



P. DUPOUY

Pôle Cardiovasculaire Interventionnel,
Hôpital Privé, ANTONY.

De plus en plus de patients adressés pour une angioplastie coronaire sont sous anticoagulants au long cours. Se pose alors la question de l'arrêt ou de la poursuite du traitement anticoagulant et des possibles complications thrombotiques ou hémorragiques provoquées par les modifications de traitement.

Dans ce contexte, il est important de prendre le temps de réfléchir et, si la coronarographie peut être pratiquée sans arrière-pensée sous AVK (de préférence par voie radiale), il faut éviter l'angioplastie ad hoc.

C'est peut être l'occasion de réfléchir à la pertinence du traitement. En cas d'indication avérée, il faut évaluer le risque thrombotique de la pathologie traitée. En cas de risque élevé (valves cardiaques, maladie thrombo-embolique veineuse récente...), l'histoire récente de l'angioplastie coronaire et quelques études randomisées nous apprennent qu'une angioplastie coronaire peut être pratiquée sous AVK, sous réserve d'un INR bien contrôlé dans la zone thérapeutique.

La question cruciale est celle du traitement adjuvant post-angioplastie pour lequel nous manquons cruellement de données, en particulier en ce qui concerne l'innocuité de la triple association AVK-aspirine-thiénopyridine.

Faut-il arrêter les AVK pour une coronarographie avec ou sans dilatation ?

En France, on estime à environ 1 % de la population le nombre de personnes traitées par AVK, soit 500 000 à 600 000 patients [1]. L'arrêt temporaire du traitement anticoagulant n'est pas sans poser de problème quant à sa sécurité et induit souvent une prolongation de l'hospitalisation lors de sa réintroduction.

La pratique d'un examen invasif comme la coronarographie ou l'angioplastie doit certainement amener en premier lieu à se poser la question de la pertinence du traitement anticoagulant au long cours qui dans un nombre non négligeable de cas est systématiquement reconduit d'ordonnances en ordonnances. Si l'indication du traitement est avérée, se pose alors la question de l'arrêt ou de la poursuite du traitement pendant le geste interventionnel. De la même façon que nous avons amené les chirurgiens à opérer sous antiagrégants plaquettaires, nous pouvons et devons nous poser la question de la faisabilité d'une coronarographie ou d'une angioplastie sous AVK. La réponse peut dépendre de l'indication du traitement anticoagulant et de l'opportunité d'un arrêt transitoire de toute anticoagulation.

Nous n'aborderons pas dans cette réflexion la question du choix du type d'endoprothèse chez un patient traité au long cours pas AVK tant il est vrai que, pour le moment, aucune donnée scientifiquement fiable n'existe et qu'aucune recommandation européenne ou américaine ne fait état de la coronarographie ou de l'angioplastie coronaire dans un contexte de traitement par AVK [2, 3].

■ RISQUE THROMBOTIQUE OU HÉMORRAGIQUE ?

Comme lors de tout traitement anticoagulant, les risques hémorragiques et thrombotiques doivent être envisagés. Dans le cas présent, la thérapeutique interventionnelle coronaire peut être assimilée à la conduite à tenir lors d'une chirurgie non cardiaque. Il n'y aura jamais d'études randomisées permettant d'éditer des recommandations, et les avis d'experts varient entre un arrêt complet et transitoire du traitement et un relais par héparines.

Coronarographie sous AVK

- Pour la coronarographie, le risque est essentiellement hémorragique au point de ponction. La diminution de la taille des cathéters diagnostiques à 4 F et l'abord artériel radial permettent de gérer et de juguler au mieux ce risque hémorragique qui, à condition d'un INR dans la fourchette thérapeutique (2 à 4), ne doit pas être un obstacle à une coronarographie diagnostique.
- L'angioplastie coronaire sous AVK est faisable.
- La décision de continuer le traitement AVK ou de switcher pour un traitement antiagrégant plaquettaire ou un autre anticoagulant doit être comparée au risque de complications thrombo-emboliques ou hémorragiques. Evaluation au cas par cas.
- Chez un patient sous anticoagulants oraux, la première approche doit être de réfléchir à la pertinence du traitement AVK.
- Prudence sur l'angioplastie ad hoc. Mieux vaut prendre le temps de vérifier l'INR et de réfléchir à la stratégie antithrombotique.

Les variations d'anticoagulation lors des changements de traitement peuvent être responsables de surdosage et donc de complications hémorragiques [4] ou, au contraire, de sous-dosage et donc d'accidents thrombotiques (ce risque est malheureusement inconnu mais peut être plus important que pressenti) [5].

En présence d'une valve cardiaque mécanique, le risque de thrombose est de 0,5 à 5 % par an selon le type, la génération de la valve, l'âge du patient et la position mitrale ou aortique de la prothèse. Dans cette indication, le traitement antiagrégant plaquettaire seul n'est pas efficace.

Pour les patients ayant une maladie thrombo-embolique veineuse, le risque de récurrence précoce est extrêmement élevé (40 % dans le premier mois) et le traitement anticoagulant doit durer au moins 3 à 6 mois après le premier épisode, et plus longtemps en cas de récurrence. Là encore, l'aspirine n'a montré aucune efficacité clinique.

La question est peut-être plus simple en cas d'arythmie complète par fibrillation auriculaire puisque les antiagrégants plaquettaires peuvent représenter une alternative validée au traitement anticoagulant en l'absence de facteurs de risque reconnus comme un âge supérieur à 65 ans, les antécédents d'AVC ischémiques, d'embolie périphérique, de maladie valvulaire rhumatismale, d'un diabète ou d'une maladie coronaire associée, d'une HTA ou d'une dysfonction ventriculaire gauche. On considère que le risque d'AVC ischémique est de 5 % par an en l'absence de traitement.

Le risque hémorragique d'un traitement anticoagulant chronique et équilibré, qui dépend de l'intensité de l'anticoagulation, est de 0,4 à 6 % pour les valves mécaniques, de 5 % pour la maladie thrombo-embolique veineuse et de 0,4 à 4 % pour l'ACFA [6-8]. On voit bien sur ces chiffres que la modification du traitement antithrombotique n'est pas anodine et doit être bien réfléchi.

En cas d'angioplastie coronaire non urgente, il faut de toute façon prendre le temps de la réflexion et bannir la notion d'angioplastie ad hoc dans ce contexte. En fait, trois attitudes sont envisageables: arrêt complet et définitif du traitement anticoagulant oral, arrêt transitoire plus ou moins suppléé par une héparine ou poursuite du traitement oral et angioplastie après contrôle de l'INR. En ce qui concerne la dernière attitude qui, sur un plan prise en charge, est certainement la plus facile à gérer, il nous faut maintenant aborder la question de l'innocuité d'une angioplastie sous AVK

Pour les plus anciens (pas si anciens que ça d'ailleurs), les anticoagulants oraux ont longtemps fait partie du paysage de l'angioplastie coronaire mais étaient débutés le plus souvent après la dilatation pour une durée de 3 mois en association avec l'aspirine. Le geste lui-même était pratiqué sous large dose de charge d'héparine. Si on réfléchit bien, il n'y a pas de différence d'effet biologique entre une anticoagulation par héparine ou par AVK. Seule la réversibilité thérapeutique du traitement diffère, rapide et immédiate par protamine avec les héparines, plus lente par la vitamine K pour les AVK, les dérivés plasmatiques n'étant pas toujours disponibles rapidement. Par ailleurs, il a été montré que les AVK avaient une action antiplaquettaire avec moins de plaquettes activées chez les patients prétraités par AVK + aspirine que chez des patients sous aspirine seule, et cette antiactivation semble être corrélée au niveau d'anticoagulation obtenu en agissant sur l'activation plaquettaire induite par la thrombine [9]. Sur le plan biologique, il semble que rien ne s'oppose à la pratique d'une angioplastie coronaire sous AVK.

■ AVONS-NOUS UNE VALIDATION CLINIQUE DE CETTE PRATIQUE ?

L'étude BAAS s'est proposée d'étudier l'effet "anti-resténose" d'un traitement par AVK débuté avant l'angioplastie et poursuivi 6 mois après et de le comparer à un traitement par aspirine seule [10, 11]. On sait maintenant que les AVK n'ont pas d'effet limitant de la resténose, mais cette étude randomisée portant sur 1 000 patients a le mérite de nous montrer que

l'angioplastie coronaire sous AVK est faisable, sans risque particulier puisque le taux d'événements cardiovasculaires à 6 mois était significativement moins important dans le groupe AVK (3,4 vs 6,4 %, RR 0,53), au prix d'un surrisque hémorragique modéré (3,2 % vs 1 %, RR 3,39). La cible INR était entre 2,1 et 4,8 et une anticoagulation non optimale était un prédicteur indépendant des complications thrombotiques et des complications hémorragiques. Cette étude est bien sûr critiquable dans le sens où elle ne compare pas une association AVK-aspirine au traitement maintenant classique clopidogrel-aspirine, mais on peut en conclure qu'une angioplastie coronaire avec stenting sous AVK est possible sans risque majeur pour le patient et en tout cas avec un risque suffisamment réduit pour qu'il puisse être comparé au risque d'une interruption du traitement anticoagulant au long cours.

Maintenant que l'on a vu que l'on pouvait dilater sous AVK, il reste à se poser la question des suites et de l'innocuité d'une double ou même triple association AVK-aspirine-clopidogrel.

De nombreuses études randomisées ont comparé le traitement historique AVK-aspirine à une double anti-agrégation plaquettaire telle que nous la connaissons et l'utilisons aujourd'hui. ISAR, MATTIS, FANTASTIC ou STARS ont toutes conclu à la supériorité de la double anti-agrégation plaquettaire en termes d'efficacité sur la survenue des événements cardiovasculaires mais aussi en termes d'innocuité, avec une diminution drastique du taux de complications hémorragiques [12-15].

Une méta-analyse de ces différentes études conclut à une diminution de 59 % du critère primaire, essentiellement des infarctus et des revascularisations, et de 64 % (NS) des complications hémorragiques. Le risque de complications hémorragiques lors d'une association AVK-aspirine est de 4 à 6 % dans cette méta-analyse [16] (*fig. 1*). Ce risque est calculé à partir d'études datant de la fin des années 1990 ou l'abord artériel fémoral 6, voire 8 French était de mise. On peut donc, sans risque de se tromper, estimer que l'utilisation de la voie radiale, la diminution de la taille des cathéters et l'utilisation des systèmes de fermeture artériels devraient largement limiter le taux de survenue de ces complications hémorragiques.

Le taux moyen de 5 % de complications thrombo-emboliques sous anti-coagulation orale d'une valve mécanique cardiaque, d'une ACFA ou d'une maladie thrombotique veineuse récente est forcément beaucoup plus élevé en cas d'arrêt de ce traitement et doit donc faire réfléchir au risque pris pour le patient. Chez les patients à haut risque, l'alternative AVK-aspirine paraît

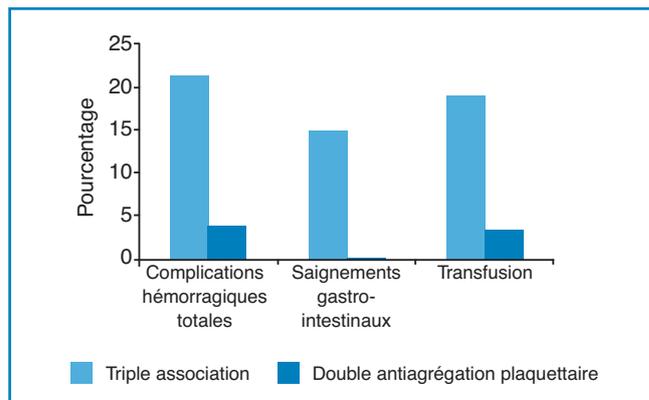


Fig. 1 : Complications hémorragiques à 1 an des associations d'antithrombotiques. D'après A. Rubboli et al. Intern Emerg Med, 2007.

acceptable. Même si le taux d'infarctus ou de revascularisation est plus élevé, le taux de décès n'est pas différent et les 4 % de complications cardiovasculaires attendus se comparent favorablement au plus de 5 % de risque thrombotique. Il reste que ces conclusions et cette discussion sont extrapolés à partir de résultats d'études pratiquées chez des patients mis sous AVK après l'angioplastie et non pas chez des patients à risque thrombo-embolique déjà sous AVK qui doivent subir une angioplastie.

A l'ère des stents actifs se pose la question de la triple association AVK-aspirine-clopidogrel et de son risque hémorragique. Il semble cependant que les taux de complications hémorragiques sous triple association soient trop importants et corrélés à la durée du traitement, ce qui exclut de fait l'implantation d'un stent actif, qui nécessite une double anti-agrégation plaquettaire de 6 à 12 mois, chez les patients pour qui les AVK au long cours sont indispensables. Il semble que chez des patients rigoureusement surveillés et chez lesquels le risque hémorragique est faible (patient jeune sans lésion gastro-intestinale ni antécédent traumatique ou tumoral particulier) et sous réserve d'un contrôle absolu de l'INR, une triple association de 1 mois pourrait être envisagée [17]. Seuls des registres de grande envergure comme le registre français STENTICO permettront de déterminer le traitement antithrombotique optimal de ces patients.

■ CONCLUSION

En l'absence de données scientifiques, il faut réfléchir au cas par cas. Il est fort peu probable que des études randomisées spécifiques voient le jour, mais les praticiens ont tout de même besoin de recommandations pour les rassurer dans leur pratique quotidienne chez ces patients tout particulièrement à risque.

Pathologies à haut risque de thrombose interdisant l'arrêt des anticoagulants

- Valves mécaniques mitrales et aortiques de première génération.
- Maladie thrombo-embolique veineuse récente.
- Arythmie auriculaire CHADS > 2.
- Antécédent d'embolie artérielle.
- Thrombus ventriculaire gauche ayant déjà embolisé.

L'angioplastie sous AVK est acceptable et faisable chez certains patients et dans une fourchette classique de l'INR. Chez ces patients, le but est de limiter le risque thrombotique ou hémorragique lié aux modifications de traitement et de raccourcir la durée d'hospitalisation sans leur faire prendre de surrisque coronaire particulier. Si, dans ce contexte, il paraît raisonnable de ne pas mettre de stents pharmaco-actifs, il reste le problème du traitement antithrombotique post-angioplastie qui reste encore trop empirique. ■

Bibliographie

1. LEGER P, CAMBUS JP, BONEU B, BOCCALON H. Les cliniques d'anticoagulants. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2003; 15: 288-90.
2. SILBER S, ALBERTSSON P, AVILES FF, CAMICI PG *et al.* Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for. *Eur Heart J*, 2005; 26: 804-47.
3. SMITH SC JR, FELDMAN TE, HIRSHFELD JW JR, HIRSHFELD JW JR, JACOBS AK *et al.* ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary. *Circulation*, 2006; 113: 156-75.
4. MEURIN P, TABEL JY, WEBER H, RENAUD N, BEN DRISS A. Low-molecular-weight heparin as a bridging anticoagulant early after mechanical. *Circulation*, 2006; 113: 564-9.
5. VINK R, KAMPHUISEN PW, VAN DEN BRINK RB, LEVI M. Challenges in managing anticoagulant therapy in patients with heart valve. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2007; 5: 563-70.
6. ALBERS GW, DALEN JE, LAUPACIS A, MANNING WJ, PETERSEN P, SINGER DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest*, 2001; 119: 194S-206S.
7. HYERS TM, AGNELLI G, AGNELLI G, HULL RD, HULL RD, MORRIS TA *et al.* Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*, 2001; 119: 176S-193S.
8. STEIN PD, ALPERT JS, ALPERT JS, BUSSEY HI, BUSSEY HI, DALEN JE, DALEN JE, TURPIE AG, TURPIE AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic. *Chest*, 2001; 119: 220S-227S.
9. TEN BERG JM, GERRITSEN WB, HAAS FJ, KELDER JC, VERHEUGT FW, THUIS PLOKKER HW. Pretreatment with oral anticoagulants decreases platelet activation in patients. *Thromb Haemost*, 2002; 88: 924-30.
10. TEN BERG JM, KELDER JC, SUTTROP MJ, MAST EG *et al.* Effect of coumarins started before coronary angioplasty on acute complications. *Circulation*, 2000; 102: 386-91.
11. TEN BERG JM, KELDER JC, SUTTROP MJ, VERHEUGT FW, PLOKKER HW. A randomized trial assessing the effect of coumarins started before coronary. *Am Heart J*, 2003; 145: 58-65.
12. BERTRAND ME, LEGRAND V, BOLAND J, FLECK E *et al.* Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus. *Circulation*, 1998; 98: 1597-603.
13. LEON MB, BAIM DS, POPMA JJ, GORDON PC *et al.* A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after. *N Engl J Med*, 1998; 339: 1665-71.
14. SCHOMIG A, NEUMANN FJ, KASTRATI A, SCHUHLER H *et al.* A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the coronary stent implantation in high risk patients : the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *N Engl J Med*, 1996; 334: 1084-9.
15. URBAN P, MACAYA C, RUPPRECHT HJ, KIEMENEJ F *et al.* Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after. *Circulation*, 1998; 98: 2126-32.
16. RUBBOLI A, MILANDRI M, CASTELVETRI C, COSMI B. Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual. *Cardiology*, 2005; 104: 101-6.
17. RUBBOLI A, PASQUALE G. Triple therapy of warfarin, aspirin and a thienopyridine for patients treated with vitamin K antagonists undergoing coronary stenting. A review of the evidences. *Intern Emerg Med JID*, 2007 [Epub ahead of print].