

[Accueil](#) > [Sommaire du n°1](#) > Anesthésie générale > Endoprothèses coronaires et anesthésie

Auteurs :

J.-J. Lehot*, G. Rioufol**, P. Ffrench***, M. Cannesson*, Z. Virchova*

*Hospices civils de Lyon, service d'anesthésie-réanimation et ERI22

** Hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis-Pradel, service de cardiologie

*** Laboratoire d'hématologie, Groupement hospitalier Est, Lyon-Bron

Endoprothèses coronaires et anesthésie

Coronary stents and anesthesia

Résumé

Les endoprothèses (ou stents) coronaires (EPC) représentent une technique de cardiologie interventionnelle destinée à compléter les angioplasties coronaires percutanées afin d'éviter la survenue de resténoses. Il existe des EPC conventionnelles (On parle d'EPC conventionnelles ou « nues », ou encore de stents conventionnels ou nus.) et des EPC recouvertes de substances immuno-suppressives (sirolimus...) ou cytostatiques (paclitaxel (Les EPC actives, recouvertes de substances immunosuppressives (sirolimus) ou cytostatiques (paclitaxel) sont des stents actifs qui réduisent la fréquence des resténoses mais retardent la néo-endothéliation.)). Ces dernières réduisent la fréquence des resténoses mais retardent la néo-endothéliation. Après la mise en place d'une EPC, un double traitement antiplaquettaire (aspirine et thiénopyridine) est nécessaire pendant au moins 6 semaines pour les EPC nues et au moins 12 mois pour les EPC pharmaco-actives afin de prévenir une thrombose de l'EPC, accident responsable d'une mortalité élevée. Par la suite, au minimum une monothérapie antiplaquettaire le plus souvent par aspirine est poursuivie à vie. La nécessité de réaliser un geste invasif chez ces patients expose donc à un risque hémorragique en présence de ces traitements, et à un risque de thrombose de l'EPC en cas d'arrêt. Afin que les patients atteints de coronaropathie tirent bénéfice des EPC, une réflexion doit être menée lors de leur mise en place par le cardiologue, ainsi qu'en prévision du geste invasif par l'anesthésiste-réanimateur, l'opérateur (chirurgien ou non) et le cardiologue.

Mots-clés

Endoprothèse, coronaire, stent, coronaropathie, anesthésie, chirurgie, aspirine, clopidogrel, ticlopidine, antiplaquettaire

Summary

The coronary stents are widely used to prevent coronary restenosis after percutaneous coronary intervention. Dual antiplatelet therapy (acetyl salicylic acid and a thienopyridine-clopidogrel or ticlopidine) are prescribed at least during 6 weeks after conventional stent and 6 months after drug eluting stent insertion to prevent stent thrombosis. When an invasive procedure is required, a risk of stent thrombosis arises after stopping antiplatelet therapy and a risk of bleeding when continuing this treatment. Therefore, cardiologists should choose carefully the type of coronary stent before insertion and concerned physicians (anaesthesiologists, surgeons, cardiologists) should decide a perioperative strategy in these high-risk patients.


Keywords

Coronary, stent, coronary artery disease, anaesthesia, surgery, aspirin, clopidogrel, ticlopidin, antiplatelet

➤ Introduction

L'angioplastie coronaire est une intervention cardiologique pratiquée :

- soit lors d'un **syndrome coronarien aigu** (*Infarctus myocardique*) pour reperméabiliser une thrombose coronaire ;
- soit en présence d'un angor stable pour traiter une sténose coronaire.

Les endoprothèses coronaires ou stents coronaires sont des dispositifs médicaux insérés par voie endovasculaire dans les artères coronaires pour consolider les bénéfices de l'angioplastie ([Vidéo](#) ).

En effet, l'angioplastie coronaire au ballon seul s'accompagne trop souvent d'une **resténose** (*Dans 40 % des cas*). Pour diminuer ce risque, la majorité des gestes d'angioplastie coronaire pratiqués sont complétés par la mise en place d'une EPC.



Or, d'une part cette intervention thérapeutique réalisée par des cardiologues interventionnels modifie

considérablement l'histoire naturelle de la maladie coronarienne. D'autre part, la prescription indispensable de traitements antiagrégants plaquettaires va compliquer *de facto* la prise en charge anesthésique de ces patients. En effet, cette population souvent « senior » bénéficie d'un grand nombre d'interventions pour lesquelles une anesthésie est souvent nécessaire. C'est ainsi qu'en Catalogne, les personnes entre 75 et 79 ans bénéficient de 22 anesthésies annuelles pour 100 habitants [1]. Ces interventions peuvent être chirurgicales (prostatectomie, cataracte, interventions orthopédiques, oncologiques ou dentaires...) ou non chirurgicales dans 20 % des cas (endoscopies en particulier).

Depuis 2003, le problème est compliqué par l'apparition des EPC recouvertes ou pharmaco-actives dont le délai de réendothélisation est considérablement augmenté. En effet, tant que le néo-endothélium n'a pas recouvert l'EPC, les parties du *stent* non endothélialisées peuvent être un point d'appel à la thrombose avec comme conséquence un infarctus myocardique souvent massif. Ce mécanisme est différent de la resténose *intra-stent* qui est un processus cicatriciel exubérant toujours progressif.

➤ Risque thrombotique

Le risque de thrombose est prévenu par l'administration de médicaments antithrombotiques, principalement les agents antiplaquettaires. Lors d'une intervention programmée, la suspension des antiplaquettaires peut être nécessaire, ce qui induit un risque de thrombose coronaire. À l'inverse, si l'intervention doit être réalisée sous antiplaquettaire, comme dans le cas de l'urgence ou dans les semaines suivant la mise en place de l'EPC, le risque hémorragique est augmenté.

➤ Les endoprothèses coronaires en dehors du contexte interventionnel

• Endoprothèses coronaires conventionnelles

Dans les heures qui suivent la mise en place d'une EPC conventionnelle survient une lésion vasculaire qui induit une inflammation. Il s'en suit un risque de resténose de l'ordre de 20 % [2], en particulier lorsque cette lésion est étendue, le diamètre coronarien de petit calibre, ou lorsqu'il existe un diabète. Ceci explique qu'après la mise en place d'une EPC conventionnelle, un geste de revascularisation coronaire soit réalisé dans 28 % des cas, et une chirurgie de pontage coronaire dans 8 % des cas dans les trois ans [3].

• Endoprothèses coronaires pharmaco-actives

Ce type d'EPC comporte trois parties :

- une armature métallique (**acier, chrome-cobalt, nickel, molybdène, etc.** (*Les deux métaux les plus utilisés pour la structure du stent sont l'acier et le chrome-cobalt.*)) ;
- cette armature est recouverte par une structure polymérique ;
- cette dernière est porteuse d'une substance antiproliférative (Tableau 1) de deux types principaux :
 - des immunosuppresseurs tels que sirolimus (Cypher®), verolimus, tacrolimus (Janus®), dexaméthasone;
 - il peut également s'agir de cytostatiques : paclitaxel (Taxus®), zotarolimus (Endeavor®), actinomycine

➤ Tableau 1. Nom commercial des EPC pharmaco-actives actuelles

Cypher®	Endeavor®	Janus®	Taxus®
---------	-----------	--------	--------

La substance antiproliférative prévient la prolifération du granulome inflammatoire et réduit ainsi très significativement l'incidence des resténoses [4] qui passent d'environ 20 à 6 % au cours de la première année. Malheureusement, la substance antiproliférative retarde aussi l'endothélisation [5] avec mise en contact du sang avec le matériel étranger de l'EPC. Il s'en suit un risque de thrombose précoce et « tardive (*Plus d'un mois après l'implantation*) » qui devra être prévenu par la poursuite d'un traitement antiplaquettaire double associant l'acide acétylsalicylique et une thiényopyridine telle que le clopidogrel (Plavix®) ou plus rarement la ticlopidine (Ticlid®).

Nous manquons actuellement de recul pour connaître le risque de thrombose endoprothétique à moyen et long terme. Dans une étude chez 2 229 patients consécutifs porteurs d'EPC pharmaco-actives, l'acide acétylsalicylique a été poursuivi indéfiniment, le clopidogrel ou la ticlopidine 3 mois pour les EPC au sirolimus et 6 mois pour les EPC au paclitaxel [6]. À 9 mois, 1,3 % des patients porteurs d'EPC au sirolimus avaient présenté une thrombose d'EPC et 1,7 % des patients porteurs d'EPC au paclitaxel (*Différence non significative*), avec un taux de mortalité de 45 % en cas de thrombose. Les prédicteurs indépendants de thrombose d'EPC étaient l'arrêt prématuré des antiplaquettaires (OR = 89,78), l'insuffisance rénale (OR = 6,49), les lésions coronaires siégeant sur une bifurcation (OR = 6,42), le diabète (OR = 3,71) et une fraction d'éjection basse (OR = 1,09 par tranches de 10 %) (Tableau 2).

➤ Tableau 2. Facteurs de risque de thrombose d'EPC pharmaco-active

Facteurs cliniques	
	- Arrêt des antiplaquettaires
	- Age avancé
	- EPC mise en place pour syndrome coronarien aigu

- EPC mise en place pour syndrome coronarien aigu
- Diabète
- Fraction d'éjection abaissée
- Brachythérapie
- Insuffisance rénale

- Facteurs angiographiques
- EPC longue
 - Lésions multiples
 - EPC impactées
 - Lésions ostiales ou des bifurcations
 - Vaisseaux de petit calibre
 - Malapposition de l'EPC

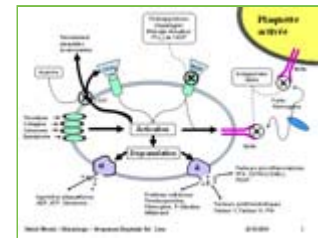
Actuellement, 60 % des EPC mises en place en France sont pharmaco-actives. Ceci explique la fréquence avec laquelle ces patients arrivent à l'anesthésie en prenant des traitements antiplaquettaires, ce qui demande une prise en charge particulière afin de réduire le risque de complications hémorragiques ou, si les antiplaquettaires sont arrêtés, le risque de thrombose coronaire dont la mortalité avoisine 45 %.

Le rôle capital des antithrombotiques

Les antithrombotiques agissant au niveau artériel sont évidemment les plus concernés, principalement les antiagrégants plaquettaires ou antiplaquettaires.

• Antiplaquettaires

Une première catégorie d'antiplaquettaires utilisés dans ce contexte sont les antagonistes des glycoprotéines IIb/IIIa (tirofiban, abciximab, eptifibatide) qui bloquent l'agrégation plaquettaire quand ces récepteurs glycoprotéiques apparaissent sur la membrane des plaquettes activées, en présence de fibrinogène et/ou de facteur Willebrand (Figure 1).



À côté de ces inhibiteurs puissants, dont les indications ne sont pas généralisées, l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel constituent des antiplaquettaires moins puissants qui inhibent la formation des complexes IIb/IIIa en interférant sur le métabolisme plaquettaire. Leurs mécanismes d'action sont différents, l'acide acétylsalicylique diminuant la production de thromboxane A2 par blocage de la cyclo-oxygénase, le clopidogrel bloquant l'activation des plaquettes par l'ADP en se combinant à un des récepteurs de l'ADP, le récepteur P2Y12. Cette complémentarité explique le caractère potentialisateur de l'association des deux médicaments en thérapeutique. Ces deux molécules présentent un effet irréversible sur chaque plaquette, ce qui explique que leur action ne disparaît qu'en fonction de la régénération plaquettaire.

Le clopidogrel est une « prodrogue » qui doit être activée par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Du fait du polymorphisme génétique portant sur cette enzyme et de l'interaction de certains médicaments, il existe une variabilité interindividuelle. Il existe un effet inhibiteur du clopidogrel par absorption de différentes substances (itraconazole, kétoconazole, clarithromycine, érythromycine, ritonavir et jus de pamplemousse).

La résistance à l'acide acétylsalicylique concernerait 12,7 % des patients subissant une angioplastie coronaire et celle au clopidogrel 24 % de ceux-ci [16], mais cette incidence dépend de la définition retenue. La résistance aux antiplaquettaires est sous la dépendance du polymorphisme génétique (gènes des récepteurs à l'intégrin et au P2Y12) [17] mais aussi de facteurs tels que le diabète, le tabagisme, la lipémie, le sexe et les interférences médicamenteuses.

Sur le plan pratique, l'étude de Cuisset *et al.* [18] a montré de façon convaincante une association entre les tests d'agrégation plaquettaire et les événements cardiovasculaires après angioplastie pour syndrome coronarien aigu. Il reste à établir la conduite à tenir devant ces résistances, en démontrant l'efficacité des mesures thérapeutiques supplémentaires éventuelles. Dans l'état actuel des connaissances, la recherche des résistances n'est pas pratiquée couramment mais dans le cadre d'études cliniques [19, 20, 21]. Il semble cependant que les tests d'agrégation prendront une place croissante dans la prise en charge de ces traitements (Tableau 3).

Tableau 3. Principaux tests d'agrégation plaquettaire proposés

La mention « oui » signifie que le test est théoriquement adapté sans préjuger de sa valeur réelle, et de sa validation clinique

Nom du test	Aspirine	Antagonistes récepteurs à l'ADP
Temps de saignement	Non	Non
Aggrégométrie (turbidométrie)	Oui, acide arachidonique	Oui, ADP
Aggrégométrie (impédance)	Oui, acide arachidonique	Oui, ADP
PFA-100	Oui ?	Non

➤ Appareillages au lit du malade		
Verify Now	Oui	Oui
Thrombelastographie	Oui	Oui
Plateletworks	Oui	Oui
IMPACT Cone Analyser	En développement	En développement
➤ Cytométrie		
Protéines plaquettaires de surface (GPIIb/IIIa)	Oui	Oui
VASP	Non	Oui
Expression P selectine	Oui	Oui
Microparticules plaquettaires	Non	Non
➤ Exploration du métabolisme des endoperoxydes		
Thromboxane B2 sériques	Oui	Non
11 déhydro hydroxy-thromboxane B2 urinaires	Oui	Non

Dans une autre étude, sur 2 006 patients porteurs d'EPC pharmaco-actives suivis pendant plus d'un an, le risque de thrombose au-delà d'un mois après l'insertion était de 0,35 % : trois EPC au sirolimus sur 1 017 patients avec thrombose au 2e, 25e et 26e mois et cinq thromboses sur EPC recouvertes de paclitaxel sur 987 patients (au 6e, 7e, 8e, 11e et 14e mois) [7]. Ces huit cas de thromboses ont été suivis d'un décès rapide dans deux cas. Sur les huit cas de thromboses, trois avaient été précédés d'une suspension complète des antiplaquettaires et cinq de l'acide acétylsalicylique seulement. Dans cette étude, aucun cas de thrombose n'est survenu sous double traitement antiplaquettaire.

Dans une troisième étude incluant 470 patients ayant reçu une EPC au paclitaxel en 2004, 3,4 % ont présenté une thrombose de celle-ci durant un suivi moyen de 19 mois [8] avec une mortalité de 37,5 % en cas de thrombose. La majorité de ces thromboses était survenue dans le mois suivant l'insertion. Les facteurs favorisant la thrombose sont l'arrêt du traitement antiplaquettaire pour les thromboses survenant dans les 9 premiers mois, une fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée et la longueur de l'EPC implantée par lésion.

Une méta-analyse comparant les EPC conventionnelles et les EPC pharmaco-actives pendant 9 à 12 mois après leur insertion [9] a mis en évidence une réduction du taux de resténose avec les EPC pharmaco-actives mais sans différence en ce qui concernait le taux de décès et d'infarctus myocardique. Il existait une tendance non significative vers un nombre plus important de thromboses endoprothétiques avec les EPC pharmaco-actives. La méta-analyse de Moreno *et al.* [10] a montré que les EPC pharmaco-actives présentaient le même risque de thrombose que les EPC conventionnelles en l'absence de suspension du traitement antiplaquettaire durant la première année et que le risque était équivalent avec les EPC au sirolimus et au paclitaxel. En fait, les thromboses d'EPC sont plus rares dans les essais randomisés (0,5%) [10] que dans les registres ouverts (1,8 %) [6].

Plus récemment, le suivi à 18 mois n'a pas montré de différence d'incidence de thrombose d'EPC conventionnelle ou pharmaco-active, et du taux cumulé de décès et d'infarctus non fatal [11]. L'incidence des thromboses à 4 ans n'apparaît pas non plus différente [12]. Il n'en reste pas moins que des thromboses d'EPC pharmaco-actives continuent à être observées au delà de la première année [11, 13], ce qui oriente la recherche vers des EPC résorbables ou couvertes de substances favorisant la réendothélialisation.

La « malapposition » des EPC a pu être également reconnue à l'origine de thromboses [14]. Rarement, des réactions d'hypersensibilité ont été reconnues avec une incidence de 131 par million d'EPC pharmaco-actives. Lorsque le rôle de l'antiplaquettaire est soupçonné, la suppression de ce traitement comporte des risques évidents. Dans les autres cas peuvent être en cause le métal, le polymère ou l'agent pharmaco-actif de l'EPC. Cette hypersensibilité se manifeste dans les jours qui suivent l'insertion de la prothèse avec soit des manifestations générales (signes cutanés, dyspnée, fièvre, éosinophilie, élévation des immunoglobulines E), soit des manifestations coronariennes dans de rares cas [15]. Des granulomes inflammatoires entourant l'EPC ont pu être décrits lors d'autopsies, entraînant la formation d'une sténose et d'un thrombus.

L'association d'acide acétylsalicylique et d'une thiénopyridine est utilisée durant la période à fort risque de thrombose après l'insertion (6 semaines après insertion d'une EPC conventionnelle, 12 mois après insertion d'une EPC pharmaco-active). Au delà, certains auteurs arrêtent la thiénopyridine, mais la tendance actuelle est de

EPC pharmaco-active). Au-delà, certains auteurs arrêtent la thienopyridine, mais la tendance actuelle est de prolonger une bithérapie.

La prescription de clopidogrel est coûteuse, ce qui a pu entraîner certaines suspensions thérapeutiques [17]. En dehors de la présence d'EPC, l'arrêt de l'aspirine pourrait s'accompagner, après un délai de quelques jours, d'une recrudescence de l'incidence des syndromes coronariens avec élévation du segment ST [22]. De même, dix cas de thrombose d'EPC conventionnelle sont rapportés [22] 15 mois en moyenne après leur implantation et suivant un arrêt de l'aspirine en moyenne de 10 jours pour des interventions variées. Enfin, le clopidogrel peut provoquer des manifestations immuno-allergiques et la ticlopidine une thrombopénie.

- **Traitements substitutifs**

En l'état actuel des connaissances, aucun traitement substitutif (héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire, dérivés des salicylates - **triflusal** (*Non disponible en France*)- ou anti-inflammatoires non stéroïdiens) n'a été validé de façon prospective, même si le flurbiprofène possède une AMM comme agent antiplaquettaire dans la maladie coronaire [23].

👉 L'anesthésie en présence d'endoprothèses coronaires

La littérature rapporte des thromboses d'EPC ou des hémorragies. À cet égard, il est important de connaître le type d'EPC dont le patient est porteur afin d'en évaluer le risque particulier.

- **EPC conventionnelles**

Quarante patients ayant bénéficié récemment de la mise en place d'une EPC conventionnelle ont subi une intervention chirurgicale avec retrait ou non du double traitement par acide acétylsalicylique et ticlopidine un à deux jours avant l'intervention [24]. Pour les patients opérés dans les deux semaines suivant l'insertion de l'EPC, 8 décès par thrombose de stent ont été rapportés et 8 patients ont présenté une hémorragie ayant nécessité un geste d'hémostase. En ce qui concerne les patients opérés au-delà de deux semaines, il n'y a pas eu de décès par thrombose d'EPC, et seulement trois hémorragies ont été rapportées. Ainsi, du fait du danger de thrombose de stent en arrêtant précocement le double traitement antiplaquettaire, un délai d'au moins 6 semaines après insertion de l'EPC conventionnelle est généralement recommandé [25]. Toutefois, avec ce type d'EPC, il est recommandé par certains d'intervenir avant le 3e mois suivant la mise en place de l'EPC du fait du risque de resténose ultérieure [25].

Dans une étude récente, 32 patients avaient subi une résection pulmonaire dans les trois mois suivant la mise en place d'EPC conventionnelles [26]. Le clopidogrel était arrêté 7 à 10 jours et l'aspirine poursuivie dans 66 % des cas. Trois patients ont présenté une thrombose d'EPC, dont deux opérés après 4 semaines de bithérapie. Il n'est pas rapporté si ceux-ci avaient été opérés sous aspirine.

- **Endoprothèses pharmaco-actives**

En 2003, une patiente devant subir une mastectomie a présenté un choc cardiogénique [27]. Elle avait bénéficié 10 semaines plus tôt de la mise en place de deux EPC au sirolimus, le clopidogrel avait été arrêté 9 jours et l'aspirine 8 jours, avec substitution par enoxaparine à dose décoagulante. La coronarographie réalisée en urgence a montré la présence de thromboses des deux EPC pharmaco-actives et a permis une angioplastie et une évolution favorable. Un autre cas de thrombose coronaire sur EPC au sirolimus a été décrit en réanimation postopératoire après 24 heures d'arrêt des antiplaquettares [28].

Quatre autres cas de thrombose tardive (allant de 335 à 442 jours après insertion d'EPC pharmaco-active) ont été décrits 4 à 14 jours après retrait des antiplaquettares. Dans deux de ces cas, une EPC conventionnelle avait également été mise en place mais n'a pas présenté de thrombose. Dans tous les cas, une angioplastie coronaire a été pratiquée en urgence et l'évolution a été favorable. Plus récemment, une thrombose tardive d'une EPC pharmaco-active a été décrite après arrêt des agents antiplaquettares pour un *stripping* veineux [29]. Le traitement de l'infarctus myocardique a comporté une assistance circulatoire en pont vers la transplantation cardiaque.

En 2005, le cas d'une parturiente de 38 ans présentant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire a été rapporté [30]. Une EPC au sirolimus a été mise en place à la 28e semaine d'aménorrhée dans le tronc commun de la coronaire gauche. Il a été décidé de planifier l'accouchement par césarienne sous anesthésie générale et sous double traitement antiplaquettaire. La césarienne a été compliquée par la survenue d'un hématome de la gouttière paracolique qui s'est résorbé spontanément.

À l'inverse, une étude rétrospective [31] rapporte 41 interventions de chirurgie non cardiaque majeure pratiquées sous aspirine dans 78 % des cas et 41 % sous clopidogrel, et 18 interventions mineures pratiquées sous aspirine dans 94 % des cas et clopidogrel dans 39 %. Ces interventions étaient réalisées dans un délai médian de 9 mois après l'insertion de l'EPC pharmaco-active et n'ont donné lieu à aucune complication cardiaque majeure. L'effectif limité de cette étude ne permet pas l'interprétation de ces résultats.

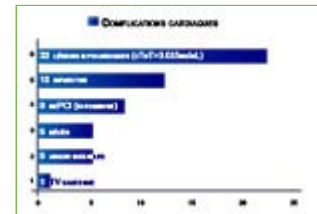
Une méconnaissance du risque de complication a été évoquée dans une étude prospective après insertion d'EPC au paclitaxel, les interruptions de traitement antiplaquettaire étant motivées par une chirurgie de confort ou un examen endoscopique préventif dans 20 % des cas dans les 3 premiers mois et dans 30 % des cas dans les 6 mois [8].

- Endoprothèses de tout type

En 2006, une étude prospective portant sur 103 patients porteurs depuis moins de 12 mois d'EPC de type indéterminé et subissant une chirurgie non cardiaque a été publiée [32]. Quarante-six patients (44,7 %) ont présenté des complications postopératoires dans les trois mois avec une mortalité de 4,9 %.

Ces complications ont été deux fois hémorragiques, deux patients ont présenté des complications à la fois cardiaques et hémorragiques, et 42 patients ont présenté des complications cardiaques [Figure 3].

Alors que tous les patients inclus avaient un taux de troponine T en dessous de la limite de détection à l'induction anesthésique, 22 ont présenté des lésions cellulaires myocardiques définies par une élévation de la troponine T au-delà de 0,035 ng/mL.



Or, Landesberg *et al.* [33] ont montré que des augmentations minimes de troponine dans les trois premiers jours suivant une chirurgie vasculaire étaient associées à une surmortalité à 5 ans. Cette haute incidence de complications cardiaques dans l'étude de 2006 [32] a été décrite malgré l'interruption pendant moins de trois jours des traitements antiplaquetitaires et un relais par héparine non fractionnée (HNF) ou héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à doses thérapeutiques. Ces auteurs ont retrouvé une incidence de complications supérieure quand le délai entre l'insertion de l'EPC et l'intervention chirurgicale était inférieur à 35 jours.

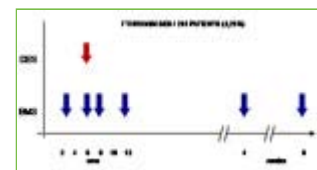
➤ L'étude POSTENT

Cette étude a pour objectif de créer un registre multicentrique international de patients opérés et porteurs de stents coronaires. Les complications postopératoires de type thrombotique, hémorragique et cardiaque ainsi que le devenir du patient sont recherchés jusqu'à 60 jours postopératoires. Les résultats préliminaires dans le cadre de la chirurgie non cardiaque entre janvier 2003 et janvier 2007 font état de 215 patients porteurs de 331 stents dont 175 EPC conventionnelles et 156 EPC pharmaco-actives. L'aspirine avait été arrêtée en préopératoire chez 26 % et le clopidogrel chez 24 % seulement des patients, et chez ces derniers, avec une durée moyenne d'arrêt de 6 ± 4 jours (moyenne \pm DS), identique pour les 2 AP.

Les complications hémorragiques sont survenues chez 18,6 % des patients.

Sept patients (3,25 %) ont présenté une nécrose myocardique résultant d'une thrombose de stent, avec une issue fatale dans 71 % des cas.

Six d'entre eux avaient des EPC conventionnelles (Figure 2), ce qui suggère que le risque de thrombose ne doit pas être sous-estimé avec ce type d'EPC, même tardivement après l'implantation.



Il semble donc que, pour la majorité des interventions chirurgicales, le risque thrombotique existe dans ces situations mais la poursuite des AP fait aussi courir un risque hémorragique. Le risque de thrombose de *stent* est à rapprocher de l'activation plaquettaire démontrée en cytométrie de flux 24 et 48 heures après chirurgie vasculaire [34].

➤ Propositions de prise en charge

Des propositions figurent dans un éditorial [35] et depuis 2006 sur le site de la SFAR [36].

- Pour le cardiologue interventionnel, il est recommandé de :

- bannir la mise en place d'une EPC pharmaco-active dans les 12 mois avant une chirurgie programmée ou chez un porteur de lésions potentiellement hémorragiques ;
- avant la mise en place d'une EPC, le patient doit être averti des bénéfices et des risques de cette prothèse et de la nécessité des traitements antithrombotiques ;

- distribuer une carte de porteur d'EPC qui précise **le type d'EPC mise en place** (*Actuellement, 60 % des EPC mises en place en France sont pharmaco-actives. Ceci explique la fréquence avec laquelle ces patients arrivent à l'anesthésie en prenant des traitements antiplaquettaires, ce qui demande une prise en charge particulière afin de réduire le risque de complications hémorragiques ou, si les antiplaquettaires sont arrêtés, le risque de thrombose coronaire dont la mortalité avoisine 45 %.*).

Il semble qu'un risque spécialement élevé de thromboses tardives d'EPC pharmaco-actives existe dans les situations suivantes :

- suspension des antiplaquettaires ;
- antécédents de thrombose d'EPC ;
- présence d'EPC multiples, longues, situées au niveau de bifurcations coronaires ;
- patient tritronculaire avec revascularisation incomplète ;
- fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée ;
- diabète ;
- récurrence angineuse malgré **le traitement** (*Actuellement, 60 % des EPC mises en place en France sont pharmaco-actives. Ceci explique la fréquence avec laquelle ces patients arrivent à l'anesthésie en prenant des traitements antiplaquettaires, ce qui demande une prise en charge particulière afin de réduire le risque de complications hémorragiques ou, si les antiplaquettaires sont arrêtés, le risque de thrombose coronaire dont la mortalité avoisine 45 %.*).

Alors que l'angioplastie simple est rarement pratiquée du fait du risque élevé de resténose, la chirurgie de revascularisation coronaire resterait une option préférable pour le traitement de l'angor stable dans certaines situations telles que [37] :

- lésion du tronc commun de la coronaire gauche ;
- lésions tritronculaires ;
- diabète avec coronaires de petit calibre, lésions diffuses et distales ;
- lésions ostiales et des bifurcations ;
- lésions tortueuses, calcifiées ou longues.

• Avant toute intervention chez un patient porteur d'EPC

Une discussion multidisciplinaire doit s'engager entre l'opérateur, l'anesthésiste et un cardiologue, et le patient doit être informé des termes de cette discussion.

La conduite à tenir dépend [36] :

- du type d'EPC (indispensable à connaître), du risque de thrombose de l'EPC (antécédents de thrombose, fraction d'éjection, diabète, taille et nombre d'EPC) ;
- du risque hémorragique de l'intervention.

Lorsqu'une intervention durant **la période à haut risque de thrombose** (*6 semaines pour les EPC conventionnelles, 12 mois pour les EPC pharmaco-actives*) est absolument nécessaire, il est préférable d'opérer sous acide acétylsalicylique et de suspendre le clopidogrel durant une période ne devant pas dépasser 5 jours. Au-delà de la période à haut risque de thrombose d'EPC, il est toujours préférable d'intervenir sous acide acétylsalicylique lorsque ceci est possible, mais la suspension du clopidogrel pendant 5 à 10 jours représente un risque moins important que durant la période précédente.

L'action de ces deux antiplaquettaires est irréversible, si bien que leur action dure une dizaine de jours, ce qui laisse à supposer que leur suspension pendant 5 jours avant une intervention permettrait à 50 % du pool plaquettaire d'être renouvelé et retrouverait ainsi ses propriétés agrégantes physiologiques. Un traitement par une thiéno-pyridine contre-indique la pratique d'une péridurale, d'une rachianesthésie et généralement d'une chirurgie majeure programmée. Si une injection d' HNF est nécessaire durant la chirurgie vasculaire, sa neutralisation par protamine est en général nécessaire lorsque l'intervention est réalisée sous bithérapie antiplaquettaire. Enfin, en cas d'accident hémorragique sous antiplaquettaires, une transfusion plaquettaire est indiquée.

Lorsque la suspension des antiplaquettaires est indispensable, une substitution est proposée par certains sans documentation, la plupart des équipes [32] préférant l'utilisation d'une HBPM à dose anticoagulante (et non pas préventive) de l'ordre de 85 à 100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures. L'HBPM sera interrompue durant la phase opératoire. Les problèmes soulevés par la présence d'EPC se rencontrent fréquemment chez des patients devant subir une endoscopie digestive, en particulier une coloscopie. Des recommandations précises peuvent être trouvées sur le site de la Société Française d'Endoscopie Digestive depuis avril 2005 [38] ; en particulier il est possible de ne pas arrêter l'acide acétylsalicylique chez les patients devant subir une coloscopie avec polypectomie. De même, une conférence de consensus des odontologistes français a été publiée en 2005 [39], recommandant d'intervenir sous double traitement antiplaquettaire en raison des moyens d'hémostase disponibles.

• La reprise des antiplaquettaires

Elle aura lieu aussi précocement que possible en phase postopératoire, éventuellement avec une dose de charge pour obtenir un effet plus précoce (par exemple 250 mg IV d'aspirine ou 300 mg de clopidogrel *per os*). En effet, après **une dose de 75 mg (Un comprimé)** le maximum d'effet antiplaquettaire est atteint en 3 à 5 jours [40] après une dose de charge de 300 mg en 6 heures [41, 42], et après 600 mg en 2 heures [43].

En présence d'un risque concomitant de maladie thromboembolique veineuse, la priorité entre les antiplaquettaires et l'héparine devra être discutée.

- **En période per et postopératoire**

La loi de Poiseuille, bien que destinée à décrire l'écoulement laminaire des fluides dans un tube, offre une orientation pour la prise en charge hémodynamique : $Qv = \frac{\Delta p \times \pi R^4}{8 \eta L}$ (*Qv est le débit, Δp le gradient de pression, R le rayon du tube, η la viscosité dynamique du fluide et L la longueur du tube*)

On sait que l'incidence des thromboses intra-stent augmente avec la longueur de lésion stentée [10] et il est probable qu'une pression de perfusion basse ou un hémocrite élevé favorisent la survenue de thromboses en diminuant le débit intra-stent.

Enfin, il ne faut pas perdre de vue les règles générales de l'anesthésie chez l'insuffisant coronarien [44] :

- rôle protecteur des bêta-bloquants et probablement des statines et à condition d'éviter toute hypotension artérielle ;
- prévenir et traiter activement l'hypothermie et la douleur ;
- maintenir la pression artérielle habituelle du patient, éviter les tachycardies et surveiller le segment ST et la troponine sérique avant l'anesthésie et durant les 48 à 72 h postopératoires, des signes d'ischémie myocardique devant faire discuter une coronarographie en urgence avec le cardiologue interventionnel.

Conclusion

Les interventions programmées chez les patients porteurs d'EPC représentent un problème fréquent et préoccupant du fait de la nécessité d'un traitement par deux antiplaquettaires et de la sévérité du pronostic des thromboses d'EPC.

Les suggestions des sociétés savantes actuellement disponibles sont loin de résoudre tous les problèmes, en particulier du fait d'un niveau de preuve insuffisant lié à la rareté des études sur le sujet. Généralement, la discussion de la conduite à tenir doit avoir lieu au cas par cas en présence de l'ensemble des médecins concernés.

À l'avenir, il est possible que des EPC présentant moins de risque thrombogène soient mises sur le marché.

En cas de problème, de l'aide peut être demandée à : <http://WWW.arcadio.univ-lyon1.fr>

Références

- [1] Sabate S, Canet J, Munoz S, Castillo J, Lucas M, Mayoral V. Epidemiology of anesthesia in Catalonia, Spain, in 2003. *Med Clin (Barc)* 2006; 126 Suppl 2: 13-8.
- [2] Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G *et al.* A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 331: 489-95.
- [3] Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E *et al.* Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005; 352: 2174-83.
- [4] Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D *et al.* Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1215-23.
- [5] Kotani J, Awata M, Nanto S, Uematsu M, Oshima F, Minamiguchi H *et al.*

Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2108-11.

[6] Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G *et al.*
Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30.

[7] Ong AT, Hoyer A, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, Sonnenschein K *et al.*
Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *JACC* 2005; 45: 947-53.

[8] Lamartine S.
Suivi du traitement antiagrégant plaquettaire après implantation d'une endoprothèse coronaire pharmaco-active. Thèse, Lyon, 29 septembre 2006.

[9] Katritsis DG, Karvouni E, Ioannidis JP.
Meta-analysis comparing drug-eluting stents with bare metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2005; 95: 640-3.

[10] Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabaté M *et al.*
Drug-eluting stent thrombosis. Results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *JACC* 2005; 45: 954-9.

[11] Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H *et al.*
Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1030-39.

[12] Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, HO KK, D'Agostino R, Cutlip DE.
Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1020-29.

[13] Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C *et al.*
Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369:667-78.

[14] Alfonso F, Suarez A, Angiolillo DL, Sabate M, Escaned J, Moreno R *et al.*
Findings of intravascular ultrasound during acute stent thrombosis. *Heart* 2004; 90: 1455-9.

[15] Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J *et al.*
Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 175-81.

[16] Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, De Lao T *et al.*
Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *JACC* 2006; 47: 27-33.

[17] Glowczynska R, Malek LA, Spiewak M, Filipiak KJ, Grabowski M, Kisiel B *et al.*
Clinical, biochemical and genetical resistance to clopidogrel in a patient with the recurrent coronary stent thrombosis- a case report and review of the literature. *Intern J Cardiol* 2006; 111: 326-8.

[18] Cuisset T, Frere C, Quilici J, Barbou F, Morange PE, Hovasse T *et al.*
High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 542-9.

[19] Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C.
Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1157-64.

[20] Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, Gurbel P, Kottke-Marchant K, Kunicki TJ *et al.*
Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1309-11.

[21] Rocca B, Patrono C.
Determinants of the interindividual variability in response to antiplatelet drugs. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1597-602.

[22] Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B.
Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 456-9.

[23] Conférence d'experts 2001.
<http://www.sfar.org/pdf/aapconfexp.pdf> 30.07.06.

- [24] Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE.
Catastrophic outcomes of non cardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1288-94.
- [25] Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, Lennon RJ, Horlocker T, Charnoff NE *et al.*
Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *JACC Cardiol.* 2003; 42: 234-40.
- [26] Brichon PY, Boitet P, Dujon A, Mouroux J, Peillon C, Riquet M *et al.*
Perioperative in-stent thrombosis after lung resection performed within 3 months of coronary stenting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30:793-6
- [27] Fléron MH, Dupuis M, Mottet P, Le Feuvre C, Godet G, Fahy BG.
Chirurgie générale et endoprothèse coronaire: pensez au sirolimus !: Non cardiac surgery in patient with coronary stenting : think sirolimus now! *Ann Fran Anesth Reanim*, 2003; 22: 733-35.
- [28] Murphy JT.
Thrombosis of sirolimus-eluting coronary stent in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2005; 101: 971-3.
- [29] Decoene C, Vincentelli A, Fabre O, Crepin F, Pol A.
Thrombose tardive d'une endoprothèse coronaire pharmacoactive après arrêt des agents antiplaquettaires. *Ann Fr Anesth Réanim* 2005; 24: 1275-7.
- [30] Cuthill JA, Young S, Greer IA, Oldroyd K.
Anaesthetic considerations in a parturient with critical coronary artery disease and a drug-eluting stent presenting for caesarean section. *Int J Obs Anesth* 2005; 14: 167-71.
- [31] Compton PA, Zankar AA, Adesanya AO, Banerjee S, Brilakis ES.
Risk of non cardiac surgery after coronary drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2006; 98:1212-3
- [32] Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H.
Coronary artery stenting and non-cardiac surgery – a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006; 96: 686-93.
- [33] Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, Wolf YG, Mayer M, Berlatzky Y *et al.*
Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1547-54.
- [34] Samama CM, Thiry D, Elalamy I, Diaby M, Guillosson JJ, Kieffer E *et al.*
Perioperative activation of hemostasis in vascular surgery patients. *Anesthesiology* 2001; 94: 74-8.
- [35] Lehot JJ, Piriou V, Durand de Gevigney G, Coriat P.
Le patient à risque de thrombose de stent coronaire en période périopératoire: une situation de plus en plus fréquente. *Ann Fran Anesth Reanim* 2005; 24: 1247-9.
- [36] Expertise collective, mars 2006, 30.07.06
http://www.sfar.org/s/article.php3?id_article=297
- [37] Barner HB.
Status of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2006; 30: 419-24.
- [38] <http://www.sfed.org/>
- [39] Prise en charge des patients sous antiplaquettaires en odontostomatologie.
Recommandations. Société francophone de médecine buccale et de chirurgie buccale. *Médecine buccale, Chirurgie buccale* 2005; volume 11, n° 2.
- [40] Harder S, Klinkhardt U, Alvarez JM.
Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 963–81.
- [41] Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, *et al.*
High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J* 2004; 25: 1903–10.
- [42] Muller I, Seyfarth M, Rudiger S, *et al.*
Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement.

Heart 2001; 85: 92-3.

[43] Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Neumann FJ.

Whole blood aggregometry for evaluation of the antiplatelet effects of clopidogrel. Thromb Res 2007; 119: 285-91.

[44] Coriat P, Amour J.

Mécanisme et prévention des complications coronariennes de la chirurgie non cardiaque. Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2006; pp 253-63.