

Place des antithrombotiques en chirurgie artérielle restauratrice en dehors des ischémies aiguës

Pr J. WATELET, Pr. H. LEVESQUE

Mise à jour 2008 Pr J. WATELET, Pr H. LEVESQUE, Dr J. MELKI

Mise à jour 2013 Dr M. MAUFUS, Pr G. PERNOD, Pr D. WAHL

Les antithrombotiques sont utilisés en chirurgie artérielle restauratrice pour la prévention des complications thrombotiques artérielles et veineuses, et pour la réduction de la morbimortalité cardio- et cérébro-vasculaire associée. Si tous les auteurs insistent sur l'importance des antiagrégants plaquettaires (AAP) pour diminuer la morbidité et la mortalité cardio et cérébro-vasculaire, il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur les modalités thérapeutiques en fonction de la nature du geste chirurgical effectué.

I - Problèmes posés

- 1) Quels antithrombotiques utiliser ?
- 2) Quelles indications ?
- 3) Comment gérer les traitements antithrombotiques en peri-opératoire ?

II - Références principales

A - Prévention de la morbidité et de la mortalité cardio ou cérébro-vasculaire

1. **Antithrombotic Trialists' Collaboration.** Collaborative meta-analysis of randomized trial of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
2. **CAPRIE Steering Committee.** A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996 ; 348 : 1329-1339.
3. **Eikelboom J.W., Hirst J., Frederick et al.** - Antiplatelet Drugs : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines American College of Chest Physicians. *Chest* 2012, 141: e89S – 119S
4. **Vandvik P.O., Michael Lincoff A., Gore J.M., et al.** - Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141: e637S–e668S
5. **ANSM 2012** : Bon usage des antiplaquettaires : Recommandations de bonne pratique. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e7a6fa9454e762c375beb2567332a903.pdf

- 6. Hankey C.G., Sudlow C.L., Dunbabin D.W.**- Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease ? a systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000 ; 31 : 1779-1784.
- 7. Tendera M., Aboyans V., ML Bartelink M.L., et al.** - ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* 2011 ; 32 : 2851–2906.
- 8. Smith S.C., Benjamin E.J., RO Bonow R.O., et al.** -AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update : A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011 ; 124 : 2458-2473.
- 9. Rooke T.W., Hirsch A.T., Misra S., et al.** -2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011 ;124 : 2020-2045.
- 10. Bucek R.A., Schnurer G., Ahmadi A., et al.** -The role of antithrombotic therapy on the patency of peripheral bypasses. *Vasa* 2000 ; 29 : 163 –167.
- 11. Tangelder M.J.D., Lawson J.A., Algra A., Eikelboom B.C.**- Systematic review of randomized controlled trials of aspirin and oral anticoagulants in the prevention of graft occlusion and ischemic events after infrainguinal bypass surgery. *J Vasc Surg* 1999 ; 30 : 701- 709.
- 12. Becquemin J.P.** -Effect of ticlopidine on the long term patency of saphenous vein bypass grafts in the legs. For the Etude de la Ticlopidine après pontage fémoro-poplitée and the Association Universitaire de Recherche en Chirurgie. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1726-1731.
- 13. Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group.** -Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study) :a randomized trial. *Lancet* 2000 ; 35 : 346-351.
- 14. Taylor D.W., Barnett H.J.M., Haynes R.B., et al.** -Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 2179-2184.
- 15. Belch J.F., Dormandy J., and the CASPAR Writing Committee.**- Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010 ; 52 : 825-833.
- 16. HAS.** -Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation) Avril 2006 [http :www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- 17. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents : recommendations of a french task force. Albaladejo P., Marret E., Pirriou V., Samama C.M.** *J Anaesth* 2006 ;97 :580-581.

18. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harris K.A., Fowkes F.G.R., on behalf of the TASC II Working Group. -Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007 ; 33 (S)1 : S1-75 III.

III - Recommandations en 2013

Le traitement antithrombotique a pour objectifs de prévenir les complications thrombotiques après reconstruction artérielle et surtout de réduire les risques de morbi-mortalité cardio- et cérébro-vasculaire.

1) Quels antithrombotiques utiliser ?

- **L'héparine non fractionnée (HNF)** utilisée en peri-opératoire (et peropératoire) (iv ou sc) est surveillée par le temps de céphaline activé (ou par l'héparinémie). Dans les situations d'intervention chirurgicale ou instrumentale, l'héparinothérapie IV est préférée aux HBPM du fait de sa plus grande maniabilité. Elle expose cependant à un risque 10 fois plus important de thrombopénie à l'héparine que les HBPM.
- **Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)** sont constituées de chaînes polysaccharidiques obtenues par fractionnement chimique ou enzymatique de l'HNF. La biodisponibilité de l'HBPM après administration sous-cutanée est proche de 100 %. L'activité plasmatique maximale est observée entre la 3e et la 4e heure. La demi-vie d'élimination est de 3 à 4 h, essentiellement par voie rénale sous forme active. La durée d'action est de 12 à 20 h après une injection sous-cutanée. Il existe une étroite corrélation entre la dose administrée et l'efficacité biologique (80 % des patients sont dans la zone thérapeutique sans adaptation de posologie) sauf pour les poids extrêmes (faible poids ou obésité).

Les recommandations de l'ANSM concernant l'utilisation des HBPM sont les suivantes :

-*Contre-indication* pour les HBPM en traitement curatif dans l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine selon Cockcroft <30 ml/min); dans ce cas l'HNF peut être utilisée. Cette mesure ne s'applique pas à la situation particulière de la dialyse qui est une indication octroyée à certaines spécialités.

-*La prescription d'HBPM* est déconseillée - en traitement préventif en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30ml/min).

-*Précautions d'emploi* pour les HBPM en traitement préventif et curatif :

- mise en garde sur le risque hémorragique inhérent à certaines situations à risque (sujet âgé, insuffisance rénale, non respect des modalités thérapeutiques conseillées, traitement prolongé),

- nécessité d'évaluer systématiquement la fonction rénale des patients âgés de plus de 75 ans à l'aide de la formule de Cockcroft avant d'instaurer un traitement par HBPM,

- Le consensus de l'AFSSAPS 2009 a restreint la surveillance plaquettaire lors des traitements par héparines mais elle reste indiquée dans les situations post-opératoires et en cas d'utilisation d'HNF.

- **Les antivitamines K**

Il est préférable d'utiliser les AVK à demi-vie longue Préviscan[®], ou Coumadine[®]. Chez les personnes âgées, la dose thérapeutique attendue à l'équilibre est inférieure à celle du sujet

jeune et conduit dans cette population, à une induction de traitement à demi-dose (siguret). La cible thérapeutique est exprimée en INR (objectif compris entre 2 et 3 dans la majorité des cas). Un INR plus faible peut être proposé dans certaines situations (risque hémorragique moindre), mais l'efficacité d'une telle posologie n'est pas démontrée en chirurgie vasculaire. L'association à l'aspirine augmente le risque hémorragique. Le risque hémorragique grave (décès, hémorragies à l'origine de séquelles ou nécessitant un geste chirurgical, une hospitalisation ou une transfusion) d'un traitement par AVK est globalement de 3 % / an. Les AVK ont été étudiés en prévention de l'occlusion des pontages sous-inguinaux, seuls ou en association avec un AAP.

- **Les nouveaux anticoagulants oraux**

Le dabigatran (anti-IIa), le rivaroxaban et l'apixaban (anti-Xa) sont utilisés dans la prévention de la MTEV après chirurgie prothétique du genou ou de la hanche. Le dabigatran, le rivaroxaban sont également utilisés à dose « curative » dans la prévention des accidents emboliques au cours de la fibrillation auriculaire non valvulaire. Le rivaroxaban est également indiqué dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, et prévention des récurrences de MTEV. Il n'existe aucune expérience de leur utilisation en chirurgie vasculaire.

T1 – Principaux antiagrégants					
DCI	Spécialité	Mode d'action	Forme et présentation	Posologie usuelle	Coût versus
Acide Acetyl salicylique (AAS)	Aspirine (cf. Vidal pour les	Inhibition de la cyclo-oxygénase : Diminution TxA2	Cp, Gel, Poudre : 75, 100, 160	75-300 mg	1
DiPyridamole + AAS	Asasantine LP®	Cf. AAS et DP	Cp : DP : 200 mg	DP : 400 mg AAS : 50 mg	5
Ticlopidine	Ticlid®	Inhibition irréversible du récepteur P2Y12	cp 250 mg	500 mg	15
Clopidogrel	Plavix®	Idem à ticlopidine	cp 75 mg	75 mg	20
Prasugrel	Efient®	Idem à ticlopidine	cp 10 mg	10 mg	30
Ticagrelor	Brilique®	Inhibiteur direct et réversible du récepteur P2Y12	cp 90 mg	180 mg	40

- **Les AAP**

Ces traitements ont pour objectif d'inhiber les fonctions plaquettaires et de réduire le risque de thrombose artérielle, des lésions symptomatiques mais aussi de l'ensemble des territoires qui sont le siège de lésions d'athérome.

Le Clopidogrel peut être proposé en prévention primaire ou secondaire de l'athérothrombose cardiaque ou encéphalique chez les patients qui ont une AOMI documentée. En prévention secondaire, les inhibiteurs des fonctions plaquettaires (aspirine, clopidogrel) réduisent globalement le risque d'accident vasculaire cérébral de 20 à 30 %, et de décès de cause vasculaire de 15 à 22 %.

Un traitement au long cours par AAP est recommandé chez les patients ayant une AOMI ou une insuffisance coronarienne ou cérébro-vasculaire symptomatique (1A), mais aussi asymptomatique. Selon les recommandations HAS 2012, l'aspirine (75-325 mg/j) au long cours est recommandée en première intention (grade A). En cas d'intolérance à l'aspirine, le clopidogrel (75 mg/j) est recommandé.

- **Prévention des complications thrombotiques focales**

- *Principes généraux*

Le traitement AAP est débuté avant tout pontage sous-inguinal, prothétique ou veineux, permettant d'améliorer la perméabilité des pontages. L'efficacité de l'aspirine sur la perméabilité des pontages est meilleure en cas de pontage prothétique que veineux (Cochrane)

Dans les autres cas, le traitement AAP est débuté deux à trois jours après l'intervention pour minimiser le risque d'hématome.

Une héparinothérapie est recommandée pendant toute la durée du clampage pour toute reconstruction artérielle majeure (1A).

- *Pontages sous-inguinaux :*

- Pontages veineux**

La thrombogénicité du pontage veineux est maximale au décours de l'opération en raison de l'avulsion endothéliale secondaire au prélèvement, justifiant le traitement par aspirine. La perméabilité ultérieure dépend du développement de sténoses sur le conduit ou ses anastomoses et à un degré moindre de dégradations du réseau d'amont ou d'aval. Chez ces patients, un traitement AAP au long cours est préconisé (prescription hors AMM) du fait du risque cardio-vasculaire élevé, mais aussi en raison de son efficacité dans la prévention de l'occlusion des pontages (A). L'hyperplasie myointimale responsable du développement des sténoses du greffon et/ou des anastomoses est peu ou pas influencée par le traitement AAP. Le traitement AVK n'est pas justifié en routine chez les patients porteurs de pontages veineux poplités ou jambiers (2A), la faible amélioration de la perméabilité à long terme ne compensant pas l'augmentation majeure du risque hémorragique. L'association d'AVK (INR cible 2 à 3) et d'aspirine à faible dose est suggérée (2B) pour les pontages sous-inguinaux à haut risque d'occlusion et d'amputation, considérant que dans cette situation il est licite d'accepter un risque hémorragique plus élevé. Cette prescription doit être restreinte, nécessitant une réévaluation annuelle du rapport bénéfice/risque.

- Pontages prothétiques**

Les occlusions des pontages prothétiques sont avant tout secondaires à la thrombogénicité du matériel source d'adhésion plaquettaire persistante et plus rarement au développement de sténose anastomotique. L'aspirine est recommandée pour les pontages prothétiques

sous-inguinaux (1A). L'association aspirine-AVK n'est pas proposée. La double antiagrégation aspirine-clopidogrel est suggérée pour une durée de 1 an par la 9^{ème} conférence de consensus de l'ACCP en 2012, ainsi que par l'ESC 2011 en cas de pontage sous-gonal.

- Chirurgie sus-inguinale, artères viscérales et rénales et troncs supra-aortiques proximaux

Le risque d'occlusion artérielle est faible dans les restaurations de vaisseaux de calibre supérieur à 6mm et à débit élevé. Le traitement AAP est indiqué pendant le 1er mois. Au delà, la poursuite du traitement est justifié par la réduction du risque d'évènement cardio- et neurovasculaire lié au caractère diffus de la maladie athéromateuse.

- Chirurgie de la bifurcation carotidienne

Le traitement AAP (aspirine 75 à 160mg) débuté au mieux avant l'intervention doit être poursuivi indéfiniment pour prévenir le risque d'évènement neurologique ultérieur (1C+). La survenue d'une resténose ne paraît pas influencée par le traitement AAP.

- Chirurgie endoluminale

Le consensus TASK II étend à la chirurgie endoluminale l'utilisation d'un AAP proposée en cas de chirurgie de revascularisation. Quel que soit le site de l'angioplastie, la procédure doit être encadrée par le traitement AAP débuté en pré-opératoire. L'héparine injectée au cours de la procédure peut être relayée :

- soit par le seul traitement AAP en cas de dilatation simple, non compliquée, sur des vaisseaux de diamètre supérieur à 6 mm et à débit élevé,
- soit prolongée à la seringue électrique ou relayée par une HBPM pendant 12 à 24 heures. La poursuite de l'héparine (ou HBPM) au delà de ce délai pourrait être justifiée par un risque thrombotique majeur persistant.

- Cas particulier de la dilatation carotidienne et des troncs supra-aortiques

En l'absence de preuves scientifiques, il existe néanmoins un consensus pour débiter le traitement AAP au moins 48h avant l'intervention, associant clopidogrel (1cp/J) et aspirine 75 ou 160mg. Ce traitement est prolongé pendant au minimum 1 mois, puis relayé par un seul AAP. Si le clopidogrel n'a pas été prescrit 48h avant la procédure, il peut être alors prescrit à dose double ou triple la veille de la procédure (par analogie à la dilatation coronaire).

Dans tous les cas la prescription d'antithrombotiques doit faire l'objet d'une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque hémorragique.

- **Particularité du patient avec endoprothèse coronaire**

La gestion du traitement AAP chez le coronarien ayant bénéficié de la mise en place d'une endoprothèse (EC) tient compte du risque thrombotique de la pathologie et du risque hémorragique lié à la poursuite de la thérapeutique.

L'HAS en 2012 vient de publier des recommandations selon le type de procédure envisagée. Le risque thrombotique et l'indication de traitement AAP sont définis dans les tableaux ci-dessous :

1. Évaluer le risque thrombotique

	Risque majeur	Risque moindre [#]
Pose d'un stent nu*	< 6 semaines	> 6 semaines
Pose d'un stent actif*	moins de 6 à 12 mois	au-delà de 6 à 12 mois
Syndrome coronarien aigu (SCA) : STEMI ou NSTEMI	< 6 semaines	de 6 semaines à 1 an

* Le risque de thrombose est maximal dans les suites de la pose du stent.

[#] Le coronarien simple (sans dilatation, sans stent) est considéré comme étant à risque moindre.

- **Le risque thrombotique majeur** nécessite une bithérapie par AAP : Acide acétylsalicylique (AAS) : 75 mg/j + thiénoxyridine (clopidogrel ou prasugrel ou ticagrelor) durant au moins 6 semaines pour les stents nus et 6 à 12 mois pour les stents actifs, puis à adapter au cas par cas.
- **Le risque thrombotique moindre** nécessite en principe une monothérapie par AAP à vie.

Traitement AAP recommandé chez le coronarien

	Type de traitement	Durée
Coronaropathie	monothérapie : AAS ou clopidogrel	Indéfiniment
SCA	AAS + clopidogrel	≥ 12 mois puis au cas par cas : poursuite ou monothérapie par AAS
SCA dilaté	AAS + prasugrel ou AAS + clopidogrel	≥ 12 mois puis au cas par cas : poursuite ou monothérapie par AAS
Stent actif (hors SCA)	AAS + clopidogrel	≥ 6 à 12 mois puis au cas par cas : poursuite ou monothérapie par AAS
Stent nu (hors SCA)	AAS + clopidogrel	6 semaines puis au cas par cas : poursuite ou monothérapie par AAS

Lorsqu'une autre intervention chirurgicale est envisagée, le maintien ou non d'un traitement AAP double doit tenir compte du délai écoulé depuis la pose de l'EC, du type de celle-ci et du type d'intervention envisagée :

- une intervention à risque hémorragique faible (type chirurgie carotidienne) peut être envisagée le cas échéant sous double AAP, au prix d'une surveillance postopératoire renforcée du site opératoire.

- dans la majorité des cas, et notamment pour une intervention à risque moyen ou élevé (type chirurgie aortique), l'arrêt des thiénoxyridines pour une courte durée et la poursuite de l'aspirine à faible dose s'imposent. Le délai est défini dans le tableau ci-dessous :

Modalités d'interruption des AAP si l'arrêt est nécessaire

Traitement en cours	Arrêt envisagé	Délai entre l'arrêt et le geste
AAS	AAS	3 jours (si risque thrombotique majeur) à 5 jours.
Clopidogrel	Clopidogrel	5 jours
AAS + clopidogrel	Clopidogrel	5 jours
AAS + prasugrel	Prasugrel	7 jours
AAS + ticagrelor	Ticagrelor	5 jours

impose l'arrêt du clopidogrel (5 jours avant). Le clopidogrel sera repris le plus tôt possible après l'opération compte tenu de son délai d'action (3 jours).

- l'arrêt complet du traitement AAP ne doit être envisagé que pour les interventions à risque hémorragique majeur qui ne peuvent être décalées dans le temps. Le patient doit être averti dans ce cas du risque élevé de thrombose de l'EC.

- dans tous les cas, la reprise du traitement AAP répond à des modalités précises (dose de charge...)

3) Comment gérer le traitement antithrombotique en péri-opératoire?

La gestion diffère selon que le risque thrombotique à l'arrêt du traitement est majeur ou moyen.

- **Patient sous AVK**

La HAS en 2008 a publié des recommandations pour la prise en charge des situations à risque hémorragique chez des patients traités par AVK.

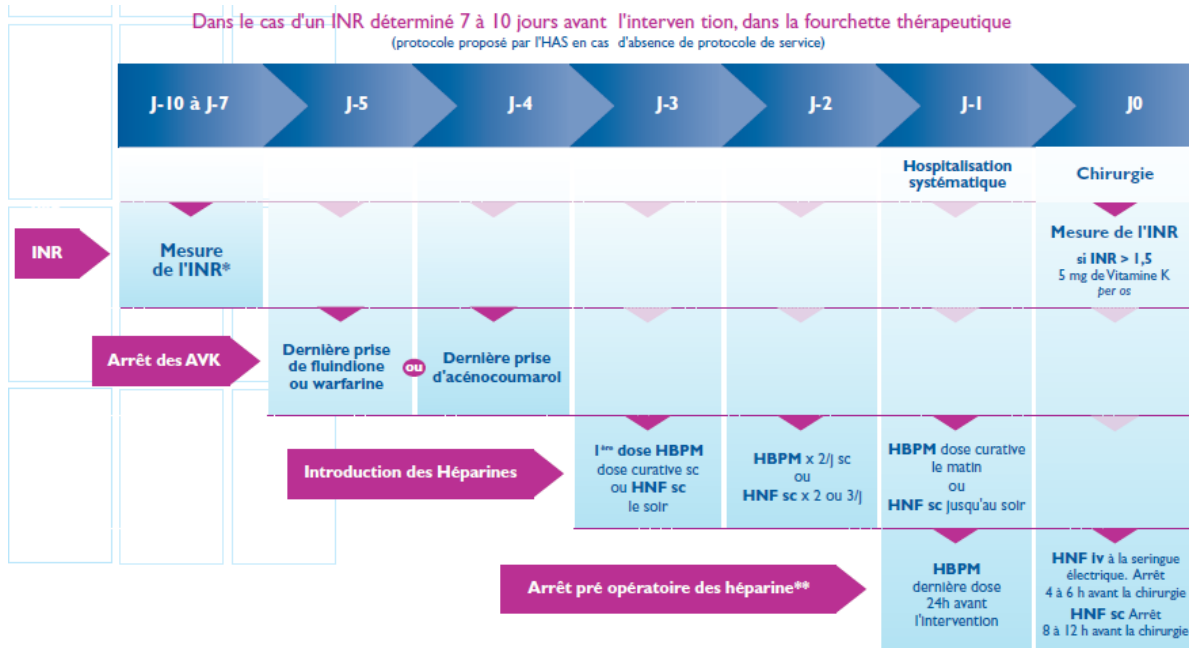
Le risque thrombo-embolique est majeur en cas de :

- prothèses mécaniques valvulaires (toutes les prothèses mitrales et toutes les prothèses aortiques de première génération), valves aortiques de seconde génération s'il existe un facteur de risque embolique associé,

- fibrillation auriculaire : les patients à haut risque thrombo-embolique, défini par un antécédent d'accident ischémique cérébral, transitoire ou permanent, ou d'embolie systémique, ou associée à d'autres facteurs de risques thromboemboliques (valvulopathie).

- Maladie thrombo-embolique veineuse : (thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire datant de moins de 3 mois, ou une maladie thrombo-embolique récidivante idiopathique (nombre d'épisodes ≥ 2 , au moins un accident sans facteur déclenchant)

Dans ces cas, le relais des AVK est indispensable et devra se faire en utilisant une HBPM ou HNF. Dans les autres cas, l'arrêt l'anticoagulation par AVK sans relai peut être envisagé. Dans tous les cas, si un relais doit être proposé, celui-ci pourra se faire selon les modalités ci-dessous :



- l'utilisation des HBPM est privilégiée, sous réserve d'une utilisation à dose curative en deux injections par jour, arrêt des AVK **3 à 5 jours avant l'intervention, en fonction de la molécule utilisée**,
- début le lendemain de l'arrêt des AVK, de l'héparine à dose anticoagulante (contrôle par héparinémie et/ou par TCA),
- l'INR est contrôlé le matin de de l'intervention,
- en postopératoire, la reprise de l'héparine en curatif est réalisé dans les 6 à 72h en fonction du risque hémorragique. Dans l'intervalle, une HBPM à visée préventive de la MTEV doit être administrée,
- reprise des AVK dès que possible et arrêt de l'héparine dès que 2 INR à 24h d'intervalle sont dans la fourchette thérapeutique.

• Patient sous AAP

En ce qui concerne les patients coronariens, le risque thrombotique est défini ci-dessus

Dans les autre situations :

Le risque thrombotique est moyen dans les situations suivantes :

- la prévention secondaire de l'IDM ou de l'AOMI,
- la prévention secondaire de l'AVC chez un patient sans cardiopathie emboligène,
- la FA chez un sujet de moins de 65 ans sans facteur de risque thrombo-embolique et sans cardiopathie emboligène.

Le relais du traitement antithrombotique est généralement justifié.

- Le risque thrombotique est mineur dans la situation suivante :

- prévention primaire par AAP du risque de décès et d'IDM chez le sujet de plus de 50 ans ayant au moins un facteur de risque vasculaire.

Un arrêt du traitement peut être envisagé.

• Quel relais ?

Il n'existe pas de relais validé pour les AAP.

Les HBPM sont utilisés en prévention de la thrombose veineuse, mais ne peuvent constituer une réelle alternative. Les modalités de gestion du traitement AAP sont les mêmes que décrites plus haut.

