-réanimateur, le cardiologue interventionnel, le cardiologue, le chirurgien, l'hémostasien, l'oncologue le cas échéant, pourrait permettre d'évaluer les risques, les mettre en balance et déterminer en conséquence la meilleure gestion des AAP en vue d'une procédure invasive.

La période péri-procédurale est une période à risque d'événements ischémiques. La procédure invasive, indépendamment de l'arrêt ou de la poursuite des AAP, induit un état pro-inflammatoire et pro-coagulant favorisant la thrombose coronaire au niveau des segments stentés mais aussi du réseau natif non traité [51,52]. Une augmentation du risque d'événements ischémiques dans les suites d'une chirurgie non cardiaque a été démontrée avec les stents actifs de première génération [53] mais aussi dans les premières semaines post-stenting [54,55]. Ainsi, le rapport bénéfice/risque d'une procédure invasive programmée après stenting coronaire et/ou IDM doit être systématiquement évalué de façon multidisciplinaire, en particulier en cas de procédure à risque comme la chirurgie tumorale ou la chirurgie vasculaire d'un anévrisme de l'aorte abdominale. Afin de réduire le risque ischémique, mais aussi le risque hémorragique et de transfusion lié à la poursuite des AAP, il est recommandé de différer la procédure invasive quand cela est possible jusqu'à la fin de la durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire.

Les recommandations antérieures sur les durées d'arrêt et de reprise des AAP en cas de chirurgie non cardiaque [56,57] se sont basées sur des registres de patients traités par des stents

actifs de première génération [49,58]. L'efficacité et la sécurité des stents actifs de seconde génération ont été montrées très supérieures à celles des stents actifs de première génération mais surtout à celles des stents nus avec un taux de thrombose nettement inférieur et une durée de bithérapie nécessaire plus courte [59-62]. De plus, le registre PARIS a démontré que l'interruption du traitement chez le patient stenté avant une procédure invasive programmée n'est pas associée à une augmentation du risque d'événement ischémique lorsqu'il s'agit d'une décision médicale, contrairement aux interruptions pour mauvaise compliance ou pour hémorragie [63].

Les registres s'accordent pour la plupart sur le fait que trois à six mois après l'implantation d'un stent actif, le risque de récurrence d'événement ischémique devient stable [8,9,41]. Cependant, l'absence de groupe contrôle formé de patients avec maladie coronaire non opérés expose à des biais, liés au type de procédure invasive ou à son caractère urgent ou non, ce qui rend difficile l'identification d'une durée optimale permettant une procédure invasive sans surrisque d'événement ischémique après une pose de stent ou un syndrome coronaire aigu. Un registre nord-américain s'est affranchi de ces limitations en appariant deux cohortes de patients stentés, l'une bénéficiant

### Gestion des agents antiplaquettaires (AAP) pour une procédure invasive programmée

		Risque hémorragique de la procédure À évaluer avec le chirurgien ou le responsable de la procédure			
		Faible	Intermédiaire	Elevé	
Risque thrombotique du patient	Aspirine en prévention primaire	Arrêt ou poursuite	Arrêt	Arrêt	
	AAP en prévention secondaire (prévention cardiovasculaire, artériopathie des membres inférieurs, antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique)	Aspirine en monothérapie	Poursuite	Poursuite	Arrêt
		Clopidogrel en monothérapie	Poursuite	Arrêt <u>et</u> relais par aspirine	Arrêt
	Bithérapie antiplaquettaire pour stent coronaire <i>Différer la procédure à la fin de la bithérapie antiplaquettaire en absence de risque vital ou fonctionnel</i>	- Stent <1 mois - Stent <6 mois à haut risque thrombotique * - IDM <6 mois	Différer la procédure  Si impossible : Poursuivre les 2 AAP	Différer la procédure  Si impossible : Poursuivre l'aspirine Interrompre l'anti-P2Y <sub>12</sub>	Différer la procédure  Si impossible : Interrompre les 2 AAP **
Aucun des 3 critères ci-dessus		Poursuivre les 2 AAP	Poursuivre l'aspirine Interrompre l'anti-P2Y <sub>12</sub>	Interrompre les 2 AAP	

  

<b>Risque hémorragique de la procédure</b> Faible : Réalisable sous bithérapie antiplaquettaire (ex: cataracte) Intermédiaire : Réalisable sous aspirine seule (ex: PTH) Elevé : non réalisable sous AAP (ex: ampullectomie endoscopique)	<b>*Caractéristiques d'un stent à haut risque thrombotique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent de thrombose de stent sous bithérapie AAP</li> <li>• Maladie coronaire diffuse en particulier chez le diabétique</li> <li>• Insuffisance rénale chronique (i.e. CrCl &lt; 60 ml/min)</li> <li>• Traitement d'une occlusion coronaire chronique</li> <li>• Stenting de la dernière artère coronaire perméable</li> <li>• Au moins 3 stents implantés</li> <li>• Au moins 3 lésions traitées</li> <li>• Bifurcation avec 2 stents implantés</li> <li>• Longueur de stent totale &gt; 60 mm</li> </ul>
--	--

  

<b>Délai d'arrêt des AAP : dernière prise à :</b> J-3 pour l'aspirine J-5 pour le clopidogrel et le ticagrelor J-7 pour le prasugrel (Ajouter 2 j à chaque durée si neurochirurgie intra-crânienne)
---

  

En post-opératoire, reprendre les 2 AAP au plus vite, en fonction du risque hémorragique
--

\*\* Si stent <1 mois, discuter un relais par AAP injectable

FIGURE 1  
Synthèse des propositions

d'une procédure invasive, l'autre non et a ainsi confirmé que le surrisque d'évènements cardiovasculaires lié à la chirurgie est majeur pendant les six premiers mois après la pose de stent puis se stabilise à 1 % ensuite [64]. Un registre danois s'est aussi affranchi de ces limitations en appariant deux cohortes de patients bénéficiant d'une procédure invasive, l'une avec une angioplastie avec stent actif dans les 12 mois précédents ( $n = 4003$ ) et l'autre sans antécédent de maladie coronaire connue et bénéficiant du même type de procédure ( $n = 20\ 232$ ) [47]. Ce registre montre une augmentation du risque d'évènement ischémique et de décès de cause cardiaque dans le groupe ayant un antécédent d'angioplastie. De façon remarquable, cette augmentation du risque est limitée au premier mois après la pose de stent actif, suggérant que la procédure invasive doit être différée d'au moins un mois, si possible, après une pose de stent.

L'analyse d'un registre de 26 661 vétérans américains ayant une chirurgie non cardiaque dans les 24 mois suivant la pose d'un

stent coronaire a montré que les évènements cardiaques majeurs étaient plus fréquents chez les patients dont le stent avait été posé pour IDM (7,5 %), comparativement à ceux stentés pour un angor instable (2,7 %) ou pour une revascularisation sans rapport avec un syndrome coronaire aigu (2,6 %) [65]. Le risque d'évènements était beaucoup plus élevé lorsque la procédure invasive était réalisée dans les trois mois suivant la pose de stent pour IDM, comparativement au 3<sup>e</sup> groupe (OR : 5,25 ; IC95 % : 4,08–6,75), puis ce surrisque diminuait au cours du temps mais restait plus élevé même à 12–24 mois après la pose de stent. Les auteurs ont proposé que les procédures invasives des patients stentés pour IDM soient repoussées de six mois. Le même délai est proposé pour les patients ayant eu un IDM non stenté, ainsi que pour les patients ayant eu une pose de stent associé à des caractéristiques à haut risque thrombotique (figure 1, tableau I).

Pour les patients dont la procédure invasive ne peut être différée jusqu'à la fin de la durée recommandée de la bithérapie

### Propositions

- Il est proposé que la gestion préopératoire des AAP et leur reprise postopératoire soit discutée avec le cardiologue du patient ou un cardiologue référent et tracée dans le dossier lorsqu'il s'agit d'une procédure à risque hémorragique intermédiaire ou élevé (accord fort).
- Il est proposé de reporter toute chirurgie non cardiaque à la fin de la durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire quand cela ne génère pas de risque vital ou fonctionnel majeur pour le patient (accord fort).
- Si ce report n'est pas possible, il est proposé de repousser toute chirurgie non cardiaque au-delà du 1<sup>er</sup> mois qui suit la pose de stent, quel que soit le type de stent, quelle que soit l'indication (IDM ou coronaropathie stable). Si le geste ne peut être différé au-delà du 1<sup>er</sup> mois, il est proposé de réaliser cette chirurgie en poursuivant l'aspirine et dans un centre ayant un plateau de cardiologie interventionnelle actif 24 heures sur 24 (accord fort).
- Chez les patients sous bithérapie antiplaquettaire dans les suites d'un IDM ou en cas de pose de stent associé à des caractéristiques à haut risque thrombotique, il est proposé de reporter toute chirurgie non cardiaque au-delà du 6<sup>e</sup> mois qui suit la pose de stent (accord fort).
- Il est recommandé de poursuivre l'aspirine en préopératoire. Si elle a été interrompue, il est recommandé de la reprendre aussi précocement que possible après la procédure invasive, au mieux le jour même, en fonction du risque de saignement postopératoire (accord fort).
- Si les deux AAP doivent être interrompus dans le 1<sup>er</sup> mois suivant la pose de stent, un relais par des AAP parentéraux réversibles comme le tirofiban ou le cangrélor peut être discuté au cas par cas, avec une approche multidisciplinaire (utilisation hors AMM). Dans ces situations exceptionnelles, associées à un haut risque hémorragique et thrombotique, le relais doit être réalisé en soins intensifs et la chirurgie doit être réalisée dans un centre ayant un service de cardiologie interventionnelle actif 24 heures sur 24 (accord fort).
- Si les anti-P2Y<sub>12</sub> ont été interrompus avant la chirurgie, ils doivent être repris précocement, au mieux dans les 24 à 72 heures après la chirurgie, compte tenu de l'augmentation du risque thrombotique. La reprise se fait avec le même anti-P2Y<sub>12</sub> qu'en préopératoire (accord fort). Aucune proposition ne peut être faite concernant le recours, ou non, à une dose de charge.
- Il est proposé de ne pas administrer d'AINS en périopératoire chez les patients traités par bithérapie antiplaquettaire (accord fort). L'utilisation périopératoire des coxibs reste possible.

TABLEAU I

**Caractéristiques à haut risque thrombotique après pose de stent**Insuffisance rénale chronique (i.e.  $\text{ClCr} < 60 \text{ mL/min}$ )

Maladie coronaire diffuse, en particulier chez le diabétique

Antécédent de thrombose de stent sous bithérapie antiplaquettaire

Stenting de la dernière artère coronaire perméable

Au moins trois stents implantés

Au moins trois lésions traitées

Bifurcation avec deux stents implantés

Longueur totale de stent  $> 60 \text{ mm}$ 

Traitement d'une occlusion coronaire chronique

antiplaquettaire, les durées d'arrêt des anti-P2Y<sub>12</sub> sont celles mentionnées précédemment. Pour les patients à très haut risque de thrombose de stent, en particulier ceux nécessitant un arrêt de la bithérapie antiplaquettaire dans le premier mois, un relais avec des AAP parentéraux réversibles a été envisagé [66]. Cependant, pour les anti-GPIIb-IIIa rapidement réversibles (eptifibatide ou tirofiban), la méta-analyse des huit études ayant inclus 280 patients conclut à un possible surrisque hémorragique associé à un risque persistant de thrombose de stent [67]. Le cangrélor, un inhibiteur parentéral et réversible du récepteur P2Y<sub>12</sub>, constitue une autre option dans la situation périopératoire, avec un effet antithrombotique bien établi [68] et une réversibilité plus rapide que celle des anti-GPIIb-IIIa [69]. Cependant, aucun de ces AAP parentéraux n'a l'AMM dans cette indication. L'utilisation d'une anticoagulation parentérale concomitante n'est pas recommandée compte tenu d'une augmentation potentielle du risque hémorragique.

**Cas particulier de l'anesthésie locorégionale****AAP et anesthésie locorégionale rachidienne**

L'hématome périmédullaire est une complication très rare mais potentiellement catastrophique de l'anesthésie locorégionale rachidienne (ALR-R), qui inclut les rachianesthésies et les péridurales avec ou sans cathéter [70]. Les facteurs de risque incluent les troubles de l'hémostase, les ponctions traumatiques et le sexe féminin [3,70]. Le risque est plus grand lors de péridurales, en particulier avec cathéter, que lors de rachianesthésies [3].

Le risque d'hématome péri-médullaire lié à l'aspirine semble très faible : il n'est rapporté que de manière anecdotique, après de nombreuses années de pratique chez un très grand nombre d'opérés bénéficiant d'une anesthésie rachidienne [3]. Aucun hématome rachidien attribué à l'aspirine n'est rapporté dans les

grandes études qui ont évalué ce risque, en orthopédie et en obstétrique. Les cas rapportés surviennent chez des patients associant plusieurs facteurs de risque, et en particulier des injections d'HPBM rapprochées de la ponction rachidienne ou de l'ablation de cathéter [3,71].

Les anti-P2Y<sub>12</sub> comportent un risque hémorragique plus grand que l'aspirine. Des cas d'hématome péri-médullaire ont été rapportés avec le clopidogrel. L'anesthésie rachidienne est déconseillée avec ces AAP [3,70].

**Propositions**

- L'aspirine ne contre-indique pas une ALR rachidienne si le rapport bénéfice-risque est favorable, en vérifiant l'absence d'anomalie associée de l'hémostase, incluant un traitement anticoagulant. Il est proposé de préférer si possible la rachianesthésie en ponction unique à la péridurale (accord fort).
- L'ALR rachidienne est contre-indiquée en cas de traitement par anti-P2Y<sub>12</sub> (clopidogrel, prasugrel, ticagrélor), sauf si ces AAP ont été interrompus respectivement 5, 7 et 5 jours avant le geste (accord fort).
- La mise en place d'un cathéter péridural expose à une gestion complexe des AAP. Le retrait du cathéter suit les mêmes règles que la pose. Le recours au cathéter péridural ne doit pas compromettre la reprise postopératoire des AAP, et en particulier des anti-P2Y<sub>12</sub> (accord fort).

**AAP et blocs nerveux périphériques**

L'apparition d'un hématome est une complication rare des blocs nerveux périphériques [72]. L'hématome comporte trois risques : la reprise chirurgicale pour évacuation, la transfusion et l'atteinte nerveuse par compression. Un traitement par AAP, et en particulier par anti-P2Y<sub>12</sub>, est un facteur de risque d'hématome [3]; cependant, l'aspirine comporte probablement un risque très faible. Le risque d'hématome est plus grand lors de ponctions profondes, en absence de possibilité de compression, et lors d'association d'AAP et d'anticoagulants [3]. L'échoguidage est un moyen démontré de réduction du risque de ponction vasculaire [73].

Les blocs nerveux périphériques se divisent en deux groupes, en fonction de l'appréciation du risque hémorragique :

- les blocs périphériques à faible risque hémorragique : en cas d'hémorragie, le saignement est facilement contrôlable ; la zone hémorragique peut être comprimée [74]. Ils incluent les blocs superficiels tels que le bloc fémoral, bloc axillaire, bloc sciatique au creux poplité, etc. Il est proposé que ces blocs

soient réalisés sous AAP si le rapport bénéfice/risque est favorable et justifié [3] ;

- les blocs périphériques à haut risque hémorragique : en cas de saignement, la zone hémorragique ne peut pas être comprimée ou les conséquences du saignement sont potentiellement graves [74]. Ils incluent les blocs profonds tels que le bloc infraclaviculaire, le bloc sciatique para-sacré, le bloc du plexus lombaire postérieur. Ces blocs sont contre-indiqués sous anti-P2Y<sub>12</sub> [3]. Il est proposé que ces blocs soient réalisés sous aspirine si le rapport bénéfice/risque est favorable et justifié dans le dossier du patient [3].

Tandis que l'ALR en ophtalmologie a été réalisée sans complication selon de grandes séries de patients traités par aspirine, peu de données sont disponibles chez les patients traités par clopidogrel et encore moins par ticagrélor ou prasugrel [75]. Le risque hémorragique de l'anesthésie péribulbaire est faible ; néanmoins, en cas de saignement, la compression n'est pas possible. Si la SFAR et la Société française d'ophtalmologie ont proposé de réaliser l'anesthésie péribulbaire avec une seule ponction chez les patients traités par un anticoagulant oral direct, elles ne se sont pas prononcées en cas de traitement par anti-P2Y<sub>12</sub> (<http://www.attitude.sfo.asso.fr/professionnels>). L'anesthésie topique ou la sous-ténonienne peuvent être préférées si elles sont suffisantes.

### Propositions

- Il est proposé que les blocs nerveux périphériques à faible risque hémorragique puissent être réalisés sous AAP, en mono- ou en bithérapie, si le rapport bénéfice/risque est favorable. Ces blocs incluent les blocs superficiels tels que le bloc fémoral, bloc axillaire, bloc sciatique au creux poplité, etc. (accord fort).
- Il est proposé que les blocs nerveux périphériques à haut risque hémorragique puissent être réalisés sous aspirine en monothérapie si le rapport bénéfice/risque est favorable. Ces blocs sont contre-indiqués sous anti-P2Y<sub>12</sub>, (clopidogrel, prasugrel, ticagrélor), sauf si ces AAP ont été interrompus respectivement 5, 7 et 5 jours avant le geste. Ces blocs incluent les blocs profonds tels que le bloc infraclaviculaire, le bloc sciatique para-sacré, le bloc du plexus lombaire postérieur, etc. (accord fort).
- Il est proposé que ces blocs (superficiels ou profonds) soient réalisés par échoguidage et par un opérateur expérimenté (accord fort).
- La mise en place d'un cathéter périnerveux ne doit pas compromettre la reprise postopératoire des AAP, et en particulier des anti-P2Y<sub>12</sub>. Son retrait suit les mêmes règles que la pose (accord fort).

### Cas particulier de la chirurgie cardiaque de pontage aortocoronaire

La majorité des patients devant bénéficier d'une revascularisation coronaire par pontage aortocoronaire (PAC) est traitée par un ou deux AAP. Il s'agit d'estimer le risque de complications cardiovasculaires à l'arrêt préopératoire de ces traitements et de déterminer si ce risque est supérieur au risque hémorragique lié à leur poursuite lors de la revascularisation chirurgicale, en particulier en cas de circulation extracorporelle (CEC).

#### Gestion de l'aspirine pour une chirurgie de PAC

La poursuite périopératoire de l'aspirine a pour but de réduire les événements cardiovasculaires périopératoires. Une méta-analyse de 2015 ayant inclus 13 études randomisées ( $n = 2399$  patients) comparant l'aspirine donnée en préopératoire à un placebo a ainsi montré que l'aspirine réduit la récurrence d'IDM sans réduire la mortalité [76] et au prix d'une augmentation du saignement postopératoire, du volume de CGR transfusés et du nombre de reprises chirurgicales. L'essai randomisé ATACAS, avec 2100 patients opérés de PAC, a conclu différemment puisque l'aspirine poursuivie en préopératoire immédiat n'augmente pas les reprises chirurgicales comparativement à un placebo. Cependant, dans cet essai, l'aspirine ne diminue pas non plus le risque de complications cardiovasculaires (mortalité et complications cardiovasculaires) ( $p = 0,55$ ) [77]. Enfin, comme en chirurgie non cardiaque, les HBPM ne sont pas une option de relais de l'aspirine. Elles favorisent le saignement, sont difficiles à antagoniser et sont moins efficaces [78].

#### Gestion des anti-P2Y<sub>12</sub> pour une chirurgie de PAC

En chirurgie de PAC programmée, la poursuite des anti-P2Y<sub>12</sub> s'associe à une augmentation du risque hémorragique, sans bénéfice antithrombotique clair [79]. La méta-analyse des trois essais randomisés CLARITY, CURE et CREDO a conclu que le risque de complications immédiates après PAC (décès, IDM et AVC) est le même que les patients soient traités en préopératoire par aspirine et clopidogrel ou par aspirine seule, mais le risque de saignement est majoré par le clopidogrel [80]. Surtout, le risque de saignement et de reprise chirurgicale est majoré si le clopidogrel est arrêté moins de cinq jours avant la chirurgie de PAC [81].

Les nouveaux anti-P2Y<sub>12</sub> comportent aussi une augmentation du risque hémorragique périopératoire. Dans l'essai randomisé TRITON-TIMI-38 comparant la bithérapie aspirine-prasugrel à la bithérapie aspirine-clopidogrel chez des patients avec un syndrome coronaire aigu traités par angioplastie, parmi les 368 patients ayant nécessité un PAC, ceux traités par prasugrel ont eu plus d'hémorragies majeures, de transfusions plaquettaires et de reprises chirurgicales [82]. Comme pour le clopidogrel, la poursuite du ticagrélor avant une chirurgie de PAC majore l'incidence des complications hémorragiques majeures [83].

L'utilité des tests fonctionnels plaquettaires pour ajuster la durée d'arrêt des anti-P2Y<sub>12</sub> avant une chirurgie de PAC a été discutée

précédemment. Les données publiées suggèrent qu'un test d'évaluation de la réactivité plaquettaire pourrait être utilisé pour réduire les durées d'arrêt des anti-P2Y<sub>12</sub> en cas de chirurgie de pontage coronaire semi-urgente. Les études ayant montré un bénéfice à l'évaluation des fonctions plaquettaires ont été réalisées avec le Multiplate® et le TEG® Platelet Mapping. Ces tests pourraient être utilisés pour leur valeur prédictive négative du saignement.

**Déclaration de liens d'intérêts :** AG : Bayer-Healthcare, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb Pfizer et Sanofi. PF : Bayer. SM : Bayer-Healthcare, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Daiichi-Sankyo, et Bristol-Myers-Squibb. AS : Sanofi-Aventis, Leo-Pharma, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Daiichi Sanyo, Takeda, BMS. SS : LFB, Stago, Carmat, CoreWave, CSL-Behring ; Novo, Shire, Roche, Sobi. PA : Sanofi, Bayer, BMS-Pfizer, Pfizer, Sandoz, Boehringer Ingelheim, Portola, B-Braun. JPC : BMS, Medtronic, Astra-Zeneca, Sanofi-Aventis. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Propositions

- Il est proposé que la stratégie de gestion des AAP en vue de pontage aortocoronaire (PAC) soit décidée de façon multidisciplinaire en fonction du risque hémorragique et du risque thrombotique de chaque patient (accord fort).
- Il est proposé de poursuivre l'aspirine pour la chirurgie de PAC (accord fort).
- Pour les patients traités par bithérapie antiplaquettaire, il est proposé de réaliser les procédures de PAC après interruption des anti-P2Y<sub>12</sub>, avec dernière prise de clopidogrel et de ticagrélor à J-5 et une dernière prise de prasugrel à J-7 (accord fort).
- Des données récentes suggèrent que la chirurgie semi-urgente puisse être réalisée après une interruption plus courte du ticagrélor, de 3 à 5 jours, sans surrisque hémorragique pour la majorité des patients. Cependant, dans cette situation, les patients n'ayant pas une correction de l'inhibition plaquettaire induite par le ticagrélor sont exposés à un risque d'hémorragie (accord fort).

### Références

- [1] Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, De Hert S, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:517-73.
- [2] HAS, ANSM. Recommandation de bonne pratique : transfusion de plaquettes : produits, indications. HAS; 2015.
- [3] Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:999-1015.
- [4] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
- [5] HAS. Bon usage des agents antiplaquettaires; 2012, <https://www.has-sante.fr/portail/uploaddocs/applicationpdf-argumentaire-aapbonusageagentsantiplaquettaires/pdf>.
- [6] HAS. Antiagrégants plaquettaires : prise en compte des risques thrombotique et hémorragique lors d'une intervention endoscopique urologique chez le coronarien; 2012.
- [7] HAS. Antiagrégants plaquettaires : prise en compte des risques thrombotique et hémorragique lors d'une endoscopie digestive chez le coronarien; 2012.
- [8] Burger W, Chemnitz J-M, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary 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.
- [9] Merritt JC, Bhatt DL. The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2004;17:21-7.
- [10] Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith L-A, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy* 2016;48:385-402.
- [11] Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons Guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1761-81.
- [12] Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, Bramucci E, Castiglioni B, De Servi S, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *Eurointervention* 2014;10:38-46.
- [13] Hirsh LICJ, Johnston XIEC, Eikelboom MAJW. Reversal of the anti-platelet effects of aspirin and clopidogrel. *J Thromb Haemost* 2012;10:521-8.
- [14] Le Manach Y, Kahn D, Bachelot-Loza C, Le Sache F, Smadja DM, Remones V, et al. Impact of aspirin and clopidogrel interruption on platelet function in patients undergoing major vascular surgery. *PLoS One* 2014;9:e104491.
- [15] Lee J, Kim JK, Kim JH, Dunuu T, Park S-H, Park SJ, et al. Recovery time of platelet function after aspirin withdrawal. *Curr Ther Res Clin Exp* 2014;76:26-31.
- [16] Zisman E, Erport A, Kohanovsky E, Ballagulah M, Cassel A, Quitt M, et al. Platelet function recovery after cessation of aspirin: preliminary study of volunteers and surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:617-23.
- [17] Rocca B, Santilli F, Pitocco D, Mucci L, Petrucci G, Vitacolonna E, et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost* 2012;10:1220-30.
- [18] Karon BS, Tolan NV, Koch CD, Wockenfus AM, Miller RS, Lingineni RK, et al. Precision and reliability of 5 platelet function tests in

- healthy volunteers and donors on daily antiplatelet agent therapy. *Clin Chem* 2014;60:1524-31.
- [19] Mahla E, Tantry US, Gurbel PA. Platelet function testing before CABG is recommended in the guidelines: but do we have enough evidence? *J Interv Cardiol* 2015;28:233-5.
- [20] Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong Y-H, Angiolillo DJ, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding; 2013;p. 2261-73.
- [21] Vries MJA, Bouman HJ, Olie RH, Veenstra LF, Zwaveling S, Verhezen PWM, et al. Determinants of agreement between proposed therapeutic windows of platelet function tests in vulnerable patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3(1):11-7.
- [22] Berger PB, Kirchner HL, Wagner ES, Ismail-Sayed I, Yahya S, Benoit C, et al. Does preoperative platelet function predict bleeding in patients undergoing off pump coronary artery bypass surgery? *J Interv Cardiol* 2015;28:223-32.
- [23] Morici N, Moja L, Rosato V, Oreglia JA, Sacco A, De Marco F, et al. Time from adenosine diphosphate receptor antagonist discontinuation to coronary bypass surgery in patients with acute coronary syndrome: meta-analysis and meta-regression. *Int J Cardiol* 2013;168:1955-64.
- [24] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
- [25] Held C, Asenblad N, Bassand J-P, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672-84.
- [26] Kwak YL, Kim J-C, Choi Y-S, Yoo K-J, Song Y, Shim JK. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1994-2002.
- [27] Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:261-9.
- [28] Hansson EC, Malm CJ, Hesse C, Hornestam B, Dellborg M, Rexius H, et al. Platelet function recovery after ticagrelor withdrawal in patients awaiting urgent coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;ezw373-375.
- [29] Tomšič A, Schotborgh MA, Manshanden JSJ, Li WWL, de Mol BAJM. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:849-56.
- [30] Malm CJ, Hansson EC, Åkesson J, Andersson M, Hesse C, Shams Hakimi C, et al. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: a prospective observational study. Hemmings HC, editor. *Brit J Anaesth* 2016;117:309-15.
- [31] Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:517-92.
- [32] Wagner ML, Khoury JC, Alwell K, Rademacher E, Woo D, Flaherty ML, et al. Withdrawal of antithrombotic agents and the risk of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:902-6.
- [33] Pulmonary embolism prevention (PEP) Trial collaborative group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP), trial. *Lancet* 2000;355:1295-302.
- [34] Devereaux PJ, Mirkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coeillo P, Kurz A, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014;370:1494-503.
- [35] Ricotta JJ, Aburhama A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK, et al. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease: executive summary. *J Vasc Surg* 2011;54:832-6.
- [36] Mantz J, Samama C-M, Tubach F, Devereaux PJ, Collet JP, Albaladejo P, et al. Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled, STRATAGEM trial. *Brit J Anaesth* 2011;107:899-910.
- [37] Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Jarhult J, Nystrom M, Pettersson E, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Brit J Anaesth* 2010;104:305-12.
- [38] Weimar C, Cotton D, Sha N, Sacco RL, Bath PMW, Weber R, et al. Discontinuation of antiplatelet study medication and risk of recurrent stroke and cardiovascular events: results from the ProFESS study. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:538-43.
- [39] Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-51.
- [40] Sibon I, Orgogozo J-M. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology* 2004;62:1187-9.
- [41] Broderick JP, Bonomo JB, Kissela BM, Khoury JC, Moomaw CJ, Alwell K, et al. Withdrawal of antithrombotic agents and its impact on ischemic stroke occurrence. *Stroke* 2011;42:2509-14.
- [42] Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005;62:1217-20.
- [43] García Rodríguez LA, Cea Soriano L, Hill C, Johansson S. Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid: a UK primary care study. *Neurology* 2011;76:740-6.
- [44] Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-6.
- [45] L'Italien GJ, Cambria RP, Cutler BS, Leppo JA, Paul SD, Brewster DC, et al. Comparative early and late cardiac morbidity among patients requiring different vascular surgery procedures. *J Vasc Surg* 1995;21:935-44.
- [46] Albaladejo P, Geeraerts T, Francis F, Castier Y, Lesèche G, Marty J. Aspirin withdrawal and acute lower limb ischemia. *Anesth Analg* 2004;99:440-3.
- [47] Egholm G, Kristensen SD, Thim T, Olesen KKW, Madsen M, Jensen SE, et al. Risk associated with surgery within 12 months after coronary drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2622-32.
- [48] Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. *Brit J Haematol* 2008;140:496-504.
- [49] Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e77-137.
- [50] Siller-Matula JM, Petre A, Delle-Karth G, Huber K, Ay C, Lordkipanidzé M, et al. Impact of preoperative use of P2Y12 receptor inhibitors on clinical outcomes in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:753-70.
- [51] Diamantis T, Tsiminikakis N, Skordylaki A, Samiotaki F, Vernadakis S, Bongiorno C, et al. Alterations of hemostasis after laparoscopic and open surgery. *Hematology* 2007;12:561-70.
- [52] Rajagopalan S, Ford I, Bachoo P, Hillis GS, Croal B, Greaves M, et al. Platelet activation, myocardial ischemic events and

- postoperative non-response to aspirin in patients undergoing major vascular surgery. *J Thromb Haemost* 2007;5:2028-35.
- [53] Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KMF, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013;310:1462-511.
- [54] Berger PB, Kleiman NS, Pencina MJ, Hsieh W-H, Steinhilb SR, Jeremias A, et al. Frequency of major noncardiac surgery and subsequent adverse events in the year after drug-eluting stent placement results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:920-7.
- [55] van Kuijk J-P, Flu W-J, Schouten O, Hoeks SE, Schenkeveld L, de Jaegere PPT, et al. Timing of noncardiac surgery after coronary artery stenting with bare metal or drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2009;104:1229-34.
- [56] Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:334-40.
- [57] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; 2011;p. 2574-609.
- [58] Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Chaikof E, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1707-32.
- [59] Gwon H-C, Hahn J-Y, Park KW, Song YB, Chae I-H, Lim D-S, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the efficacy of Xience/Promus versus Cypher to reduce late loss after stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505-13 [American Heart Association, Inc.].
- [60] Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Berg ten JM, Neumann F-J, Han Y, Adriaenssens T, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015;36:1252-63.
- [61] Colombo A, Chieffo A, Frasher A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2086-97.
- [62] Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159-68.
- [63] Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013;382:1714-22.
- [64] Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, Rhyne RR, Itani KMF, Maddox TM, et al. The incremental risk of noncardiac surgery on adverse cardiac events following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2730-9.
- [65] Holcomb CN, Hollis RH, Graham LA, Richman JS, Valle JA, Itani KM, et al. Association of coronary stent indication with postoperative outcomes following noncardiac surgery. *JAMA Surg* 2016;151:462-8.
- [66] Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of "bridging" antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Brit J Anaesth* 2010;104:285-91.
- [67] Warshauer J, Patel VG, Christopoulos G, Kotsia AP, Banerjee S, Brilakis ES. Outcomes of preoperative bridging therapy for patients undergoing surgery after coronary stent implantation: a weighted meta-analysis of 280 patients from eight studies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:25-31.
- [68] Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013;382:1981-92.
- [69] Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tum-mala PE, Hutyra M, Welsby IJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:265-74.
- [70] SFAR. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:720-52.
- [71] Vela Vázquez RS, Peláez Romero R. Aspirin and spinal haematoma after neuraxial anaesthesia: myth or reality? *Brit J Anaesth* 2015;115:688-98.
- [72] SFAR. Les blocs périphériques des membres chez l'adulte. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;22:567-81.
- [73] SFAR. Anesthésie loco-régionale périer-neuse (ALR-PN); 2017.
- [74] Kozek-Langenecker S. Modern anaesthetic techniques and anticoagulation. *Hamostaseologie* 2006;16:1-10.
- [75] Takaschima A, Marchioro P, Sakae TM, Porporatti AL, Mezzomo LA, De Luca Canto G. Risk of hemorrhage during needle-based ophthalmic regional anesthesia in patients taking antithrombotics: a systematic review. *PLoS One* 2016;11:e0147227.
- [76] Hastings S, Myles P, McIlroy D. Aspirin and coronary artery surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brit J Anaesth* 2015;115:376-85.
- [77] Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med* 2017;376:136-48.
- [78] Nenna A, Spadaccio C, Prestipino F, Lusini M, Sutherland FW, Beattie GW, et al. Effect of preoperative aspirin replacement with enoxaparin in patients undergoing primary isolated on-pump coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2016;117:563-70.
- [79] Head SJ, da Costa BR, Beumer B, Stefanini GG, Alfonso F, Clemmensen PM, et al. Adverse events while awaiting myocardial revascularization: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:206-17.
- [80] Biancari F, Airaksinen KEJ, Lip GYH. Benefits and risks of using clopidogrel before coronary artery bypass surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials and observational studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:665-675.e4.
- [81] Cao C, Indraratna P, Ang SC, Manganas C, Park J, Bannon PG, et al. Should clopidogrel be discontinued before coronary artery bypass grafting for patients with acute coronary syndrome? A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:3092-8.
- [82] Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, Poston RS, Short MA, Weerakkody GJ, et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:388-96.
- [83] Hansson EC, Jidéus L, Åberg B, Bjursten H, Dreifaldt M, Holmgren A, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J* 2016;37:189-97.