

# Recommandations concernant l'utilisation périopératoire du ticagrelor chez les patients ayant souffert d'un syndrome coronarien aigu (SCA)\*

Spahn DR, Borgeat A, Ravussin P, Kern C, Korte W, Chassot PG: groupe d'experts «Ticagrelor & Anesthesiology», juillet 2013

**Le ticagrelor est un nouvel antiagrégant plaquettaire très puissant. Contrairement aux thiénopyridines clopidogrel et prasugrel, le ticagrelor appartient à la classe chimique des cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP). Il est le premier antagoniste des récepteurs de l'ADP P2Y<sub>12</sub> dont la liaison est réversible. De plus, le ticagrelor agit directement après son absorption entérale. Bien que l'efficacité et la sécurité du ticagrelor aient été démontrées chez plus de 18'000 patients, l'expérience disponible dans le domaine périopératoire est encore limitée.**

Ce groupe d'experts a donc élaboré des recommandations pour l'utilisation périopératoire de ticagrelor, y compris lors d'anesthésie régionale ou d'anesthésie rachidienne. La marche à suivre recommandée ici s'appuie sur les données originales de l'étude PLATO<sup>7,15</sup>, de l'étude ONSET/OFFSET<sup>5,14</sup> et de l'information professionnelle pour la Suisse<sup>16</sup> ainsi que sur les recommandations actuelles émises par différentes sociétés scientifiques internationales<sup>3,4,6,9,12,13</sup>.

Prof. Dr Donat R. Spahn et Prof. Dr Alain Borgeat  
Présidents du groupe d'experts «Ticagrelor & Anesthesiology»

## Mode d'emploi général<sup>16</sup>

### Indications

Prévention, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), des événements athérothrombotiques chez les patients ayant un syndrome coronarien aigu (angor instable [AI], infarctus du myocarde sans susdépassement du segment ST [NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec susdépassement du segment ST [STEMI]), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronarien (PAC).

### Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 12 mois, sauf si l'interruption du ticagrelor est cliniquement indiquée. Chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA), l'arrêt prématuré de tout traitement antiagrégant plaquettaire augmente le risque d'une thrombose de stent, de décès d'origine cardio-vasculaire ou d'infarctus du myocarde lié à la pathologie sous-jacente du patient.

### Posologie

- Dose de charge (DC) de 180 mg (deux comprimés de 90 mg) puis entretien avec 90 mg 2x par jour.
- Le ticagrelor peut être pris indépendamment des repas.
- Dose fixe, indépendamment de l'âge (>18 ans), du poids, du sexe et de la fonction rénale.
- Il est recommandé de ne pas interrompre le traitement. En cas d'oubli de prise de ticagrelor, le patient ne prendra qu'un seul comprimé de 90 mg (c'est-à-dire la prochaine dose) à l'heure de sa prise habituelle suivante.
- Le traitement par clopidogrel peut être remplacé par le ticagrelor sans que les effets antiagrégants plaquettaires soient interrompus. La première dose de ticagrelor est administrée 24h après la dernière dose de clopidogrel. Une dose de charge de 180 mg est recommandée pour accélérer l'inhibition plaquettaire.

## Pharmacologie

### Pharmacocinétique<sup>5,16</sup>

Le principal métabolite du ticagrelor (ARC124910XX) est également actif et, comme le ticagrelor, est éliminé essentiellement par une métabolisation dans le foie. Une insuffisance hépatique peut causer une accumulation de ticagrelor.

	Ticagrelor	Métabolite actif
Taux plasmatique max. atteint [T <sub>max</sub> ]	1.5 h	2.5 h
Demi-vie [T <sub>1/2</sub> ]	6.9 h (4.5–12.8 h)	8.6 h (6.5–12.8 h)
Régénération de la fonction plaquettaire	80% après 72 h	

\*Vous trouverez la version actuelle de ces recommandations sur le site Internet [www.sgar-ssar.ch](http://www.sgar-ssar.ch). Le groupe d'experts «Ticagrelor and Anesthesiology» est soutenu par AstraZeneca SA (Suisse). Les contenus ne reflètent que les opinions des membres du groupe d'experts.

**Pharmacodynamique<sup>5,14</sup>**

**Apparition de l'effet:** l'installation de l'effet pharmacologique du ticagrelor est rapide, comme le montre l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (IAP), qui est de 79% une heure après une dose de charge de 180 mg. L'IAP maximale, atteinte 2 à 4 heures après l'administration, est de 89%. Elle se maintient pendant 2 à 8 heures. La variation interindividuelle est tellement faible que l'IAP finale est de > 70% 2 heures après l'administration du traitement chez 90% des patients.

**Disparition de l'effet:** en raison de la liaison réversible du ticagrelor, le rétablissement de la fonction plaquettaire est plus rapide que sous clopidogrel. Cependant, cette réversibilité permet une diffusion du ticagrelor vers les thrombocytes nouvellement mis en circulation, et maintient un effet antiagrégant prolongé, jusqu'à 72 h après la dernière prise.

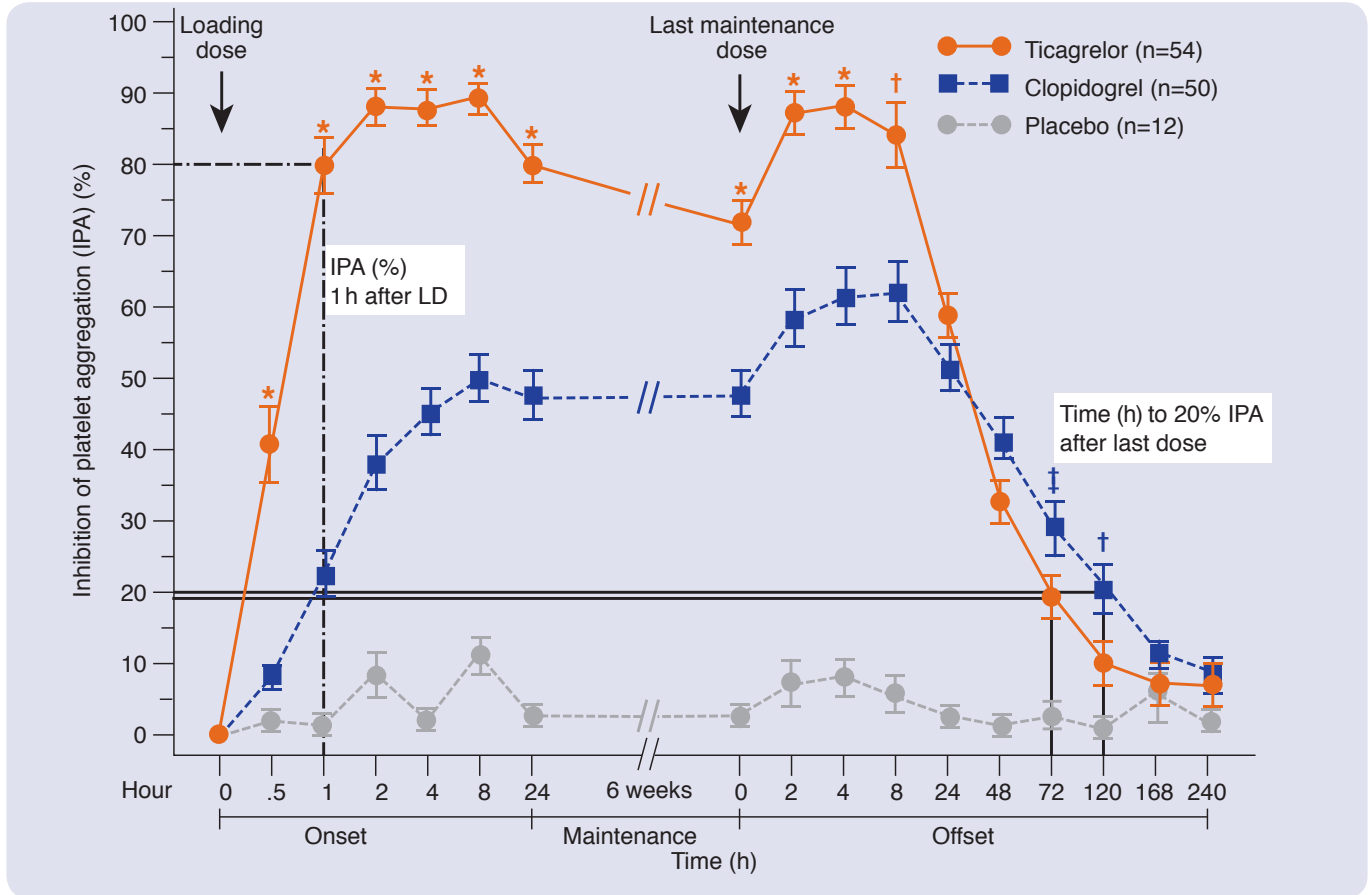


Fig. 1 Taux d'inhibition plaquettaire du ticagrelor et du clopidogrel dans l'étude ONSET/OFFSET<sup>5</sup> réalisée chez des patients coronariens stables. Après l'arrêt du ticagrelor, la récupération de la fonction plaquettaire est plus rapide qu'avec le clopidogrel ; au 3<sup>ème</sup> jour, elle est la même (20% d'inhibition résiduelle) qu'au 5<sup>ème</sup> jour après l'arrêt du clopidogrel.

**Attention:** ces informations sur la fonction plaquettaire *in vitro* ne peuvent pas être converties directement en résultats cliniques.

**Anesthésie loco-régionale<sup>4</sup>**

Les opérations exigeant une anesthésie loco-régionale doivent être repoussées jusqu'à la fin de la double antiagrégation plaquettaire.

**Blocs superficiels:** peuvent être pratiqués sous double antiagrégation plaquettaire

**Rachianesthésie et anesthésie épidurale ainsi que blocs profonds**

L'administration de ticagrelor doit être arrêtée 5 jours auparavant

Le traitement par ticagrelor ne doit être repris que 6 h après la ponction ou le retrait d'un cathéter spinal ou épidural

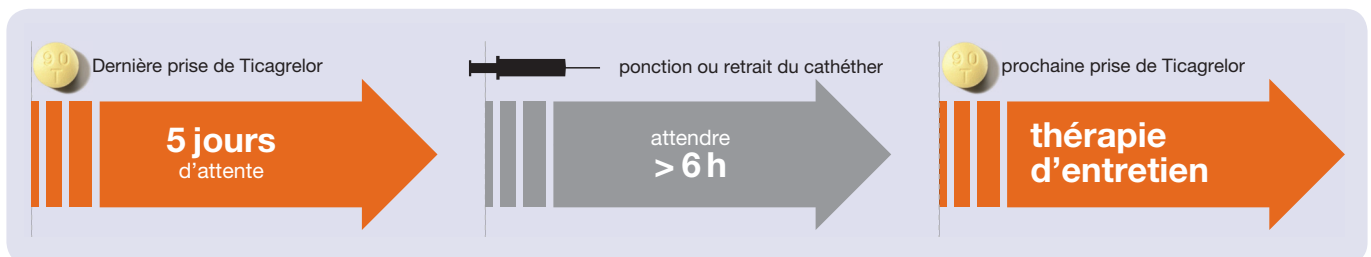


Fig. 2 Intervalle de temps pour l'anesthésie rachidienne et péridurale

## Prise en charge périopératoire<sup>1,2,3,5,6,7,8,9,14</sup>

- Les opérations électives doivent être repoussées jusqu'après la fin de la double antiagrégation plaquettaire (DAAP), et doivent se dérouler autant que possible sous traitement continu d'aspirine.
- Si une opération est nécessaire chez un patient sous DAAP, il faut soigneusement soupeser le risque thromboembolique associé à un arrêt d'administration de la médication et le risque hémorragique associé à une intervention sous DAAP.
- Chez les patients sous DAAP, l'AAS ne doit pas être arrêté en phase périopératoire, sauf s'il faut craindre des complications hémorragiques sévères ou mortelles dans le cas d'une poursuite du traitement.

Type d'opération	Marche à suivre avec le ticagrelor
Elective planifiée	Repousser l'intervention jusqu'après la fin de la DAAP
<b>Opération semi-urgente ou vitale*</b> <small>(*opération nécessaire dans un délai de 3 mois)</small>	
Risque hémorragique faible	<ul style="list-style-type: none"><li>• Maintien de la DAAP en continu</li></ul>
Risque hémorragique élevé: opérations dans des cavités fermées (interventions intracrâniennes et intrarachidiennes, chambre postérieure de l'œil) ou interventions avec hémorragie massive et hémostase difficile	<ul style="list-style-type: none"><li>• Arrêt du ticagrelor 5 jours avant l'opération</li><li>• Envisager une substitution avec un inhibiteur de la GPIIb/IIIa à courte durée d'action, en commençant 3 jours avant l'opération</li><li>• Envisager une surveillance de la fonction plaquettaire (Multiplate<sup>®</sup> ou VerifyNow<sup>®</sup>)</li></ul>
Urgence (dans les 24 h)	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Attention:</b> l'inhibition plaquettaire est encore d'environ 50 à 60% 24 h après la dernière dose. Le ticagrelor se trouvant dans la circulation inhibe aussi les thrombocytes transfusés.</li><li>• Tout préparer pour l'éventualité d'hémorragies accrues</li></ul>
Pontage aorto-coronarien	<ul style="list-style-type: none"><li>• Arrêt d'administration 3 jours avant, sans substitution</li><li>• Surveiller la fonction plaquettaire (Multiplate<sup>®</sup> ou VerifyNow<sup>®</sup>)</li></ul>
<b>En postopératoire: reprise de la double antiagrégation plaquettaire (90 mg de ticagrelor) dans les 24 h.</b>	

## Traitement des hémorragies<sup>10,11,12,16</sup>

De manière générale, les traitements procoagulants doivent être administrés en fonction des besoins liés à l'hémorragie et non de façon préventive, à cause des risques thrombotiques si la fonction plaquettaire est normalisée.

- Les mesures habituelles de contrôle de l'hémostase et les algorithmes de prise en charge de l'hypovolémie se déroulent comme prévus par les routines de l'hôpital.
- Antifibrinolytiques: acide tranexamique (1–2 g, puis toutes les 6 h par voie i.v. ou orale ou en administration continue avec un débit de 1 mg/kg/h aussi longtemps que nécessaire) ou acide aminocaproïque (DC de 150 mg/kg, puis administration continue de 15 mg/kg/h).
- Desmopressine: Bien qu'elle ne réduise pas l'allongement du temps de saignement lié au ticagrelor,<sup>16</sup> la desmopressine peut antagoniser in vitro la baisse de l'agrégation due aux antiplaquettaires<sup>10</sup>. Son administration pourrait être indiquée en association aux autres mesures.
- Si, malgré les mesures ci-dessus, une transfusion de thrombocytes est nécessaire, il convient de noter que le ticagrelor inhibe aussi les thrombocytes transfusés. Donc les transfusions de thrombocytes sont très probablement moins efficaces que dans le cas d'un antagoniste irréversible.
- Les déficits en facteurs de coagulation spécifiques sont substitués de manière à optimiser la coagulation plasmatique (taux cibles: fibrinogène > 1,5 g/l, facteur de von Willebrand et F VIII > 60%, F XIII > 70%, etc.).
- L'administration de concentré de complexe prothrombinique (15–20 UI/kg) ou de facteur VIIa recombinant (rFVIIa 90 µg/kg) peut être envisagée comme mesure de sauvetage dans les cas extrêmes.

## Précautions<sup>16</sup>

### Risque hémorragique

Dans l'étude PLATO, les principaux critères d'exclusion incluaient une augmentation du risque de saignement, une thrombocytopenie cliniquement significative ou une anémie, un antécédent de saignement intracrânien, un saignement gastro-intestinal au cours des 6 derniers mois ou une chirurgie majeure au cours des 30 derniers jours. Les patients présentant un syndrome coronarien aigu, traités avec ticagrelor et AAS ont présenté une augmentation du risque de saignement majeur non consécutif à un PAC, ainsi que, de façon plus générale, des saignements requérant une attention médicale (mais pas de saignements fatals ou engageant le pronostic vital). Comme pour d'autres antiagrégants plaquettaires, l'utilisation de ticagrelor chez les patients ayant un risque hémorragique accru connu doit être évaluée au vu du rapport entre ces risques et les bénéfices en termes de prévention d'événements athérombotiques.

### Interactions

Le ticagrelor est essentiellement un substrat du cytochrome CYP3A4 (voir «Contre-indications») et un inhibiteur faible du CYP3A4. Il est aussi un substrat et un inhibiteur faible de la protéine de transport transmembranaire glycoprotéine P.

Les associations suivantes ne sont pas recommandées:

- Inducteurs du CYP3A4 (p.ex. rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et millepertuis)
- Substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (p.ex. cisapride ou alcaloïdes de l'ergot de seigle)
- Simvastatine ou lovastatine à des doses supérieures à 40 mg
- Inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (p.ex. vérapamil, quinidine, ciclosporine) une surveillance clinique/biologique appropriée est recommandée

### Dyspnée

Une dyspnée peut apparaître sous ticagrelor. Elle est généralement légère à modérée et disparaît souvent sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement. Dans le cas de symptômes persistants, la cause devrait être entièrement identifiée.

### Bradycardie

La prise de ticagrelor est associée pendant la phase aiguë du SCA à un risque accru de pauses ventriculaires >3 secondes, surtout chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque chronique. Il n'y a pas eu d'effets indésirables cliniques associés à ce trouble (incluant des syncopes ou l'implantation d'un stimulateur cardiaque).

Le ticagrelor doit toutefois être toujours utilisé avec précaution chez les patients ayant un syndrome de dysfonctionnement sinusal sans stimulateur cardiaque, un bloc AV du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré ou une syncope liée à une bradycardie.

### Contre-indications

- Saignement pathologique en cours
- Antécédent d'hémorragie intracrânienne
- Insuffisance hépatique modérée à sévère (Child-Pugh B ou C)
- Administration concomitante de ticagrelor avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (p.ex. kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir ou atazanavir)
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients

### Références

1. Chassot PG et al. (2010) Perioperative antiplatelet therapy. *Am Fam Physician* 82: 1484-9.
2. Eberli D et al. (2010) Urological surgery and antiplatelet drugs after cardiac and cerebrovascular accidents. *J Urol* 183: 2128-36.
3. Ferraris VA et al. (2012) 2012 Update to The Society of Thoracic Surgeons guideline on Use of Antiplatelet Drugs in Patients Having Cardiac and Noncardiac Operations. *Ann Thorac Surg* 94:1761-81
4. Gogarten W et al. (2010) Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 27:999-1015
5. Gurbel PA et al. (2009) Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 120:2577-2585
6. Hamm CW et al. (2011) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 32:2999-3054
7. Held C et al. (2011) 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* 57:672-684
8. Huang P et al. (2012) Recommendations for Management of Antiplatelet Therapy in Patients Undergoing Elective Noncardiac Surgery After Coronary Stent Implantation. *Crit Pathways in Cardiol* 11: 177-185
9. Korte W et al. (2011) Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *J Thromb Haemost* 105:743-9
10. Reiter RA et al. (2003) Desmopressin antagonizes the in vitro platelet dysfunction induced by GPIIb/IIIa inhibitors and aspirin. *Blood* 102:4594-9
11. Roberts I for the CRASH-2 collaborators (2011) The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 377(9771):1096-101
12. Spahn DR et al. (2013) Alternatives to blood transfusion. *Lancet* 381(9880):1855-1865
13. Steg G et al. (2012) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 33: 2569-2619
14. Storey RF et al. (2011) Earlier recovery of platelet function after discontinuation of treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in patients with high antiplatelet responses. *J Thromb Haemost* 9:1730-7
15. Wallentin L et al. (2009) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361:1045-1057
16. Information professionnelle de BRILIQUE™ (octobre 2012), <http://www.swissmedicinfo.ch>