



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année 2014

Thèse N°78

La gestion périopératoire des antiplaquettaires à propos de 60 cas.

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23 / 07 /2014

PAR

Mr Yassin ZEMRANI

Né le 17 octobre 1987 à Ouled Teima

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Antiplaquettaire – gestion périopératoire – risque hémorragique – risque thrombotique – acide acétylsalicylique – Clopidogrel.

JURY

M.	D. TOUITI Professeur d'urologie.	PRESIDENT
M.	J. ALAOUI SALIM Professeur agrégé d'anesthésie et réanimation.	RAPPORTEUR
M.	M. ALAOUI Professeur agrégé de chirurgie vasculaire.	} JUGES
M.	A. ACHOUR Professeur agrégé de chirurgie générale.	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



رب اوزعني ان اشكر نعمتك التي
انعمت علي وعلى والدي
وان اعمل صالحا ترضاه
وادخلني برحمتك في
عبادك الصالحين.

صدق الله العظيم



Serment d'hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

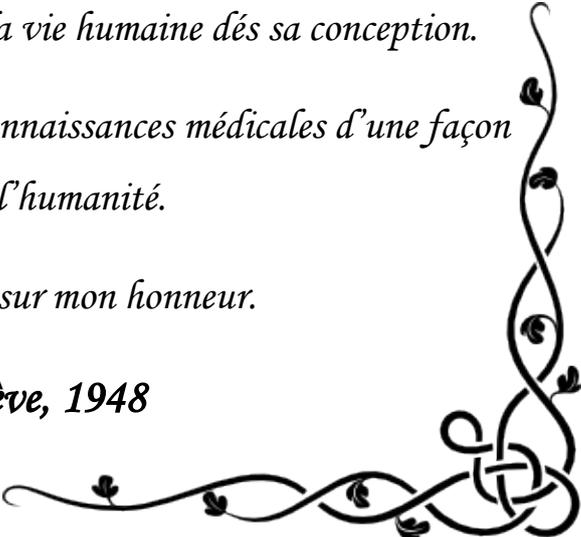
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen honoraire : Pr MEHADJI Badie Azzaman

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice Doyen : Pr Ag Mohamed AMINE

Secrétaire Général : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs d'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie générale
ABOUSSAD Abdelmounaim	Pédiatrie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie clinique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo- faciale
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
ALAOUI YAZIDI Abdelhaq (Doyen)	Pneumo- phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BELAABIDIA Badia	Anatomie- pathologique	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie

BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	SARF Ismail	Urologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuropharmacologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	EL KARIMI Saloua	Cardiologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ADERDOUR Lahcen	Oto-rhino-laryngologie	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie-Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAHA ALI Tarik	Ophthalmologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	NOURI Hassan	Oto-rhino- laryngologie
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie-chimie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
DAHAMI Zakaria	Urologie	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	QAMOUISS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SORAA Nabila	Microbiologie- virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ADALI Imane	Psychiatrie	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ADALI Nawal	Neurologie	FADILI Wafaa	Néphrologie
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ALJ Soumaya	Radiologie	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
BASRAOUI Dounia	Radiologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et chirurgie maxillo- faciale
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie- orthopédie	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie- orthopédie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo-phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOUS Aicha	Pédiatrie	OUEIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto-rhino-laryngologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERHANE Hind	Pneumo-phtisiologie
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie cardiovasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		



DEDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut.....
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect, la reconnaissance.
Aussi, c'est tout simplement que :*



Je dédie cette thèse à ...

A Allah

*Créateur de la terre et des cieux, Tu as voulu
et Tu as permis que ce jour arrive. Par Ta miséricorde,
Ta bonté et Ta grâce Tu m'as assisté tout au long de ma vie.
Je te prie d'accepter ce modeste travail en témoignage
de ma reconnaissance et de ma foi.*

A MON TRÈS CHER PÈRE

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et
ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et
mon bien être. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire,
l'ami et le conseiller. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au
cours de ce long parcours. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être
digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu
m'as inculqué. Que Dieu, tout puissant, te garde, te procure santé,
bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon
chemin...*

A MON ADORABLE MÈRE

*Aucune parole ne peut être dite à sa juste valeur pour exprimer mon
amour et mon attachement à toi. Tu as toujours été mon exemple car tout
au long de votre vie, je n'ai vu que droiture, humanisme, sérieux et bonté.
Tu m'as toujours donné de ton temps, de ton énergie, de la liberté, de ton
cœur et de ton amour. En ce jour j'espère réaliser chère mère et douce
créature un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire
ne pourrait égaler ce que tu m'as donné et fait pour moi. Puisse Dieu,
tout puissant, te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et te
procurer longue vie afin que je puisse te combler à mon tour...*

***A MON TRÈS CHÈRE FRÈRE AHMED
ET MA TRÈS CHÈRE SŒUR KHADIJA***

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, et avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler. Merci pour votre présence toujours à mes côtés.

A MA CHÈRE GRAND-MÈRE MATERNELLE

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous. Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.

***A LA MÉMOIRE DE MES GRAND-PARENTS PATERNELLE
ET MON GRAND-PÈRE MATERNELLE***

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout mon respect. Puisse vos âmes reposer en paix. Que Dieu, le tout puissant vous accorde sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son paradis.

A MES COUSINS WAHIB ET YOUSSEF

***A MES TRÈS CHÈRES ONCLES ET LEURS TRÈS
CHALEUREUSES FAMILLES***

***ET A MES TRÈS CHÈRES TANTES ET LEURS TRÈS
CHALEUREUSES FAMILLES***

Permettez-moi de vous témoigner tout le respect que vous méritez ainsi que ma profonde affection. Merci pour votre soutien durant les moments difficiles. Puisse ce travail être le témoignage de mes sentiments sincères. Je vous souhaite le bonheur et la santé.

A TOUTE LA FAMILLE ZEMRANI

A TOUTE LA FAMILLE SALEH ET RADOUA

Merci pour votre amour et encouragement

A MES CHÈRES AMIS ET FRÈRES

*ABDELHADI ELMESSOUDI, BADR EL BAZ,
MOHAMED MAKOUDI, ABDELJALIL HARRATI,
RACHID IKHLEK, YOUNES LABYAD, FARID ZAHROU, YAZID
RABHI, ZARIK AYMANE, KHALID BILLA, ABDELLAH OUBELLA,
SLIMANE ELMACHKOURI, MOURAD ELBOUAZZAOUI, ZAKARIA
AZIZ, JAMAL DRISSI, NABIL ALBAB, KHALID SAHL,*

*Vous êtes pour moi plus que des amis ! Je ne saurais trouver une
expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de
fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de
notre amitié que j'espère durera toute la vie.*

A MES TRÈS CHÈRES AMIS (ES) :

*MOHAMED ANAS, KHALID, YASSINE, ILYAS, MOHAMED, NABIL,
REDOUANE, ZAKARIA, ABDELLATIF, ABDELILAH, JAMAL,
MOHAMED AMINE, RACHID, RABII, ARSENE, ABDELAZIZ, FAHD,
NAJIB, ABDELMAJID, AHMED, SOUFIANE, HASSAN, MBAREK,
MOURAD, MEHDI, HAIDAR, SALAH, OTHMANE, HICHAM, SAID,
TAOUFIQ, ABDELHAKIM, HAJAR, IMANE, SOUKAINA, F.Z,
HANANE, ABIR, HOUDA, HOUYAME.*

*Nous avons partagés tellement de moments ensemble, Je ne saurais trouver une
expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que
je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié que j'espère
durera toute la vie*

A TOUS MES COLLEGUES

A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

A ceux et celles qui ont un jour contribué à notre éducation, à ceux que j'aurais involontairement omis de citer, ce n'est qu'un oubli. Merci d'accepter mes excuses et ce modeste travail que je vous dédie avec toute mon affection.

A MES ENSEIGNANTS DE PRIMAIRE, DE COLLEGE, DE LYCEE ET DE LA FACULTÉ DE MEDECINE DE MARRAKECH

Je tiens à vous remercier pour tous les efforts que vous avez faits. Grace à vous que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisé. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle.

A TOUS CEUX QUE J'AI OMIS INVOLONTAIREMENT DE CITER



REMERCIEMENTS

*À notre maître et président de thèse, Pr. D. TOUITI
Professeur d'urologie, Hôpital militaire Avicenne de Marrakech,*

Vous nous faites un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Vos qualités professionnelles ainsi que votre bienveillance et votre simplicité nous servent d'exemple. Veuillez accepter dans ce travail l'expression du grand respect que nous vous témoignons.

*À notre maître et rapporteur de thèse, Pr. J. ALAOUI SALIM,
Professeur en anesthésie réanimation, Hôpital militaire Avicenne de
Marrakech,*

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail. Nous sommes très touchés par votre disponibilité et par le réconfort que vous nous avez apporté lors de notre passage au service ainsi que lors de l'élaboration de ce travail. Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profonde gratitude.

*À notre maître et juge, Pr. H. QACIF
Professeur en médecine interne, Hôpital militaire Avicenne de
Marrakech,*

Votre présence au sein de notre jury constitue pour nous un honneur. Au cours de nos études, votre professionnalisme ainsi que votre gentillesse nous ont grandement impressionnés. Qu'il nous soit permis de vous présenter, par ce travail, le témoignage de notre respect.

*À notre maître et juge, Pr. M. ALAOUI,
Professeur en chirurgie vasculaire, Hôpital militaire Avicenne de
Marrakech,*

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines. Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.

*À notre maître et juge, Pr. A. ACHOUR
Professeur en chirurgie générale, Hôpital militaire Avicenne de
Marrakech,*

*Aucune expression ne saurait témoigner de notre gratitude et de la profonde
estime que nous portons à votre personne. Veuillez accepter, Professeur,
l'expression de nos remerciements les plus distingués.*

*À notre maître, Pr. A. BELHAJ
Professeur assistant en anesthésie réanimation, HMA*

*Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez immédiatement porté au sujet,
votre présence et votre disponibilité m'ont été précieuses, toute notre gratitude
pour votre participation active à la réalisation de ce travail.*

*À notre maître, Pr. ELAISSAOUI
Professeur assistant en anesthésie réanimation, HMA*

*Tu as eu une charge de travail très importante pour m'aider dans ma thèse, et
tu as toujours répondu présent lorsque j'en faisais la demande. Tes réflexions et
tes commentaires précieux nous ont beaucoup aidés pour avancer. Merci
infiniment.*

*A tout le personnel du service d'anesthésiologie et tout le personnel de
l'hôpital militaire Avicenne,
A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce
travail.*

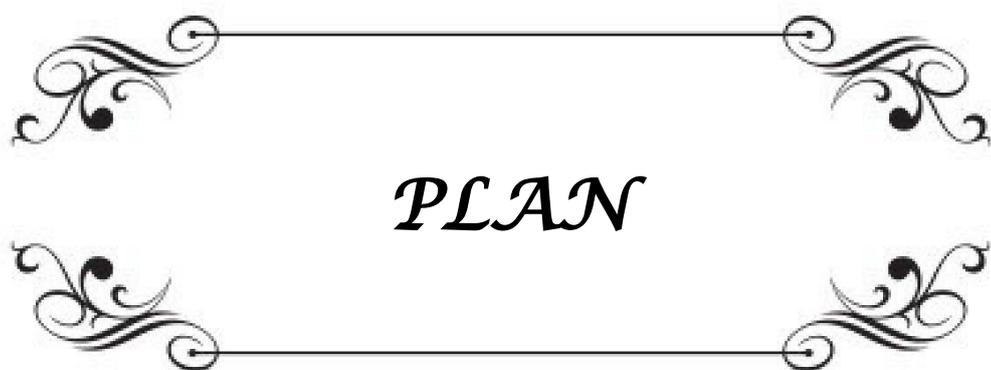


ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

AAS	: acide acétylsalicylique
ACCP	: American college of chest physicians
ADP	: Adénosine diphosphate
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIT	: Accident ischémique transitoire
ALR	: Anesthésie locorégionale
ANSM	: Agence nationale de sécurité médicamenteuse
AOMI	: artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AP	: Antiplaquettaire
AVC	: Accident vasculaire cérébral
AVCI	: Accident vasculaire cérébral ischémique
AVK	: anti-vitamine K
cAMP	: AMP cyclique
CH	: Chirurgie
CLP	: Clopidogrel
COX	: cyclo-oxygénase
ECG	: Electrocardiogramme
F	: Fibrinogène
FFC	: Fédération française de cardiologie
FOP	: Foramen ovale perméable
FW	: Facteur de Von Willebrand
GP	: Glycoprotéine
HBPM	: héparine de bas poids moléculaire
HAS	: Haute autorité de la santé
HTA	: Hypertension artérielle
IC	: infarctus cérébral
IDM	: Infarctus du myocarde
MI	: Membre inférieur
NFS	: Numération formule sanguine
NSTEMI	: Sans sus-décalage du segment ST
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
PCI	: percutaneous coronary intervention
PFC	: Plasma frais congelé
Plaq*	: Plaquette activée
RCV	: Risque cardio-vasculaire
RTUP	: Résection transurétrale de la prostate

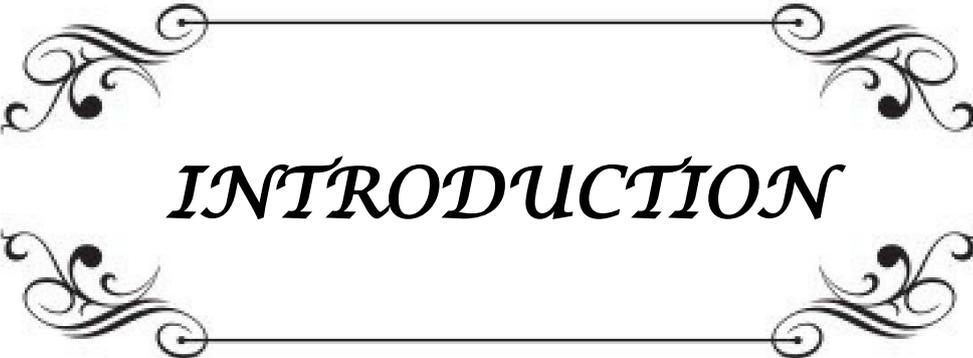
SAPL : Syndrome des antiphospholipides
SCA : syndrome coronarien aigue
SCC : société canadienne de cardiologie
SFAR : Société française d'anesthésie et réanimation
SFC : Société française de cardiologie
SFED : Société française d'endoscopie digestive
STEMI : Sus-décalage du segment ST
TCA : temps de céphaline activé
TCL : Ticlopidine
TP : taux de prothrombine
TSAO : Tronc supra-aortique
TXA : Thromboxane A2



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	3
I. Type et durée d'étude	4
II. Critères d'inclusion	4
III. Critères d'exclusion	4
IV. Recueil des données	4
V. Analyse des données	6
VI. Méthodes de recherche	7
RESULTATS	8
I.EPIDEMIOLOGIE	9
1.L'âge	9
2.Le sexe	9
3.Les antécédents	10
4.Type d'intervention	11
II.TRAITEMENT ANTIPLAQUETTAIRE	12
1.Indication du traitement	12
2.Type de traitements antiplaquettaires	13
III.Risque thrombotique du patient	13
IV.Risque hémorragique de l'intervention	14
V.Type d'anesthésie	16
VI.Examens paracliniques	16
1.Numeration Formule Sanguine (NFS)	16
2.Tests d'hémostase	18
3.Electrocardiogramme	19
VII.Modalité de La gestion péri-opératoire des antiplaquettaires	20
1.Poursuite où arrêt péri-opératoire des antiplaquettaires	20
2.Durée d'arrêt avant l'intervention	25
3.La substitution des AP	25
4.Les complications hémorragiques	25
5.Les complications thrombotiques	26
6.Délai de la reprise des antiplaquettaires en post-opératoire	26
DISCUSSION	27
I.Indication des antiplaquettaires	28
1.Prévention primaire	28
2.Prévention secondaire	30
II.Risque thrombotique	37
III.Risque hémorragique	41
1.Risque hémorragique chirurgicale	41
2.Risque hémorragique anesthésique	45
IV. La Gestion péri-opératoire des AP	46
1.Balance de risque	48

2.Chirurgie indiquant l'arrêt de tout AP.....	50
3.Les Chirurgie possible sous acide acétylsalicylique.....	53
4.Chirurgie possible sous bithérapie.....	55
5.Reprise des AP.....	56
V.Complications.....	57
1.Complications hémorragiques.....	57
2.Complications thrombotiques.....	59
COCNLUSION	61
ANNEXES	63
RESUMES	87
BIBLIOGRAPHIE	91



INTRODUCTION

Dans notre pays, Les médecins anesthésistes sont de plus en plus confrontés à des patients traités au long cours par des antiplaquettaires (AP) qui représentent un des piliers de la prévention et du traitement des complications des maladies athérotrombotiques. Ceci s'explique par l'efficacité prouvée des AP dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires à savoir les coronaropathies, les accidents vasculaires cérébraux, les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs, et aussi par le fait que les patients âgés adressés en milieu chirurgical sont de plus en plus nombreux.

Le point à déterminer est de gérer ces traitements en périopératoire dans le cadre d'une stratégie de prévention du dommage myocardique et cérébral périopératoire. On est en effet confronté, chez ces patients, d'une part à un risque de majorer le saignement et les hématomes postopératoire en poursuivant les AP jusqu'à l'intervention, d'autre part à un risque de ne pas assurer la prévention artérielle, surtout coronaire et cérébrale.

La consultation pré-anesthésique joue un rôle primordial dans l'établissement du protocole de la gestion des AP où le médecin anesthésiste traite le dossier médical du patient et le type de l'intervention chirurgicale prévu afin d'établir le risque thrombotique et hémorragique pour chaque patient, et de proposer un protocole de gestion des AP en concertation avec le chirurgien et le médecin prescripteur des AP. La visite pré-anesthésique constitue l'étape finale de la gestion des AP où l'anesthésiste vérifie l'exécution du protocole et prend la décision de réaliser ou de reporter l'intervention chirurgicale.

Notre étude consiste à analyser le protocole de la gestion périopératoire des antiplaquettaires au service d'anesthésiologie de l'hôpital militaire Avicenne de MARRAKECH, et le comparer aux données des différentes sociétés savantes d'anesthésiologie avec une revue de la littérature.



*MATERIEL
ET
METHODES*

I. Type et durée d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique sur une période d'un an, allant du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2012 portant sur un échantillon de 60 dossiers de patients sous antiplaquettaires ayant subi une intervention chirurgicale au sein des différents services de chirurgie de l'hôpital militaire AVICENNE de Marrakech.

II. Critères d'inclusion

Sont inclus tous les patients sous antiplaquettaire ayant subi une intervention chirurgicale programmée.

III. Critères d'exclusion

Sont exclus tous les patients dont les dossiers médicaux n'étaient pas exploitables, ainsi que les interventions chirurgicales urgentes et les gestes endoscopiques.

IV. Recueil des données

Les dossiers cliniques des patients ont été extraits des archives des différents services de chirurgies puis exploités grâce à une fiche préétablie (annexe I) comprenant les données suivantes :

- ✓ L'épidémiologie : l'âge du patient et le sexe.
- ✓ Les antécédents médicaux : l'analyse des antécédents médicaux était limité à ceux en rapport avec notre étude concernant les indications des antiplaquettaires, les pathologies athéromateuses, les pathologies métabolique et cardiovasculaire associée. Les autres antécédents n'ayant pas d'impact sur la prise en charge périopératoire ont été éliminés.

- ✓ Les antécédents chirurgicaux : l'analyse était limitée aux interventions de chirurgie cardiovasculaire, les autres antécédents ont été recueillis et non analysé car il n'avait pas d'impact sur la prise en charge périopératoire des antiplaquettaires de nos patients.
- ✓ Les types d'intervention chirurgicale.
- ✓ Le traitement antiplaquettaire : les indications des traitements et les types de traitements.
- ✓ Risque thrombotique du patient : lié à une éventuelle modification du traitement par AP. ce risque était établie suivant la classification de risque thrombotique de la haute autorité de la santé (HAS) et la société française d'anesthésie et réanimation (SFAR) qui se défini de la manière suivante [1] :
 - ✓ **Risque thrombotique important :**
 - Syndromes coronariens aigus datant de moins d'un mois.
 - L'implantation d'une endoprothèse coronaire passive datant de moins d'un mois.
 - L'implantation d'une endoprothèse coronaire active « thérapeutique » datant de moins de deux mois pour les stents au Sirolimus et de moins de 6 mois pour les stents au Paclitaxel.
 - L'implantation d'une endoprothèse coronaire couverte datant de moins de un an.
 - La radiothérapie endocoronaire datant de moins de un an.
 - ✓ **Risque thrombotique moyen :**
 - Syndromes coronariens aigus datant de plus d'un mois et angor stable.
 - Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde ou de l'artérite.
 - 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 thromboembolique et sans cardiopathie emboligène.

- ✓ **Risque thrombotique léger :**
 - Il s'agit essentiellement de la prévention primaire par AP du risque de décès et d'infarctus du myocarde chez le sujet de plus 50 ans ayant au moins un facteur de risque vasculaire.

D'autres facteurs surajoutés peuvent transformer un risque de base moindre en risque majeur : facteurs liés au terrain, Facteurs liés à la procédure et Facteurs pharmacogénétiques.
- ✓ Le risque hémorragique : lié à l'intervention envisagée et sa faisabilité sous AP.
- ✓ Le type d'anesthésie.
- ✓ Les examens paracliniques : comprenant la numération formule sanguine (NFS) avec le taux des plaquettes, les tests d'hémostase (TP,TCA) et l'électrocardiogramme (ECG). Ce bilan a été demandé lors de la consultation pré-anesthésique.
- ✓ Les modalités de la gestion périopératoire des antiplaquettaires :
 - La poursuite ou l'arrêt des AP en analysant les différentes situations en fonction de l'indication du traitement AP et des risques hémorragique et thrombotique.
 - La durée de l'arrêt des AP en calculant la durée entre l'arrêt des AP et l'intervention chirurgicale.
 - la substitution des AP.
 - les complications hémorragiques comprenant les hémorragies massives et les chocs hémorragiques en peropératoire et en postopératoire.
 - les complications thrombotiques qui se manifestent surtout par l'ischémie myocardique qu'on a dépistée en demandant un dosage répété de la troponine et un ECG en postopératoire.

V. Analyse des données :

L'analyse des données a été faite à l'aide du Microsoft Excel 2013.

VI. Méthodes de recherche :

Nous avons effectué une recherche sur les articles traitant la gestion périopératoire des antiplaquettaires, sur MEDLINE, PUBMED et Science direct en utilisant les mots clés suivants :

- ✓ Antiplaquettaire
- ✓ Gestion périopératoire
- ✓ Risque hémorragique
- ✓ Risque thrombotique
- ✓ Acide acétylsalicylique
- ✓ Clopidogrel



RESULTATS

I. Epidémiologie :

1. Age :

La moyenne d'âge des patients était de $64,4 \pm 5,5$ ans, avec des extrêmes de 51 ans à 84 ans.

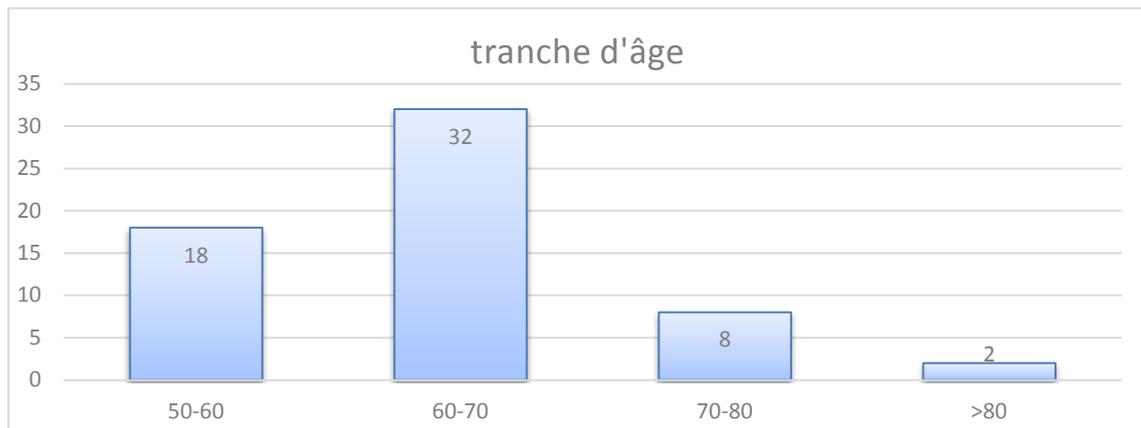


Figure 1 : diagramme montrant la répartition en tranches d'âge des patients.

2. Sexe :

Dans notre série, 43 (71.6%) patients étaient de sexe masculin et 17 (28.4%) de sexe féminin, soit un sex-ratio de 2,5.

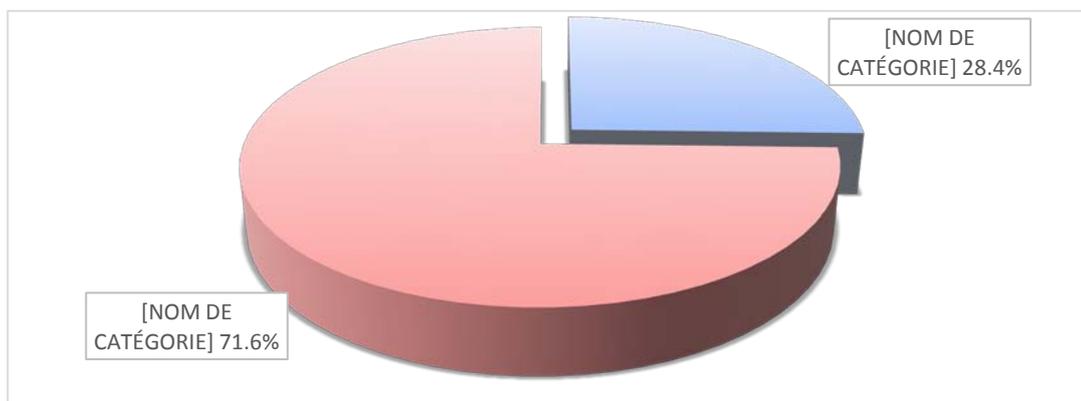


Figure 2 : diagramme montrant la proportion de chacun des deux sexes

parmi les patients dans notre série.

3. Les antécédents :

3-1 Antécédents médicaux :

les patients inclus présentaient comme antécédent un diabète seul chez 11 patients soit (18.3%). L'hypertension artérielle (HTA) seule était notée chez 7 patients soit (11.7%). L'association du diabète et l'HTA était présente chez 16 patients soit (26.7%). L'association du diabète, HTA et une dyslipidémie était notée chez 6 patients soit (10%). La maladie artérielle athéromateuse était diagnostiquée chez 16 patients soit (26,7%) et 4 patients avaient d'autres antécédents soit (6.7%).

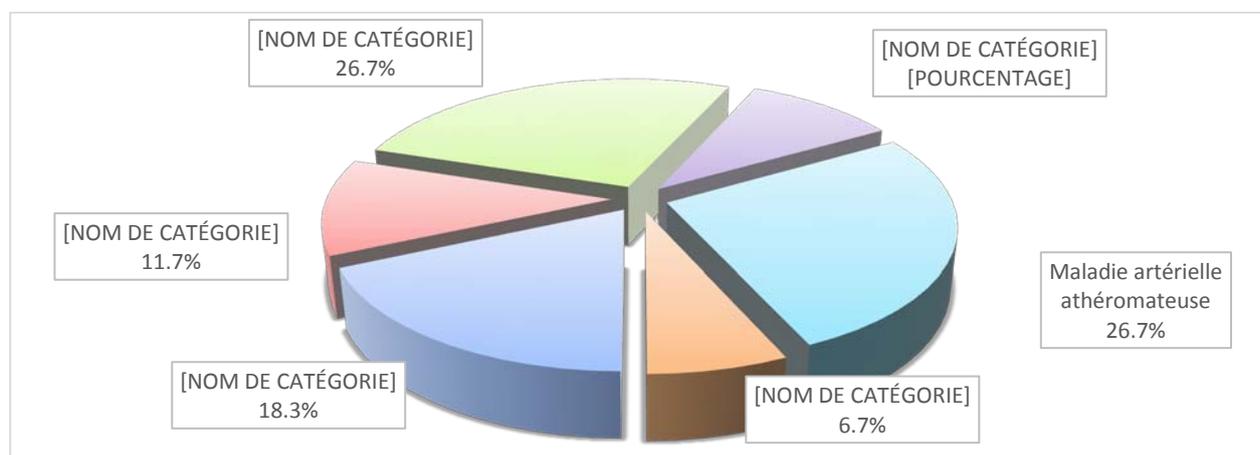


Figure 3 : diagramme montrant les antécédents médicaux des patients dans notre série.

3-2 Les antécédents chirurgicaux :

Dans notre travail, les antécédents chirurgicaux étaient relevés chez 31 patients soit (51.6%). Les antécédents de chirurgie cardiovasculaire étaient notés chez 10 patients soit (16,6%) des cas : 2 patients ont été opérés pour remplacement valvulaire soit (3.3%), 3 patients ont été opérés pour amputation des membres soit (5%), 3 patients ont été opérés en chirurgie aortique soit (5%), et 2 patients ont été opérés pour des varices des MI soit (3.3%). Les antécédents d'autres chirurgies étaient constatés chez 21 patients soit (35%).

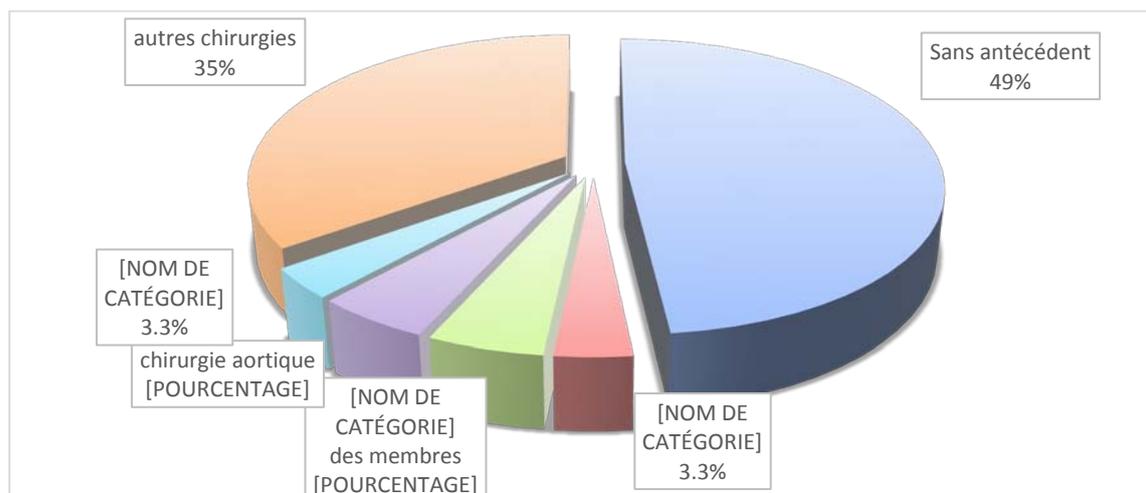


Figure 4 : diagramme montrant les antécédents chirurgicaux des patients dans notre série.

4. Type d'intervention :

La répartition des chirurgies était la suivante : la chirurgie vasculaire est représentée par 19 dossiers soit (32%) dont 8 endartériectomies carotidiennes, 8 pontages aorto-fémoraux et 3 pontages aorto-iliaques. la chirurgie générale est représentée par 13 dossiers soit (22%) dont 4 résections du rectum, 4 gastrectomies, 3 spléno-pancréatectomies, une thyroïdectomie totale et une hépatectomie. La chirurgie thoracique est représentée par 9 dossiers soit (15%) dont 5 résections des tumeurs pulmonaires, 2 thoracotomies exploratrices, une thymectomie et une résection de tumeur médiastinale. L'urologie est représentée par 6 dossiers soit (10%) dont 3 résections transurétrale de la prostate, 2 néphrectomies et une cystectomie. L'ophtalmologie est représentée par 5 dossiers de chirurgie pour cataracte soit (8%). La neurochirurgie est représentée par 5 dossiers de chirurgie pour hernie discale lombaire soit (8%). La chirurgie ORL est représentée par 3 dossiers soit (5%) dont 2 laryngectomies et une tympanoplastie.

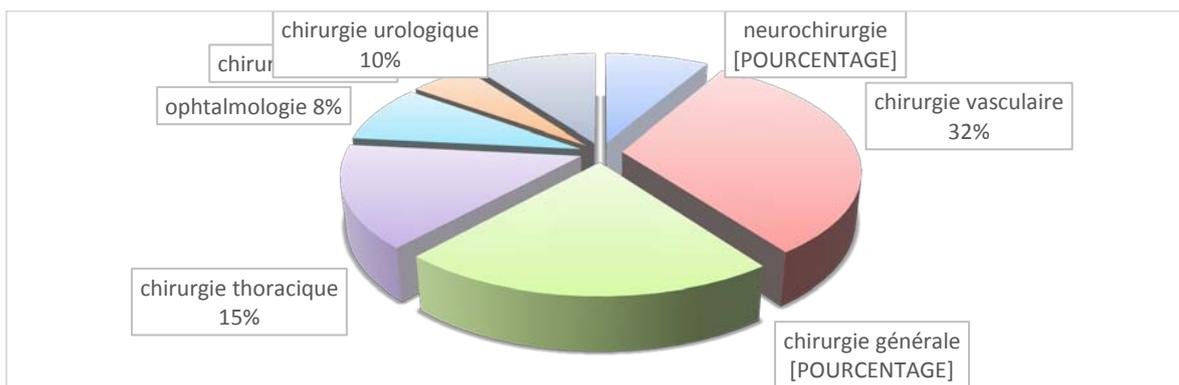


Figure 5 : diagramme montrant les chirurgies étudiées dans notre série.

II. Traitement antiplaquettaire :

1. Indication du traitement :

Les antiplaquettaires étaient indiqués pour la prévention primaire chez 18 patients soit (30%) et pour la prévention secondaire chez 42 patients soit (70%) : l'indication pour une cardiopathie ischémique était notée chez 20 patients soit (33,3%) dont 11 patients pour un infarctus du myocarde (IDM) et 9 patients pour un angor stable. L'indication pour une artériopathie périphérique était notée chez 11 patients soit (18,4%). L'indication pour une maladie cérébro vasculaire était observée chez 5 patients soit (8,3%). L'indication pour valve mécanique était chez 2 patients soit (3.3%) et pour autres pathologies vasculaires chez 4 patients soit (6.6%).

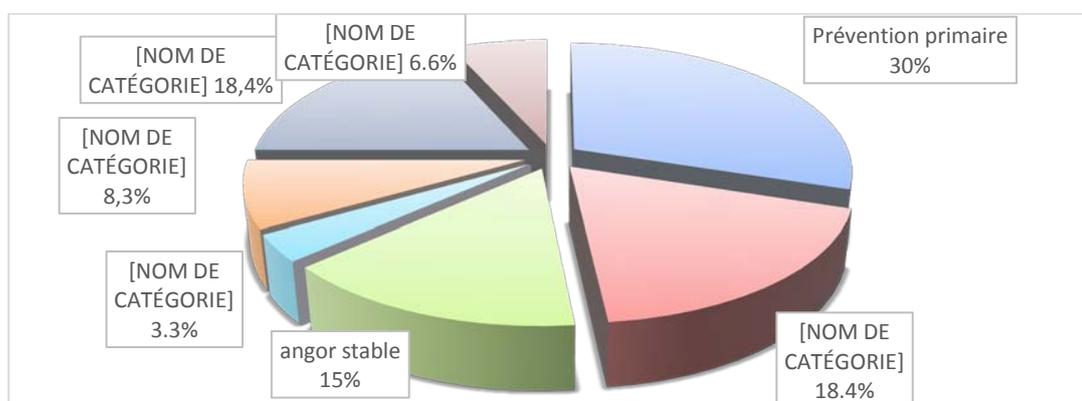


Figure 6 : diagramme montrant les indications des traitements antiplaquettaires dans notre série.

2. Type de traitements antiplaquettaires :

La monothérapie antiplaquettaire à base d'acide acétylsalicylique (AAS) était indiquée chez 48 patients soit (80%), la bithérapie à base d'acide acétylsalicylique (AAS) - Clopidogrel (CLP) chez 11 patients soit (18.3%) et la bithérapie à base d'acide acétylsalicylique (AAS) - Ticlopidine (TCL) chez un seul patient (1.7%).

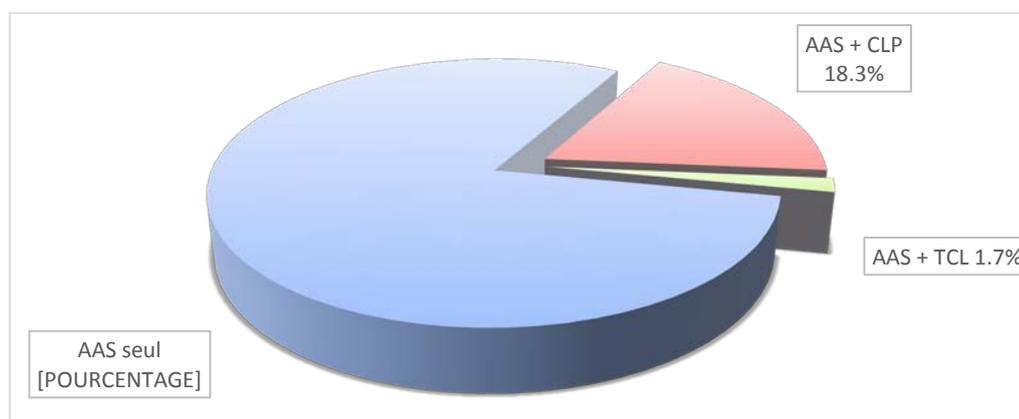


Figure 7 : diagramme montrant les différents types des AP et leurs associations dans notre série.

III. Risque thrombotique du patient :

Le risque thrombotique est établi en fonction des antécédents de chaque patient, de l'indication du traitement antiplaquettaire et du type de l'intervention chirurgicale. Un risque thrombotique léger était constaté chez la majorité de nos patients : 36 patients soit (60%) des cas. Un risque thrombotique moyen était constaté chez 24 patients soit (40%), et le risque thrombotique important n'était constaté chez aucun patient dans notre étude.

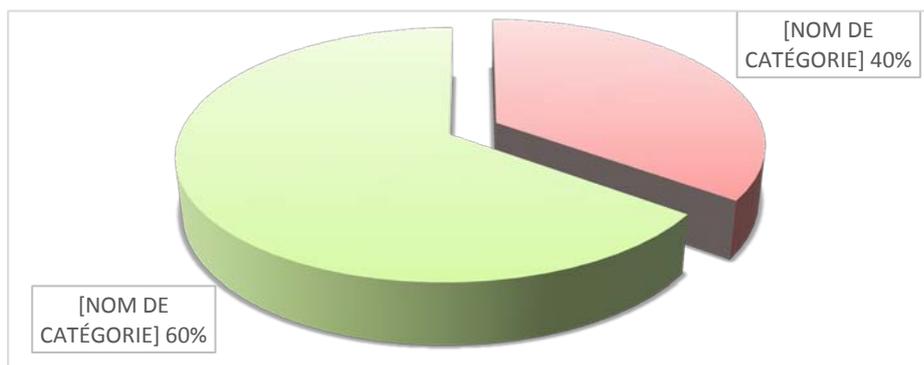


Figure 8 : diagramme montrant le risque thrombotique des patients dans notre série.

IV. Risque hémorragique de l'intervention :

Le risque hémorragique a été établi en fonction du type de l'intervention. Toutes les interventions en ophtalmologie avaient un risque hémorragique léger (5 patients). Les interventions en ORL avaient un risque hémorragique entre léger (1 patient) et moyen (2 patients). Toutes les interventions en neurochirurgie avaient un risque hémorragique moyen (5 patients). Les interventions en chirurgie thoracique avaient un risque hémorragique entre léger (3 patients) et moyen (6 patients). Les interventions en chirurgie générale avaient un risque hémorragique entre léger (1 patient) moyen (6 patients) et important (6 patients). Les interventions en chirurgie vasculaire avaient un risque hémorragique entre moyen (10 patients) et important (9 patients). Les interventions en chirurgie urologique avaient un risque hémorragique important (6 patients).

Tableau I : les différentes chirurgies dans notre série et leurs degrés de risque hémorragique sous AP.

	risque hémorragique léger	risque hémorragique moyen	risque hémorragique important	Total
Urologie	0	0	6	6 (10%)
Ophtalmologie (cataracte)	5	0	0	5
ORL	1	2	0	3
neurochirurgie	0	5	0	5
chirurgie thoracique	3	6	0	9
chirurgie générale	1	6	6	13
chirurgie vasculaire	0	10	9	19
Total	10	29	21	60

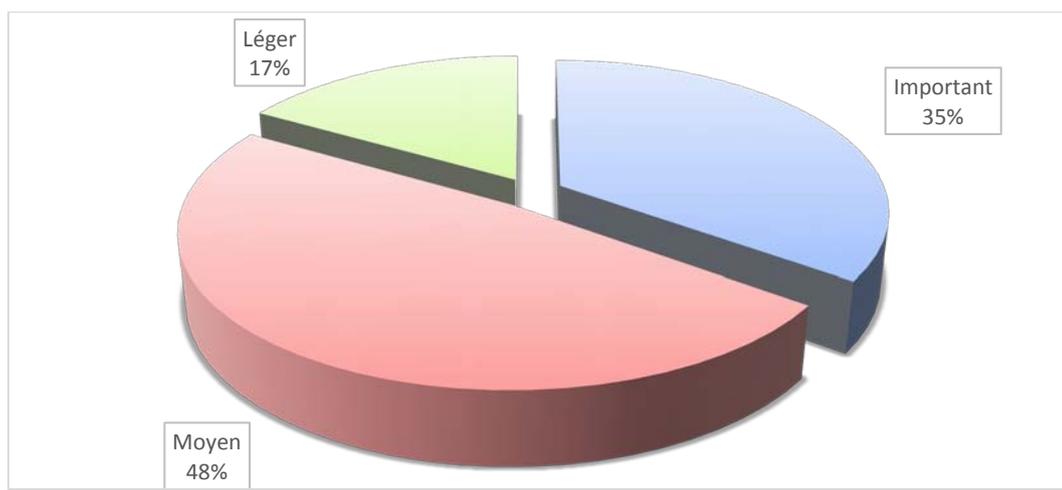


Figure 9 : diagramme montrant le risque hémorragique sous AP des interventions chirurgicales dans notre série.

V. Type d'anesthésie :

Dans notre série, 41 (68.4%) patients ont été opérés sous anesthésie générale et 19 (31.6%) patients sous anesthésie locorégionale (ALR).

Tableau II : les différents types d'anesthésie dans notre série.

Type d'anesthésie	Nombre	Pourcentage
Anesthésie générale	41	68.4%
Anesthésie locorégionale	19	31.6%
Total	60	100%

VI. Les examens paracliniques :

1. Numération Formule Sanguine (NFS) :

Dans notre série la numération formule sanguine (NFS) a été demandé chez tous les patients.

1-1 Taux d'hémoglobine :

La moyenne du taux d'hémoglobine était de $13,53 \pm 0,94$ g/dL avec des extrêmes de 11.2 g/dL à 16 ,3 g/dL.

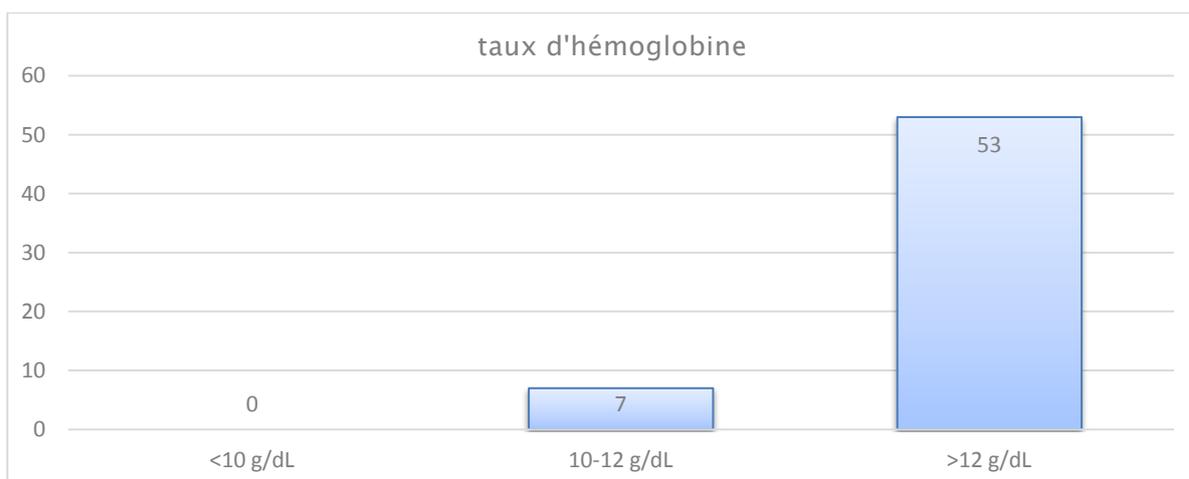


Figure 10 : diagramme montrant le nombre de patient

et leur taux d'hémoglobine en préopératoire.

1-2 Taux d'hématocrite :

Le taux d'hématocrite varie entre 53.6% comme valeur maximale et 33% comme valeur minimale et une moyenne de $40,8 \pm 2,97\%$.

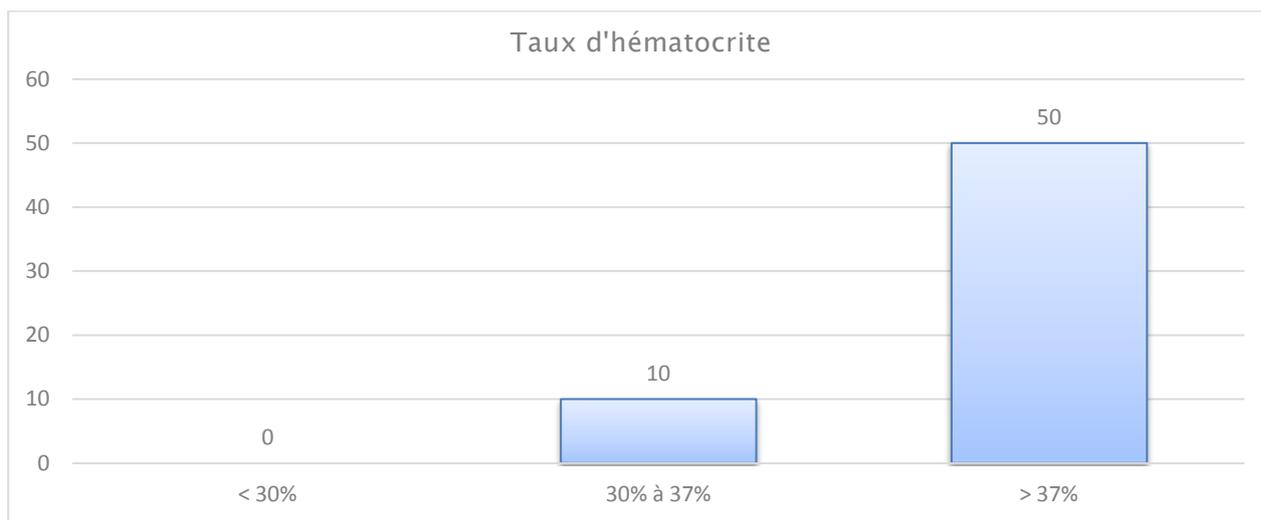


Figure 11 : diagramme montrant le nombre de patient et leur taux d'hématocrite en préopératoire dans notre série.

1-3 Taux de plaquettes :

Le taux de plaquettes variait entre 420000 comme valeur maximale et 125000 comme valeur minimale et une moyenne de 266516 ± 44348 .

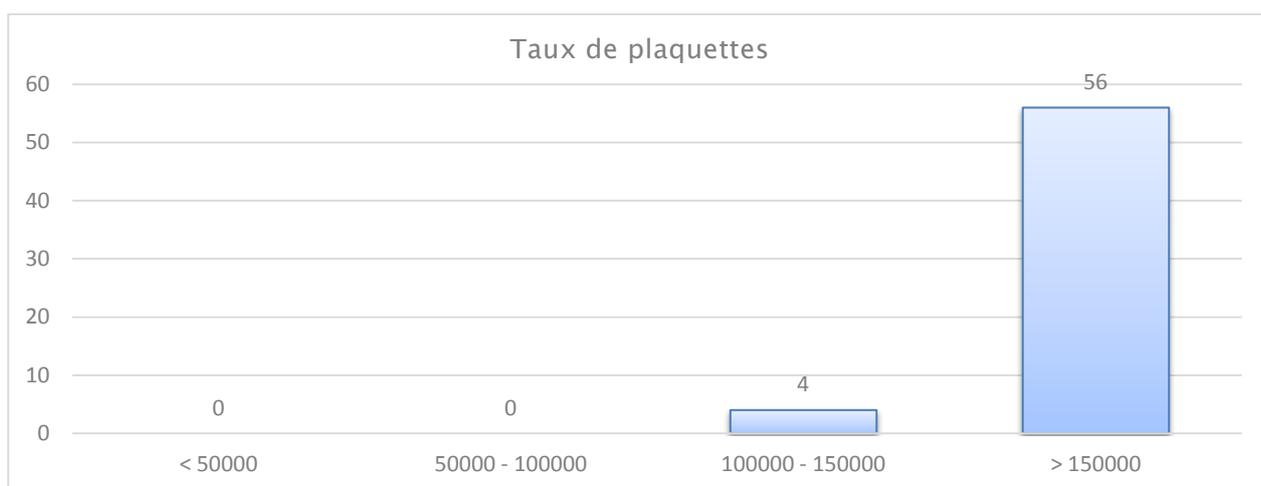


Figure 12 : diagramme montrant le nombre de patient et leur taux de plaquettes en préopératoire dans notre série.

2. Tests d'hémostase :

2-1 Taux de prothrombine :

Le taux de prothrombine (TP) était normal chez tous les patients avec une variation entre 100% et 73%, la moyenne est de $93.3 \pm 6,8\%$.

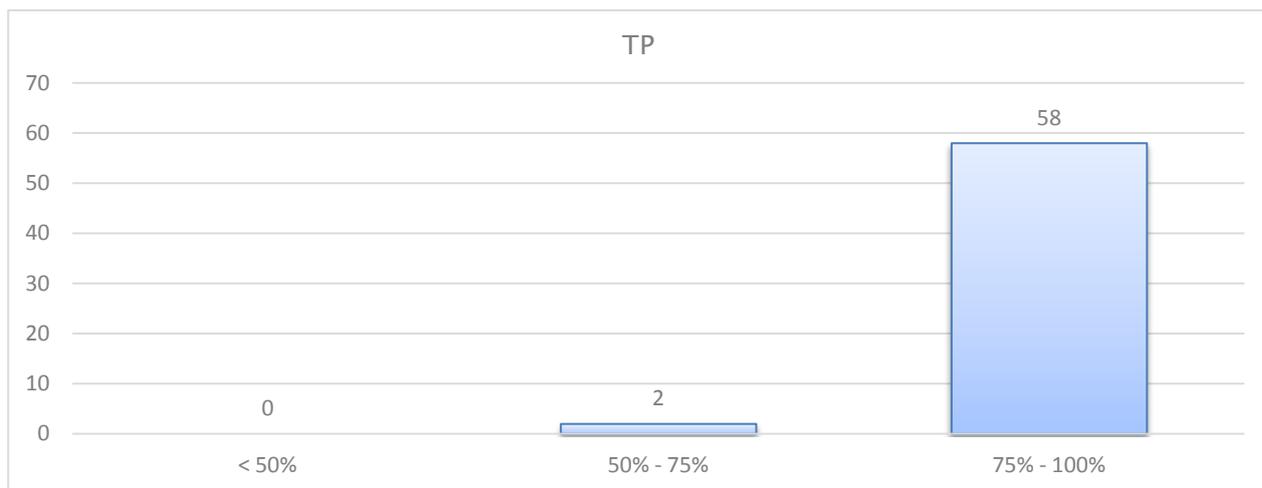


Figure 13 : diagramme montrant le TP chez les patients dans notre série.

2-2 Temps de céphaline activée :

Le temps de céphaline activée (TCA) était proche du témoin chez tous les patients.

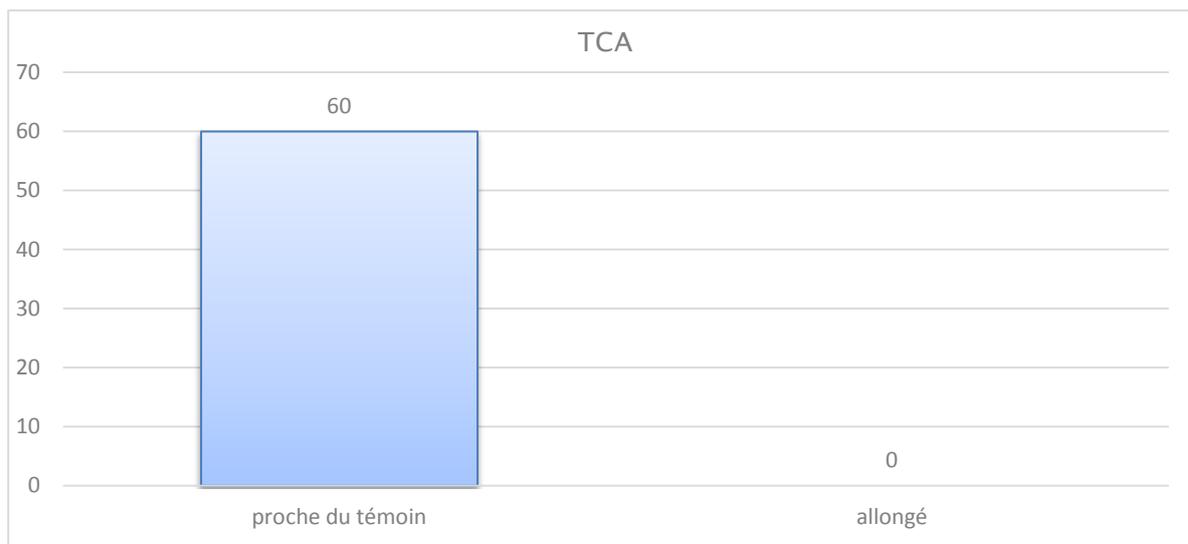


Figure 14 : diagramme montrant le TCA des patients dans notre série.

3. Electrocardiogramme :

L'électrocardiogramme (ECG) a été demandé chez tous les patients en pré-anesthésique. Un ECG normal est constaté chez 30 patients soit (50%). Une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) est constaté chez 17 patients soit (28,4%). Un bloc de branche droit incomplet (BBDI) est constaté chez 6 patients soit (10%). Une fibrillation auriculaire (ACFA) est constatée chez 3 patients soit (5%). Un bloc de branche droit incomplet avec hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) est constaté chez 2 patients soit (3,3%). Un seul patient (1,6%) avait un bloc de branche gauche incomplet. Un seul patient (1,6%) avait une hypertrophie auriculaire gauche.

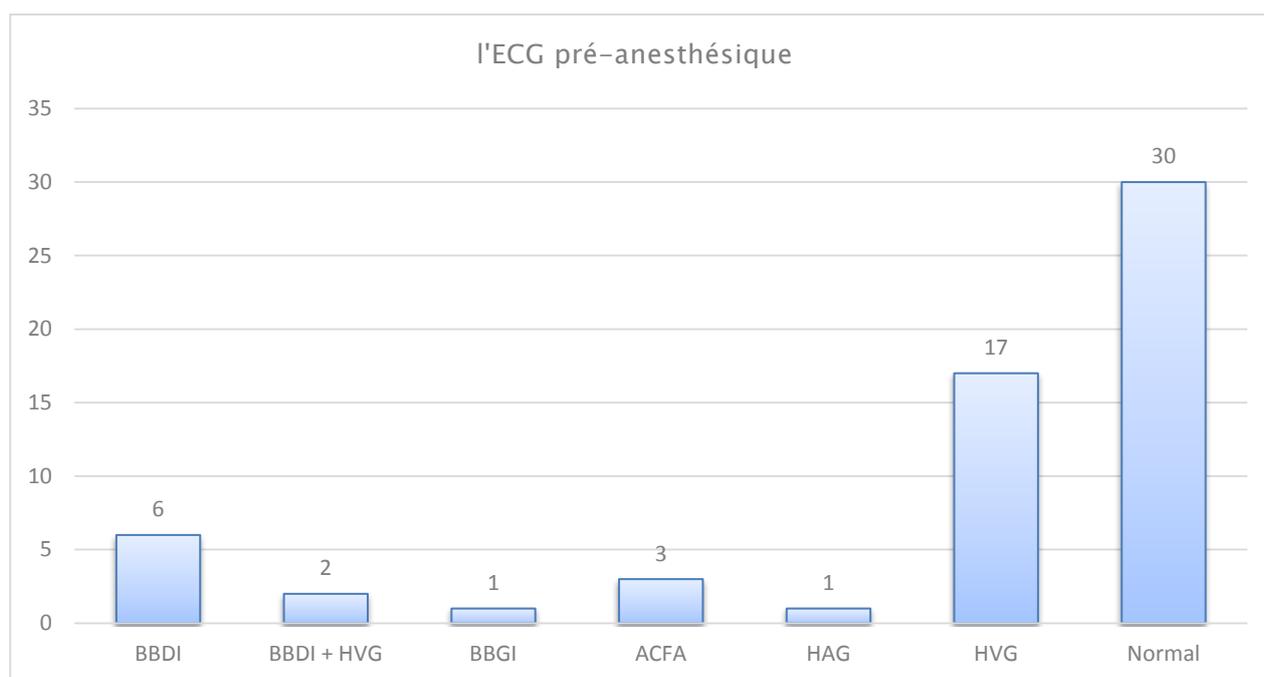


Figure 15 : diagramme montrant les données de l'ECG des patients dans notre série.

VII. Modalité de La gestion péri-opératoire des antiplaquettaires :

1. Poursuite ou arrêt péri-opératoire des antiplaquettaires :

1-1 Patients sous monothérapie d'AAS :

Le traitement antiplaquettaire par AAS seul a été arrêté chez 7 patients soit 11.6% des cas ayant tous un risque thrombotique léger. Le risque hémorragique chez ces patients était important chez 2 patients de chirurgie générale, moyen chez 4 patients de neurochirurgie et léger chez un seul patient d'ophtalmologie. Les AP étaient indiqués pour la prévention primaire chez 2 patients et pour la prévention secondaire chez 5 patients.

Ce traitement par AAS seul a été poursuivi chez 41 patients soit (68,3%) avec un risque thrombotique entre léger (29 patients) et moyen (12 patients). Le risque hémorragique chez ces patients était important chez 14 patients dont 4 patients de chirurgie vasculaire, 6 patients de chirurgie urologique et 4 patients de chirurgie générale. Ce risque hémorragique était moyen chez 17 patients dont 9 patients de chirurgie vasculaire, 4 patients de chirurgie générale, 2 patients de chirurgie thoracique et 2 patients de chirurgie ORL. Il était léger chez 10 patients dont 6 patients de chirurgie thoracique, 2 patients d'ophtalmologie, 1 patient de chirurgie ORL et 1 patient de chirurgie générale. Les AP étaient indiqués pour la prévention primaire chez 16 patients et pour la prévention secondaire chez 25 patients.

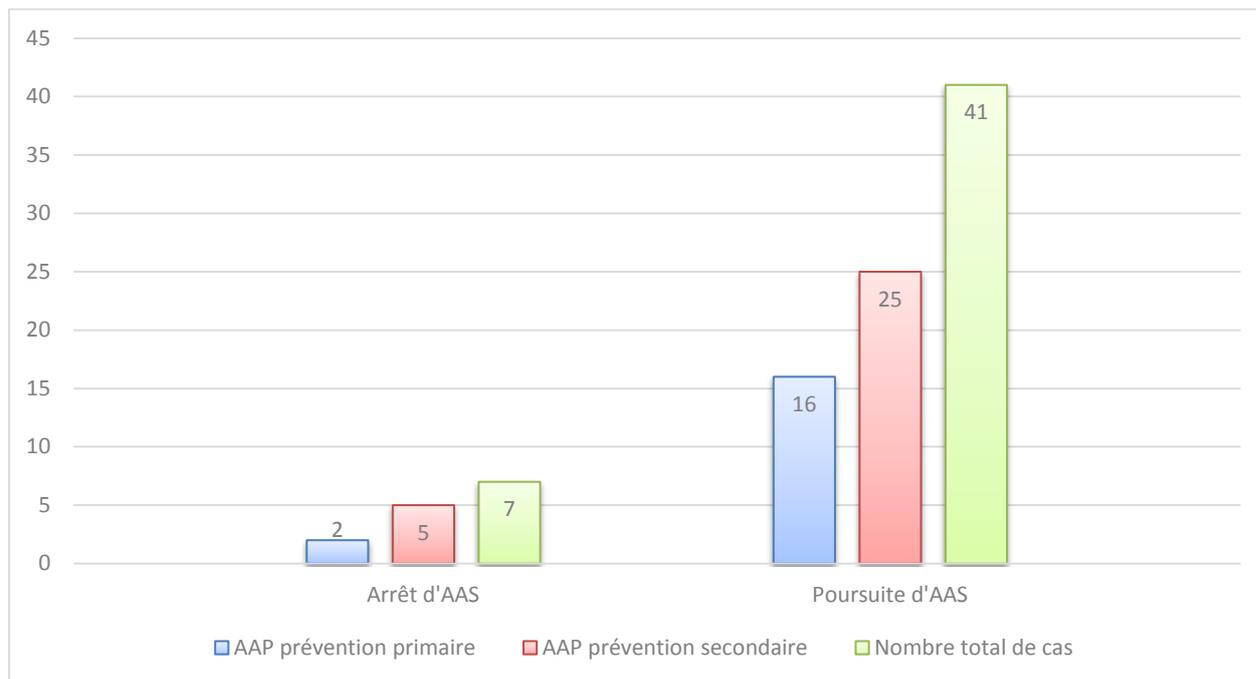


Figure 16 : diagramme montrant la gestion des antiplaquettaires chez les patients sous AAS seul en fonction des indications des traitements dans notre série.

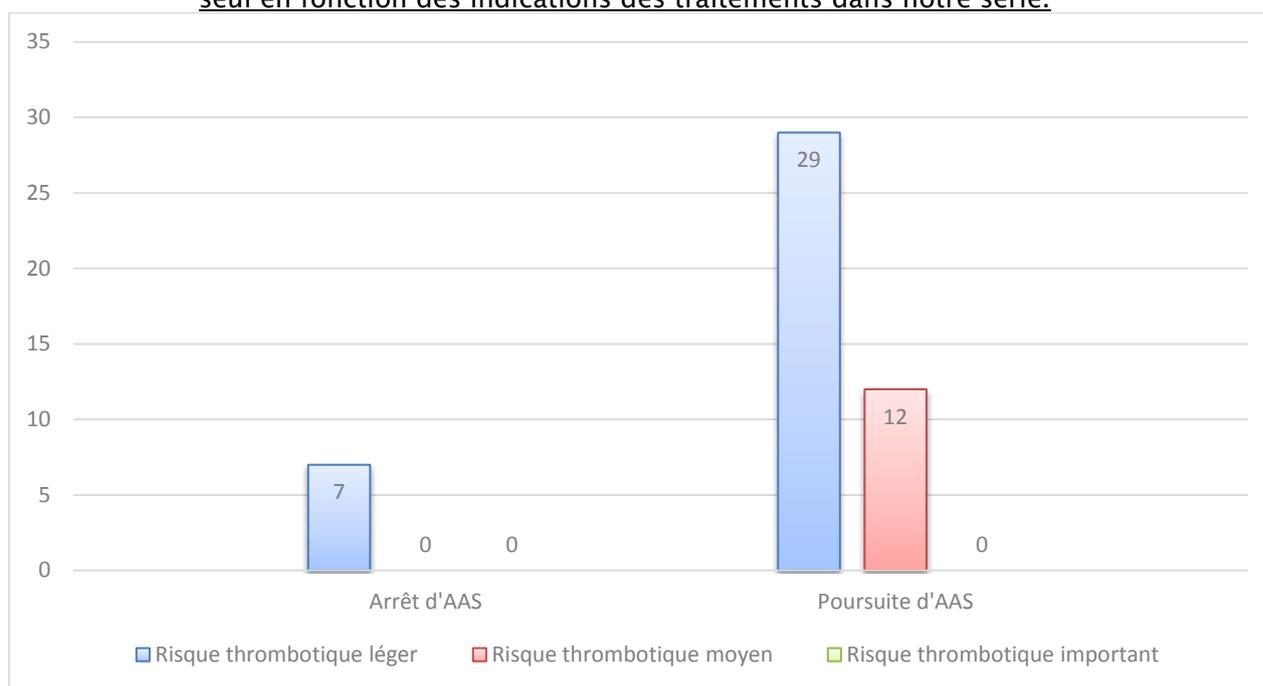


Figure 17 : diagramme montrant la gestion des antiplaquettaires chez les patients sous AAS seul en fonction du risque thrombotique du patient.

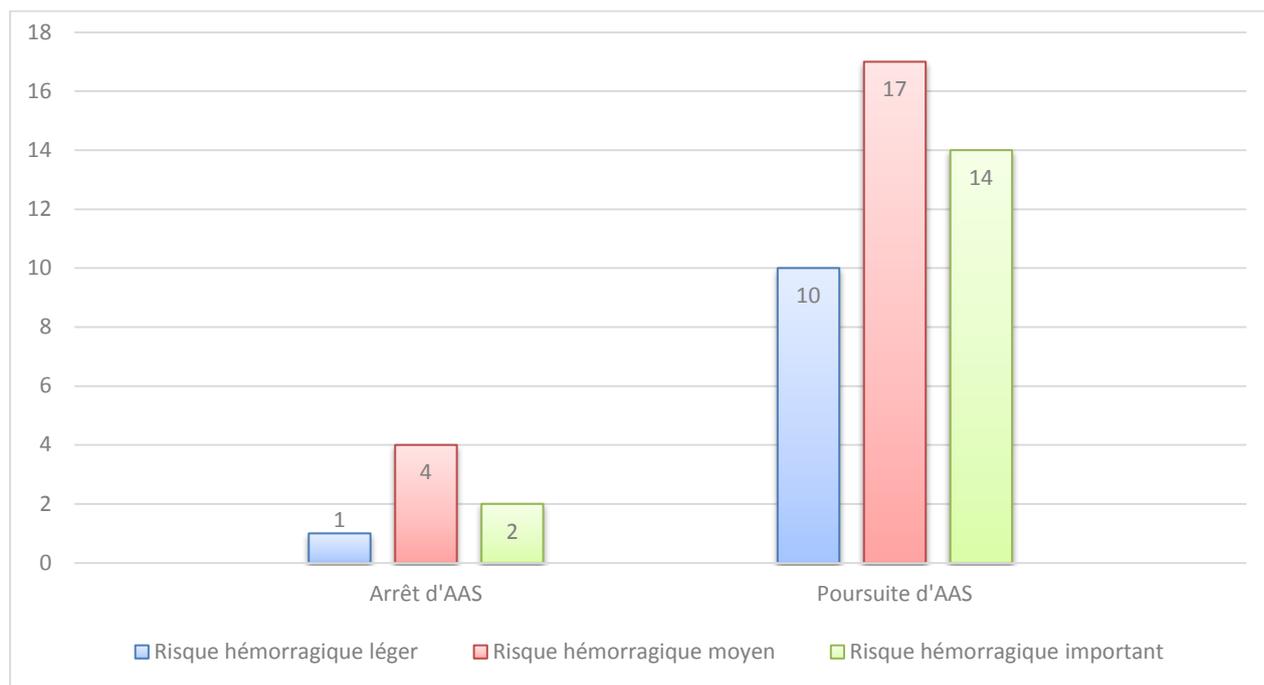


Figure 18 : diagramme montrant la gestion des antiplaquettaires chez les patients sous AAS seul en fonction du risque hémorragique de l'intervention.

1-2 Patients sous bithérapie AP :

Concernant les patients traités par l'association acide acétylsalicylique - Clopidogrel, le Clopidogrel a été arrêté avant l'intervention avec une poursuite d'AAS chez tous les patients (11 cas) ayant tous un risque thrombotique moyen. Le risque hémorragique chez ces patients était important chez 6 patients dont 5 patients de chirurgie vasculaire et 1 patient de chirurgie générale. Ce risque hémorragique était moyen chez 3 patients dont 1 patient de chirurgie générale, 1 patient de chirurgie thoracique et 1 patient de neurochirurgie. Il était léger chez 2 patients d'ophtalmologie. Les AP étaient indiqués pour la prévention secondaire chez tous ces patients.

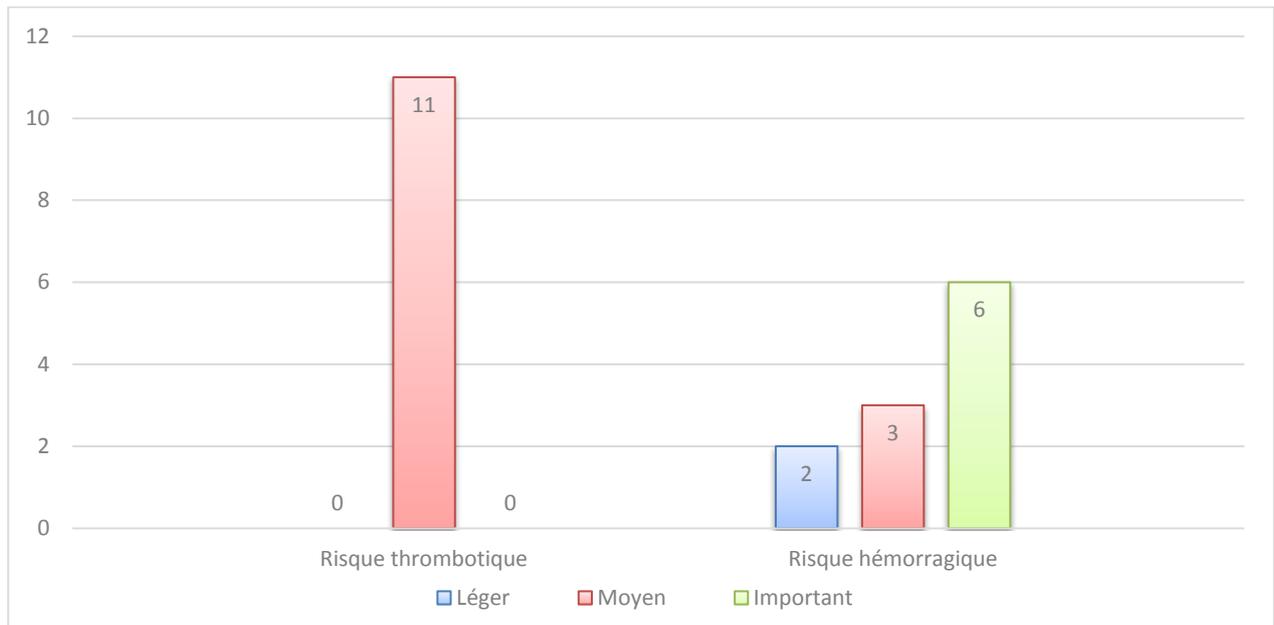


Figure 19 : Diagramme montrant les cas d'arrêt de Clopidogrel chez les patients sous bithérapie AAS-CLP en fonction de leur risque hémorragique et thrombotique.

Dans le seul cas traité par association acide acétylsalicylique – Ticlopidine, le traitement par Ticlopidine a été arrêté avant l'intervention avec une poursuite d'acide acétylsalicylique chez un patient avec un risque thrombotique moyen ayant subi une intervention en chirurgie vasculaire avec un risque hémorragique important.

Tableau III : récapitulatif de la gestion des AP en fonction des différentes chirurgies dans notre série.

	Patients sous monothérapie AAS	Patients sous bithérapie AAS-CLP/AAS-TCL	Arrêt / poursuite monothérapie	Arrêt/poursuite bithérapie A-C A-T	Total arrêt/poursuite
Ch. vasculaire	13	5(AAS-CLP)/1(AAS-TCL)	0/13 (AAS)	5(CLP) + 1(TCL) / 6(AAS)	5(CLP) + (1TCL) / 19(AAS)
Ch. générale	11	2 (AAS-CLP)	2/9 (AAS)	2(CLP) / 2(AAS)	4(2AAS+2CI) / 11(AAS)
Ch. thoracique	8	1 (AAS-CLP)	0/8 (AAS)	1(CLP) / 1(AAS)	1(CI) / 9(AAS)
Neurochirurgie	4	1 (AAS-CLP)	4/0 (AAS)	1(CLP) / 1(AAS)	4(AAS) + 1(CI) / 1(AAS)
Ophtalmologie	3	2 (AAS-CLP)	1/2(AAS)	2(CLP) / 2(AAS)	3(1AAS+2CI) / 2(AAS)
ORL	3	0	0/3(AAS)	0/0	0 / 3(AAS)
Urologie	6	0	0/6(AAS)	0/0	0 / 6(AAS)
Total	48	11(AAS+CLP)/1(AAS+TCL)	7/41 (AAS)	11(CLP)+1(TCL) / 12(AAS)	7(AAS)+11(CLP)+1(TCL) / 53(AAS)

2. Délai d'arrêt avant l'intervention :

Le délai entre l'arrêt des AP et l'intervention variait entre 3 à 10 jours dans notre série. L'acide acétylsalicylique a été arrêté 3 jours avant l'intervention chez 5 patients et 5 jours chez 2 patients. Le traitement par Clopidogrel a été arrêté 7 jours avant l'intervention chez 8 patients et 10 jours chez 3 patients. Le traitement par Ticlopidine a été arrêté 10 jours avant l'intervention.

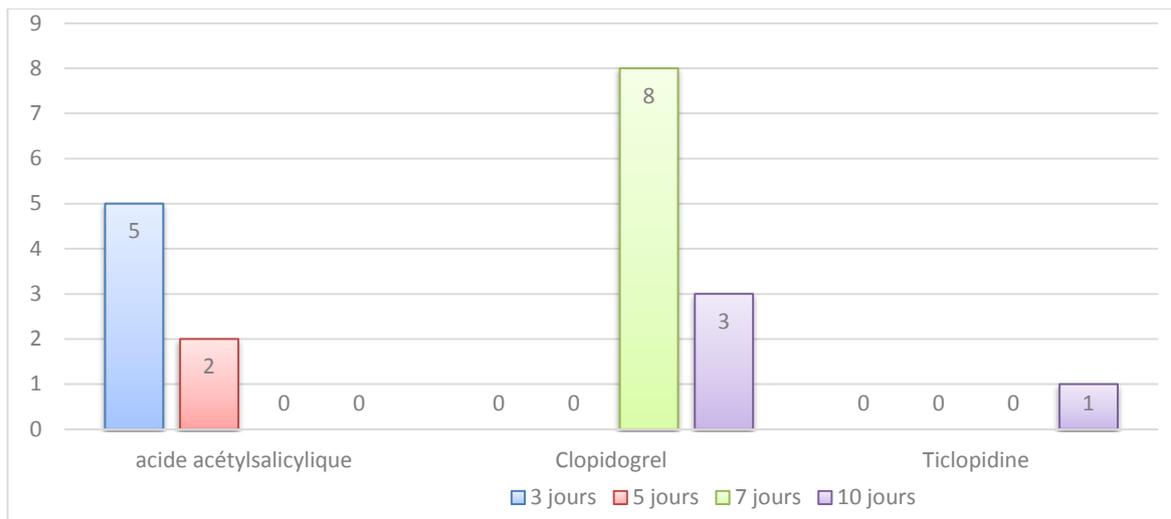


Figure 20 : Diagramme montrant le délai d'arrêt des antiplaquettaires avant l'intervention dans notre série.

3. La substitution des AP :

Dans notre série, on a un seul cas de substitution de traitement antiplaquettaire chez un patient d'ophtalmologie avec un risque thrombotique moyen, chez qui on a arrêté le Clopidogrel 7 jours avant l'intervention avec la poursuite de l'AAS et on l'a mis sous HBPM : Enoxaparine 40mg une injection sous cutanée matin et soir.

4. Les complications hémorragiques :

Les hémorragies chirurgicales importantes nécessitant une transfusion ont été notées chez deux patients soit 3.3% ayant un risque thrombotique léger : 1 patient de chirurgie vasculaire avec un risque hémorragique important et 1 patient d'urologie avec un risque

hémorragique important, ces deux patients étaient sous acide acétylsalicylique seul et avaient poursuivi leur traitement antiplaquettaire on péri-opératoire.

5. Les complications thrombotiques :

Dans notre série, on a dépisté des complications thrombotiques chez les patients avec un risque thrombotique moyen en post-opératoire : dont un seul cas d'ischémie myocardique (ECG et troponine +) soit 1.6% des cas : chez un patient de chirurgie vasculaire ayant un risque thrombotique moyen traité par bithérapie antiplaquettaire à base d'acide acétylsalicylique-Clopidogrel et ayant arrêté le Clopidogrel 10 jours avant l'intervention avec une poursuite de l'acide acétylsalicylique.

6. Délai de la reprise des antiplaquettaires en post-opératoire :

Dans notre série, le délai de la reprise des AP en postopératoire dépend de l'évaluation du risque hémorragique propre à l'intervention chirurgicale, des complications immédiates et des saignements postopératoire. Les AP ont été réinstauré 6h après l'intervention chez 16 patients soit (27%), après 24h chez 37 patients soit (61%), après 2 à 3 jours chez 3 patients soit (5%) et dès la reprise alimentaire chez 4 patients soit (7%).

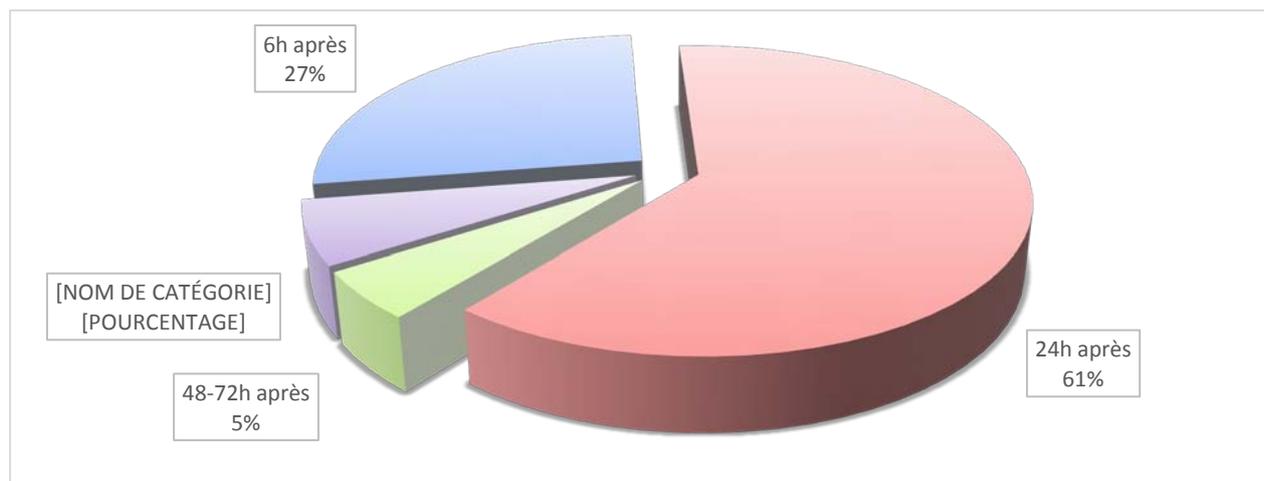


Figure 21 : Diagramme montrant le délai de la reprise des antiplaquettaires on post-opératoire.



DISCUSSION

I. Indication des antiplaquettaires :

Ce texte est un résumé des indications des AP dans la prévention primaire et secondaire de la maladie athérombotique, selon les dernières recommandations de la haute autorité de la santé (HAS) publié en 2012 et la société canadienne de cardiologie (SCC) [2,3].

1. Prévention primaire:

1.1. Patient non diabétique à risque cardio-vasculaire :

La prescription d'un antiplaquettaire en prévention primaire suppose de quantifier le risque cardiovasculaire absolu à l'aide d'une échelle de risque (cf. table SCORE annexe 2). Lorsque le risque cardio-vasculaire est élevé (risque cardio-vasculaire fatal > 5% calculé selon la table SCORE), une inhibition plaquettaire au long cours par AAS seule (75-160 mg/j) est recommandée.

1.2. Patient diabétique à risque cardio-vasculaire :

En prévention primaire une faible dose d'AAS (75-160 mg/j) est envisageable chez les diabétiques à risque cardio-vasculaire (RCV) élevé et qui n'ont pas de risque élevé de saignement (pas d'antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, pas d'ulcère digestif, pas d'utilisation concomitante des médicaments susceptibles d'induire un saignement tels que les AINS).

Les diabétiques à risque cardio-vasculaire élevé sont :

- ceux ayant une microalbuminurie confirmée ou une protéinurie ou une maladie coronaire silencieuse documentée ;
- ceux ayant au moins deux facteurs de risque parmi les suivants : âge > 50 ans pour les hommes et > 60 ans pour les femmes ou durée de diabète > 10 ans dans les deux sexes, hypertension artérielle, tabagisme, dyslipidémie, antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce ;

- ceux ayant un RCV fatal > 5 % à 10 ans, si un score de risque est utilisé. Le nombre de diabétiques de type 1 inclus dans les études de prévention cardio-vasculaire est toujours très faible. On peut considérer que leur RCV est élevé lorsque la durée du diabète dépasse 15 ans ou que les mêmes facteurs d'aggravation du risque que chez les diabétiques de type 2 sont présents.

L'AAS ne doit pas être recommandée chez les diabétiques à faible RCV : aucun des facteurs de risque cités ci-dessus, RCV fatal à 10 ans < 2,5 % si un score de risque est utilisé.

De faibles doses d'AAS (75-160 mg/j) pourraient être envisagées, en l'absence d'un risque élevé de saignement, chez les diabétiques à RCV intermédiaire : patients normo-albuminuriques et sans maladie coronarienne silencieuse mais ayant un des facteurs de risque ci-dessus ; le calcul du RCV à 10 ans est recommandé, justifiant l'AAS si le RCV fatal est entre 2,5 et 10 %.

1.3. Athérome asymptomatique découverte dans le cadre d'un dépistage :

a. Athérome carotidien :

La découverte d'une plaque carotidienne lors d'un dépistage systématique ne conduit pas à la prescription d'un antiplaquettaire, sauf chez le patient à haut risque cardio-vasculaire.

En cas de sténose carotidienne asymptomatique, la prescription d'AAS (75-325 mg/j) pourrait réduire le risque d'événement vasculaire.

b. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs asymptomatique, anévrisme aortique non chirurgical asymptomatique, et lésions non symptomatiques des branches aortiques :

Il n'y a pas d'indication à la prescription d'un antiplaquettaire en première intention.

2. Prévention secondaire :

Les antiplaquettaires ont une place essentielle dans la prévention secondaire des maladies athérombotiques. Ces indications seront résumées en fonction des différentes localisations de l'athérombose suivant les recommandations de la HAS et la SCC.

2.1. Maladie coronarienne :

a. Maladie coronarienne stable :

La prescription d'AAS au long cours en monothérapie (75-160 mg/j) chez le coronarien stable est recommandée.

En cas d'allergie à l'AAS, la prescription de Clopidogrel au long cours en monothérapie (75 mg/j) chez le coronarien stable est recommandée.

b. Post-IDM :

Durant l'année suivant un infarctus du myocarde (IDM), il est recommandé de prescrire, soit AAS (75-160 mg/j) + Clopidogrel (75 mg/j), soit AAS (75-160 mg/j) + Prasugrel (10 mg), soit AAS (75- 160 mg/j) + Ticagrélor (180 mg/j). Puis l'AAS sera poursuivie en monothérapie au long cours.

c. Après revascularisation :

La prescription de la monothérapie à base d'AAS (75-160 mg/j) au long cours est recommandée après la pose de stent nu ou après un pontage coronarien. La monothérapie à base de Clopidogrel (75mg/j) peut être prescrite en alternative de l'AAS après pontage coronarien en dehors d'un antécédent d'infarctus.

La bithérapie AP à base d'AAS (75-160 mg/j) + Clopidogrel (75 mg/j) est recommandée pendant 1 mois après l'angioplastie au ballon ou la pose du sent nu hors contexte d'infarctus du myocarde. Il est recommandé de poursuivre cette bithérapie pendant 6 à 12 mois après pose de stent actif et pendant un an après un pontage coronarien en cas d'infarctus.

2.2. Troncs supra-aortiques et artères intracrâniennes :

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent une pathologie fréquente responsable sur des lourdes conséquences, ce qui fait de ces AVC un enjeu majeur de la santé public et justifient des stratégies de prévention primaire et secondaire le plus souvent par la mise en place d'un traitement antiplaquettaire. Ce traitement aura le double objectif de réduction du risque de récurrence d'IC et de prévention de survenue d'épisodes ischémiques dans les autres territoires artériels.

- a. Prévention à long terme des événements vasculaires dans les suites d'un infarctus cérébral (IC) ou Accident ischémique transitoire (AIT) non cardio-emboliques :

La prescription d'un antiplaquettaire en monothérapie est recommandée chez les patients ayant présenté un infarctus cérébral et ne présentant pas d'indication à un traitement anticoagulant.

Trois antiplaquettaires (l'AAS, le Clopidogrel et l'association AAS-Dipyridamole) sont recommandés dans la prévention secondaire des récurrences d'événements cérébrovasculaires ischémiques après un accident ischémique transitoire ou un infarctus cérébral :

- AAS 50-325 mg/j.
- AAS 25 mg + Dipyridamole 200 mg LP deux fois par jour.
- Clopidogrel 75 mg/j.

- b. Thérapeutiques interventionnelles :

- Angioplastie carotidienne : l'association AAS (75-160 mg/j) + Clopidogrel (75 mg/j) est recommandée pour une période minimum de 1 mois après une angioplastie à l'issue de laquelle une monothérapie sera proposée.
- Angioplastie intracrânienne : l'association AAS + Clopidogrel est recommandée dans tous les cas de traitements endovasculaires pour une période minimale de 1 à 3 mois suivie d'une simple antiagrégation.
- Endartériectomie carotidienne : il est recommandé de poursuivre au long cours le traitement antiplaquettaire après l'endartériectomie.

2.3. Autre localisation symptomatique de la maladie athéroscléreuse :

L'AAS (75–160 mg/j) est recommandée en première intention dans :

- l'athérosclérose de la crosse de l'aorte symptomatique ;
- l'athérosclérose carotidienne (traitement au long cours en cas de sténose carotidienne symptomatique) ;
- l'athérosclérose vertébrale (sténose vertébrale extracrânienne symptomatique);
- l'athérosclérose intracrânienne (sténose intracrânienne symptomatique supérieure à 50 %).

2.4. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique (AOMI) :

L'AAS (75–325 mg/j) au long cours est recommandée en première intention dans les AOMI. En cas d'intolérance à l'AAS, le Clopidogrel (75 mg/j) est recommandé.

Pour un stent périphérique et en cas d'angioplastie complexe (dégâts pariétaux, embolie nécessitant une thromboaspiration) ou d'angioplastie distale sous-poplitée, un double traitement antiplaquettaire (AAS 75– 325 mg/j + Clopidogrel 75 mg/j) peut être recommandé pour une période de 1 mois. La monothérapie doit être poursuivie au long cours après une angioplastie périphérique.

La prévention de la thrombose des pontages périphériques chez l'artéritique est impérative compte tenu du risque élevé de thrombose des pontages tant à court terme qu'à long terme. Ce qui justifie une monothérapie à base d'AAS (75–325 mg/j) commencée avant la chirurgie et doit être poursuivie au long cours.

2.5. Cardiopathies emboligènes :

- a. Troubles du rythme supraventriculaires :

Les patients qui ne présentent pas de facteur de risque peuvent être pris en charge, soit par aspirine 75 à 325 mg par jour, soit par une absence de traitement antithrombotique.

Pour un patient qui présente un seul facteur de risque, il est proposé préférentiellement un traitement par AVK, l'alternative étant l'aspirine à la dose de 75 à 325 mg par jour. La bithérapie antiplaquettaire aspirine + clopidogrel n'a pas démontré son intérêt dans cette situation.

- b. Foramen ovale perméable (FOP) et AVC – AIT :
 - En cas de FOP non fermé : un traitement antiplaquettaire est recommandé uniquement en post AVC-AIT.
 - Après traitement interventionnel d'un FOP : dans les suites de la fermeture d'un FOP (post-AVC ou AIT), un traitement antiplaquettaire (AAS + Clopidogrel) est recommandé pendant 3 mois. Puis l'AAS est recommandée au long cours.

- c. Après remplacement valvulaire par bioprothèse, chirurgicale ou percutanée, ou annuloplastie mitrale en rythme sinusal :
 - Bioprothèse chirurgicale aortique ou mitrale, sans facteur de risque thromboembolique : l'AAS n'est recommandée au long cours qu'en cas d'athérosclérose associée.
 - Prothèse mécanique : l'adjonction d'AAS à faible dose aux AVK peut être envisagée lorsqu'une autre indication est formelle (stent coronarien).
 - Bioprothèse aortique implantée par voie percutanée (endoprothèse) : l'AAS est recommandée.

- d. Cardiopathies hypokinétiques avec dysfonction ventriculaire gauche sévère :
L'inhibition plaquettaire n'est pas recommandée, sauf en cas de cardiopathie ischémique.

2.6. Autres maladies prothrombotiques non athéromateuses :

a. Vascularites :

L'AAS est souvent utilisée aux doses habituelles au long cours dans la maladie de Behçet et en cas de maladie de Kawasaki compliquée d'atteintes coronariennes.

b. Syndrome des antiphospholipides (SAPL) :

Compte tenu de sa faible toxicité, l'AAS est recommandée en prévention primaire. Ceci ne se justifie que pour les anticorps antiphospholipides retrouvés de façon constante à un taux significatif chez les adultes.

En prévention secondaire, le traitement de première intention est une anticoagulation efficace par AVK.

c. Thrombocytémie essentielle, maladie de Vaquez :

L'AAS à faible dose est recommandée, mais doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant un antécédent de saignement, ou un chiffre de plaquettes très élevé, particulièrement en cas de biopsie ostéo-médullaire.

d. Maladie thromboembolique veineuse :

Il n'y a aucune place pour les antiplaquettaires dans le traitement ou la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse, à l'exception du SAPL en cas de récurrence sous AVK.

2.7. Situations particulières :

a. Sujets âgés :

L'âge > 75 ans est un facteur d'augmentation des accidents thrombotiques (cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et cardio-emboliques (fibrillation auriculaire).

Si les indications et les contre-indications des antiplaquettaires ne diffèrent pas entre personnes âgées et adultes jeunes (à l'exception de la contre-indication du Prasugrel après 75 ans), il faut insister sur 4 points.

- l'ulcération gastro-intestinale ou l'antécédent d'hémorragie intracrânienne sont des contre-indications fréquentes qui doivent être recherchées systématiquement.

- Il importe de vérifier systématiquement et régulièrement si le bénéfice reste supérieur au risque, notamment lors de situations intercurrentes aiguës (l'indication d'un antiplaquettaire doit par exemple être réévaluée si surviennent des troubles cognitifs ou des chutes).
- Les situations d'associations médicamenteuses à risque d'interaction sont plus fréquentes chez les personnes âgées. Elles concernent principalement les associations d'antiplaquettaires ou d'antiplaquettaires et d'anticoagulants (héparine), mais aussi les associations d'antiplaquettaires et d'AINS, de corticoïdes ou d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.
- Il est fréquent qu'une personne âgée reçoive un antiplaquettaire et nécessite un traitement anticoagulant du fait d'une autre pathologie ou doive bénéficier d'une intervention chirurgicale. Ces situations nécessitent l'évaluation des deux traitements antithrombotiques avec le problème de la persistance de l'action antiagrégante les jours suivant l'arrêt de l'antiplaquettaire.

b. Insuffisance rénale chronique :

L'AAS à faible dose (75 mg/j) est recommandée chez l'insuffisant rénal (en dehors de l'insuffisance rénale modérée liée uniquement à l'âge) en monothérapie en prévention primaire et secondaire.

En dehors du décours d'un infarctus du myocarde ou d'une revascularisation coronaire percutanée (bithérapie), le Clopidogrel et le Prasugrel doivent être évités en cas de néphropathie diabétique.

c. Grossesse :

Il est recommandé de traiter préventivement par AAS à faible dose (75 mg/j) les femmes enceintes à haut risque de prééclampsie. Ce traitement doit être instauré avant la 16e semaine, mais il semble souhaitable de l'arrêter avant la 32e semaine.

Les patientes à haut risque de retard de croissance in utero bénéficient du même traitement.

Il n'est pas recommandé de donner de l'AAS en prévention de fausses couches à répétition inexplicables.

En cas de fausses couches spontanées précoces à répétition ($n \geq 3$) ou de fausse couche tardive associée à un SAPL (et en l'absence de thrombose veineuse ou artérielle), il est recommandé de traiter en antepartum ou avant la 6^{ème} semaine par AAS à faible dose (75 mg/j) en association à l'héparine.

En cas de fécondation in vitro, l'AAS ne doit pas être utilisée en pratique courante pour augmenter le taux de succès.

Indications non obstétricales de l'AAS chez les femmes enceintes :

- Prothèse valvulaire à haut risque :

L'AAS (75-100 mg/j) est recommandée en association à l'héparine pour les femmes enceintes porteuses d'une valve mécanique à haut risque thrombo-embolique (antécédent thromboembolique, fibrillation auriculaire).

- Patiente déjà sous AAS :

L'AAS en prévention secondaire pour raison cardiologique, neurologique, vasculaire, ou rhumatologique peut être maintenue pendant une grossesse. Il est recommandé d'interrompre le traitement à partir de la 32^e semaine de grossesse du fait des risques d'excès de saignement au moment de l'accouchement chez la mère et de fermeture prématurée du canal artériel chez le fœtus.

d. Patient porteur d'une endoprothèse pour cause non athéromateuse :

Après mise en place d'une endoprothèse pour une indication autre qu'une maladie athéroscléreuse (anévrisme intracrânien, dissection de TSAO...), une double inhibition plaquettaire par AAS et Clopidogrel est recommandée pour une période de 1 à 3 mois suivie d'un traitement par AAS pour une période de 6 à 12 mois.

e. Patient HIV :

L'AAS peut être préconisée en prévention primaire chez les malades en trithérapie, dont le risque d'événement cardio-vasculaire fatal dépasse 5 % à 10 ans car leur athérome est à la fois plus sévère et plus précoce.

II. Risque thrombotique :

Un thrombus est le produit final de la coagulation sanguine, par l'agrégation plaquettaire et l'activation du système de coagulation humorale. La thrombose consiste en la formation d'un thrombus obturant un vaisseau sanguin. Il s'agit d'un « caillot » dans une terminologie non médicale mais ce dernier n'implique pas forcément qu'il se situe dans un vaisseau sanguin. Le thrombus peut se développer dans la circulation veineuse et donner lieu à une thrombose veineuse, ou dans la circulation artérielle et entraîner une occlusion artérielle avec ischémie ou infarctus [4].

Le risque thrombotique est défini comme le risque qu'une thrombose survienne à l'arrêt des antiplaquettaires et par conséquent une ischémie voir un infarctus. Cet arrêt est responsable d'environ 5 % des hospitalisations pour syndrome coronarien aigu et 15 % des récurrences de syndromes coronariens aigus [5,6]. De plus, il a été montré que 6 à 10 jours après l'arrêt de l'AAS, il existe un risque accru d'accident vasculaire cérébral [7] et d'ischémie aiguë des membres inférieurs chez des patients porteurs d'une artériopathie [8]. Ces travaux suggèrent que l'arrêt de l'AAS peut entraîner un rebond en termes de risque ischémique.

L'évaluation du risque thrombotique est généralement bien faite chez les patients les plus à risque. En revanche, elle est plus difficile chez les patients stables, ou au moment de la consultation d'anesthésie chez des malades dont le dossier médical est souvent incomplet. Les facteurs de risque ischémique qu'il faut identifier en priorité sont représentés par [9] :

- instabilité de la coronaropathie (risque accru si syndrome coronaire aigu dans les 12 derniers mois) et terrain à risque (facteurs de risque à noter, diabète en particulier) ;

- antécédents de revascularisation par chirurgie ou angioplastie (date du geste) ;
- dans le cas d'une angioplastie : type d'endoprothèse utilisée (nue ou active), nombre d'endoprothèse, site d'implantation et du délai entre la pose de l'endoprothèse et la chirurgie.

La pose de stent coronaire correspond à une situation à haut risque thrombotique dans le mois après implantation d'un stent nu et dans les 6 à 12 mois après implantation d'un stent actif. Les dernières données montrent que ce risque de thrombose de stent est réduit avec les stents actifs de nouvelle génération (Everolimus, Xience ou Promus, et Biolimus à polymère résorbable), permettant avec plus de sécurité l'arrêt de la bithérapie au sixième mois, voire au troisième mois si une chirurgie à haut risque hémorragique est indispensable. Au-delà de ces délais, il persiste encore un sur-risque de thrombose. Les groupes de travail SFAR/SFC recommandent de ne pas arrêter le traitement antiplaquettaire dans les 6 à 12 mois suivant la pose d'un stent actif. Après stents nus, il est recommandé de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire durant les quatre premières semaines suivant la pose d'un stent nu 9].

Compte tenu des données de la littérature et de l'avis des experts, la société française d'endoscopie digestive SFED et la fédération française de cardiologie (FFC) la société française d'anesthésie et réanimation (SFAR) ont défini le risque thrombotique du patient en 3 classes de risque [9-14] :

Risque thrombotique important :

- syndromes coronariens aigus datant de moins d'un mois.
- l'implantation d'une endoprothèse coronaire passive datant de moins d'un mois.
- l'implantation d'une endoprothèse coronaire active « thérapeutique » datant de moins de deux mois pour les stents au Sirolimus et de moins de 6 mois pour les stents au Paclitaxel.
- l'implantation d'une endoprothèse coronaire couverte datant de moins de un an.
- la radiothérapie endocoronaire datant de moins de un an.

Risque thrombotique moyen :

- syndromes coronariens aigus datant de plus d'un mois et angor stable.
- prévention secondaire de l'infarctus du myocarde ou de l'artérite.
- 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 thromboembolique et sans cardiopathie emboligène.

Risque thrombotique léger :

Il s'agit essentiellement de la prévention primaire par AP du risque de décès et d'infarctus du myocarde chez le sujet de plus 50 ans ayant au moins un facteur de risque vasculaire.

D'autres facteurs surajoutés peuvent transformer un risque de base moindre en risque majeur : facteurs liés au terrain [10,11,15]:

- contexte de l'angioplastie dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu ou d'un infarctus avec sus-décalage du segment ST,
- altération de la fonction ventriculaire gauche,
- présence d'un diabète,
- insuffisance rénale,
- néoplasie évolutive,
- antécédent de thrombose de stent ;

Facteurs liés à la procédure :

- plusieurs vaisseaux stentés,
- longueur du segment stenté (50 mm), tronc commun,
- petit calibre du stent (2,5 mm),
- présence de calcification,

- utilisation de stent actif en dehors des indications reconnues,
- bifurcation coronaire,
- présence d'un stent sous-dimensionné ;

Selon les dernières recommandations publiées en 2011 de la société française d'anesthésie et réanimation SFAR et la société française de cardiologie CFC concernant la Prise en charge du coronarien opéré en chirurgie non cardiaque [19], ils ont classé les chirurgies en chirurgie à faible risque, risque intermédiaire et chirurgie à haut risque (tableau IV) fonction de la fréquence d'événements cardiaques périopératoires ce qui permis de reclasser les risques thrombotiques moindre en risque important.

Tableau IV : montrant le risque cardiaque chirurgical [16-18]

Chirurgie à risque faible	Chirurgie à risque intermédiaire	Chirurgie à haut risque
chirurgies superficielles, chirurgies mammaires, chirurgies ophtalmologiques, chirurgie ambulatoire les procédures endoscopiques	les chirurgies intra- ou rétropéritonéales, chirurgie thoraciques, chirurgie carotidiennes chirurgie de la tête et du cou, chirurgie orthopédiques, chirurgie prostatiques chirurgies à fort potentiel hémorragique.	chirurgies aortiques (y compris par voie endoluminale), vasculaires majeures et vasculaires périphériques. la chirurgie de fracture de hanche du sujet âgé en urgence.

Dans notre série, le risque thrombotique a été établie en fonction de l'indication du traitement antiplaquettaire, des antécédents de chaque patient suivant les différentes sociétés savantes (SFED,FFC,SFAR) et puis on a ajouté le risque cardiaque chirurgical en fonction des recommandations de la SFAR/SFC ce qui a permis de reclasser nos patients avec un risque thrombotique léger en risque thrombotique moyen. En effet, on a classé les patients dans notre série en 3 niveau de risques : la majorité de nos patients (60%) avaient un risque thrombotique léger, le risque thrombotique moyen était constaté chez 24 patients soit 40% et le risque thrombotique important n'était pas constaté chez aucun patient dans notre série.

III. Risque hémorragique :

1. Risque hémorragique chirurgicale :

Le but de l'évaluation du risque hémorragique des interventions chirurgicales est de pouvoir identifier les gestes à plus haut risque hémorragique pour lesquels la poursuite de l'AAS est impossible, de ceux pour lesquels il est préférable de le maintenir [10].

2.1 Risque hémorragique sous monothérapie à base d'AAS :

Sous AAS seul, le risque hémorragique moyen est augmenté par un facteur de 2.5% à 20%, mais ceci ne conduit à aucune augmentation des complications liées au saignement [20,21]. Ni la morbidité ni la mortalité chirurgicale ne sont modifiées par l'AAS en chirurgie dentaire, en ophtalmologie, en chirurgie viscérale, thoracique et vasculaire, lors d'endoscopies ou de biopsies [20,22–26]. En orthopédie, une minorité d'études indiquent une augmentation de 20% du taux de transfusion ; pour les autres, la différence avec ou sans AAS n'est pas significative [27–29]. Seules quelques situations particulières s'accompagnent d'une aggravation de la morbidité sous AAS.

- Après amygdalectomie, le taux de reprise chirurgicale pour hémorragie secondaire est plus élevé chez les malades opérés sous AAS [30].
- Lors de prostatectomie transurétrale (RTUP), le risque transfusionnel est doublé [31,32],
- En neurochirurgie, l'AAS est un facteur additionnel dans le risque d'hématome intracrânien, dont certains ont contribué au décès du patient [33]. Lors d'interventions stéréotaxiques, quelques millilitres de sang vont augmenter l'hypertension intracrânienne favorisant ainsi l'engagement et le décès.

Le risque hémorragique sous Clopidogrel seul est équivalent à celui sous AAS seule [21,34]. Le Prasugrel et le Ticagrélor ne s'administrent pas en monothérapie.

2.2 Risque hémorragique sous bithérapie à base d'AAS + Clopidogrel :

Sous double thérapie antiplaquettaire, par contre, le risque hémorragique en chirurgie non-cardiaque s'élève de 20–60% [21,35].

- En chirurgie abdominale, thoracique et vasculaire, en orthopédie (col fémoral) et lors de biopsie transbronchique, on voit une aggravation moyenne des pertes sanguines de 50%, parfois une augmentation des transfusions (jusqu'à 50%), sans aucune différence de morbidité ni de mortalité directement liée à l'hémorragie [12,36–42].
- Lors de RTUP, l'incidence de saignement passe de 10% à 85% [43].
- En neurochirurgie, on a décrit des hémorragies intracérébrales fatales (cas isolés).
- Le taux de transfusion avec ou sans double thérapie antiplaquettaire ne montre pas de différence statistique dans trois études comparatives, bien qu'il y ait une légère tendance vers l'augmentation sous AAS et Clopidogrel [42,44,45]. Dans d'autres études, il est augmenté de 30 à 50% [36,38]. La différence tient essentiellement au type de chirurgie.
- La chirurgie de la cataracte (chambre antérieure de l'œil) ne nécessite pas d'arrêter les antiplaquettaires, qui n'augmentent pas le risque hémorragique (0.59‰ vs 0.56‰) [46]. La vitrectomie transconjonctivale en anesthésie sous-conjonctivale est également possible sous bithérapie antiplaquettaire sans augmentation des complications hémorragiques (8%) [24]. Par contre les antiplaquettaires dans la chirurgie du glaucome majorent le risque de saignement [2].

Au terme de ces études le risque hémorragique périopératoire attribué aux AP est variable en fonction du type de chirurgie que l'on classe habituellement en trois catégories un risque élevé, intermédiaire ou faible : ce risque est défini a priori lorsque les sociétés savantes ont déterminé une liste de gestes réalisables sous antiplaquettaires. Selon la SFAR [19] un risque hémorragique élevé est déterminé par une liste de chirurgie ne pouvant pas être réalisé sous antiplaquettaires, un risque Intermédiaire dans les chirurgies réalisable sous un antiplaquettaire, et un risque faible dans les chirurgies réalisables sous bithérapie. En l'absence d'une telle liste,

le risque hémorragique doit être jugé acceptable ou inacceptable face au risque lié à l'arrêt des antiplaquettaires.

Pour la majorité des sociétés savantes la classification du risque hémorragique chirurgical conjoint celle de la SFAR [17,47,48], les canadiens ont plus détaillés cette classification en ajoutant deux classes supplémentaire, Selon Alan D. Bell, dans les recommandations de la société canadienne de cardiologie [3], il a classé les risque hémorragiques en 5 classes : un risque très élevé, risque élevé, risque modéré, risque faible et risque très faible.

Dans notre série on a quantifié le risque hémorragique en fonction du type de l'intervention et on l'a classé en 3 catégories, un risque hémorragique faible dans la chirurgie de la cataracte (5 cas), la chirurgie ORL (1 cas), thoracique (3 cas) et générale mineur (1 cas). Un risque hémorragique intermédiaire dans la chirurgie de l'hernie discale (5 cas), la chirurgie ORL (2 cas), thoracique (6 cas), générale (6 cas), et vasculaire (10 cas). Un risque hémorragique élevé dans la chirurgie urologique (6 cas), chirurgie générale majeur (6 cas) et la chirurgie vasculaire (aorte) (9 cas). Ce qui rejoint en globalité les niveaux de risque publié par les différentes sociétés savantes (tableau V), avec des petites variations soit parce que l'hémostase est jugé difficile dans certains chirurgie comme la chirurgie rétro-péritonéale, soit en raison de l'hémorragie massive et les besoins transfusionnels accru qui peut engendrer certains chirurgies comme la chirurgie aortique et la chirurgie carcinologique.

Tableau V : comparant le risque hémorragique chirurgical dans notre série avec celui défini par les différentes sociétés savantes.

	D. Oprea (USA) [47]	CHASSOT PG (Suisse) [48]	Reco HAS [2]	Alan D. Bell (Canada) [3]	Notre série
R. Faible.	<ul style="list-style-type: none"> Ch. Périphérique, plastique, biopsie. Orthopédique mineur. Ch. Générale, Endoscopie. Ch. ORL et de la Chambre antérieure. Ch. Dentaire. 	<ul style="list-style-type: none"> Ch. Périphériques. Ch. ORL et orthopédique mineur. Geste endoscopique sans biopsie/résection, Ch. de la chambre antérieure œil, Ch. Dentaire. 	<ul style="list-style-type: none"> Chambre antérieure de l'œil. Ch. Dentaire. 	<p><u>R. Faible :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Cholécystectomie ou hernie inguinale par laparoscopie. Ch. Dentaires, Ch. Dermatologique, Ophtalmologie. Coronarographie, Endoscopie digestive biopsie de la moelle osseuse ou d'un nœud lymphatique. <p><u>R. très faible :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> extraction dentaire. biopsie de la peau, cataracte. 	<ul style="list-style-type: none"> Ophthalmologie (cataracte). ORL mineur. Ch. Thoracique mineur. Ch. Générale mineur.
R. modéré	<ul style="list-style-type: none"> Ch. Viscérale. Ch. Vasculaire. Ch. Orthopédique et ORL majeur. Ch. Urologique. Ch. Reconstructrice. 	<ul style="list-style-type: none"> Ch. Viscérale, urologique Ch. Cardiovasculaire. Ch. Orthopédique et ORL majeur. L'endoscopie avec biopsie/résection. 	<ul style="list-style-type: none"> Ch. Vasculaire. Ch. Cardiaque. Ch. Orthopédique. ORL. 	<ul style="list-style-type: none"> Autre chirurgie intra-thoracique, intra-abdominale, Orthopédique, vasculaire. biopsie de la prostate ou du col de l'utérus. 	<ul style="list-style-type: none"> Hernie discale. Ch. Thoracique majeur. Ch. Générale majeur. Chirurgie vasculaire. ORL majeur.
R. Elevé	<ul style="list-style-type: none"> Ch. Intracrânienne, du canal lombaire. Ch. Segment postérieur de l'œil. RTUP. 	<ul style="list-style-type: none"> chirurgie cardiaque, La chirurgie avec une hémorragie massive, la chirurgie dans un espace clos (crane, rachis, chambre post de l'œil) 	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie de la chambre postérieure de l'œil. Neurochirurgie. Amygdalectomie. RTUP. 	<p><u>R. Elevé :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ch. Vasculaire, urologique, orthopédique, thoracique majeure. Anastomose intestinale. biopsie rénale, polypectomie colique. <p><u>R. Très élevé :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Neurochirurgie. Chirurgie cardiaque. 	<ul style="list-style-type: none"> Ch. Urologique. Ch. Carcinologique. Chirurgie aortique.

2. Risque hémorragique totalement lié à l'anesthésie :

La pratique d'une anesthésie locorégionale (ALR) chez un patient sous antiplaquettaire comporte probablement un risque accru. Pour Les anesthésies périmédullaires : l'hématorachis, bien que rare, est une complication catastrophique, c'est le résultat d'un saignement persistant dans le canal rachidien, espace clos et inextensible qui conduit à une compression médullaire. Une revue de la littérature rassemblant tous les cas d'hématomes périmédullaires publiés dans la littérature avant 1996 ne retrouve que quelque cas d'hématomes périmédullaires survenus après une ponction anesthésique, antalgique ou diagnostique [49]. Une étude française s'intéressant aux complications de l'ALR, ayant inclus 35 500 rachianesthésies et 5500 périurales, ne rapporte aucun cas d'hématome [50].

Utilisé seul et en l'absence de trouble de la coagulation, l'AAS n'augmentent pas le risque d'accident hémorragique lié à une ponction neuraxiale [51]. Cela est confirmé par plusieurs travaux, notamment l'étude CLASP au cours de laquelle 700 patients traitées par l'AAS ont bénéficié sans complication d'une analgésie périurale [52]. Pour les thiénoxydines, les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure, cependant, leur implication dans la majoration du saignement per- et postopératoire lors de chirurgies invasives incite à la plus extrême prudence en matière d'anesthésiologie.

La pratique de l'ALR et singulièrement la réalisation d'un bloc neuraxial, chez les patients souffrant d'une coagulopathie ou bénéficiant d'un traitement interférant avec la coagulation, peut être associée à une augmentation du risque de complications hémorragiques. Pour la Société française d'anesthésie et de réanimation, les complications hémorragiques des blocs périphériques sont exceptionnelles [53], Ces complications ont été favorisées par un traitement à base d'héparine ou d'AP dans la plus part des cas [54,55]. Lorsqu'elles surviennent, l'évolution est le plus souvent favorable. Dans le but de limiter ce risque, plusieurs sociétés scientifiques d'anesthésie-réanimation, notamment le Journal européen d'anesthésiologie [56], en France [57,58], aux États-Unis [59], en Belgique [60], ont publié des recommandations qui

cadrent la réalisation d'un bloc périmédullaire dans ces circonstances : il est rare qu'un traitement à base d'AAS seule doit être interrompu lors d'interventions chirurgicales et que ce traitement, pour la plupart des sociétés savantes, n'est pas une contre-indication à la réalisation d'une ALR. À l'inverse, toutes ces sociétés s'accordent pour préconiser un arrêt des thiénoxydines d'au moins sept jours pour le Clopidogrel avant une ALR, alors qu'il est recommandé d'éviter une interruption de plus de cinq jours chez les patients à haut risque thrombotique artériel avant la plupart des chirurgies. Cette différence s'explique par l'impossibilité de réaliser simplement des manœuvres d'hémostase en cas de ponction traumatique et le pronostic catastrophique des hématomes périmédullaires symptomatiques.

Les patients à risque particulier doivent être surveillés de façon adéquate afin de raccourcir le délai entre la survenue d'une complication et son traitement (salle de surveillance post interventionnelle). La précocité du traitement chirurgical de l'hématome périmédullaire est un élément essentiel pour la récupération neurologique ultérieure [61]. En effet, la persistance ou la réapparition d'un bloc moteur est un des signes d'alarme faisant évoquer une compression neuraxiale par un hématome périmédullaire. Ces constatations cliniques débouchent sur la réalisation rapide d'une imagerie diagnostique afin de l'objectiver.

Dans notre étude, l'anesthésie locorégionale était pratiquée chez 19 patients sous monothérapie d'AAS soit 31,6% des cas ce qui est similaire aux attitudes des différentes sociétés savantes.

IV. La Gestion péri-opératoire des AP :

Gérer l'arrêt ou le maintien d'un traitement antiplaquettaire (AP) avant une chirurgie non cardiaque est un problème quotidien de l'anesthésiste, du cardiologue et du chirurgien. L'équipe médicochirurgicale est alors confrontée à deux risques antagonistes : le risque de survenue d'un accident hémorragique périopératoire non contrôlable ou un hématome postopératoire favorisé

par le traitement AP, et le risque de survenue d'un accident thrombotique, à l'arrêt du traitement AP qui normalement instauré pour le prévenir (figure 1).

La décision d'arrêter ou de poursuivre un traitement antiplaquettaire avant une chirurgie non cardiaque doit toujours résulter d'une concertation multidisciplinaire, incluant l'anesthésiste réanimateur, le chirurgien, et le prescripteur de l'antiplaquettaire (cardiologue, voire neurologue). Dans la majorité des situations, cette décision est simple. Cependant dans d'autres, c'est une décision collégiale qui devra être prise lorsque les données factuelles sont insuffisantes. Bien qu'un nombre croissant de recommandations ont été publiées par plusieurs sociétés, la gestion périopératoire des antiplaquettaires représente toujours une préoccupation majeure dans la pratique clinique.

Le rôle de l'anesthésiste dans la gestion des AP est d'accorder les impératifs de la chirurgie en termes de risque hémorragique avec les impératifs médicaux qui justifient le traitement par des médicaments antiplaquettaires. En d'autres termes, il s'agit de gérer un double risque, le risque hémorragique lié au maintien des médicaments antiplaquettaires et le risque de thrombose artérielle à l'arrêt de ces médicaments.

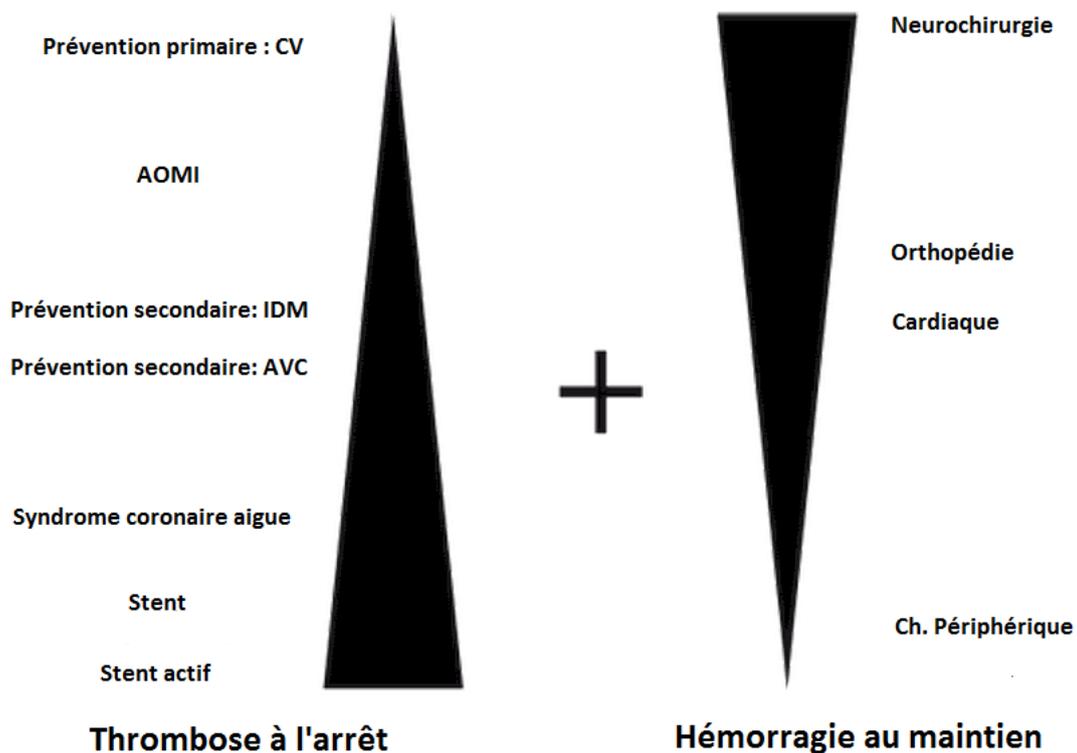


Figure 7 : Gestion du double risque selon la SFAR [62].

1. Balance de risque :

Arrêter les antiplaquettaires augmente le risque d'un accident ischémique, mais les conserver augmente celui d'une hémorragie. Ce dilemme est fréquent, puisque 5–8% des malades bénéficiant d'une revascularisation coronarienne subissent une intervention non-cardiaque dans les 12 mois qui suivent, et 26% dans les 5 ans [63,64]. Pendant des années, presque toutes les sociétés savantes d'anesthésies ont opté habituellement pour la première solution.

Mais les données actuelles font clairement pencher en faveur de la seconde. En effet, si l'on compare les risques, on met dans un des plateaux de la balance les effets du maintien des antiplaquettaires :

- Augmentation du risque hémorragique de 20% (AAS) à 50% (AAS + Clopidogrel) sans modification de la morbidité ni de la mortalité chirurgicales, à l'exception des situations à risque hémorragique excessif (opérations en espace clos ou avec pertes sanguines massives);
- Augmentation inconstante du taux de transfusion ; mais le taux de complications liées à la transfusion n'est que de 0.4 - 1.3% [65] à court terme et 16% à long terme [66];
- L'incidence des accidents ischémiques, variable selon l'importance de l'acte opératoire, est similaire à celle des malades coronariens stabilisés : taux d'infarctus 2-6%, mortalité 1-5% [67].

Dans l'autre plateau de la balance, on voit les effets de l'arrêt des antiplaquettaires :

- Effet rebond avec hyperadhésivité plaquettaire [68] ; la réaction inflammatoire post-chirurgicale et le syndrome de stress augmentent la réactivité des thrombocytes et abaissent la fibrinolyse. De plus, certaines pathologies (diabète, carcinomes) sont accompagnées d'une hypercoagulabilité.
- Lorsque le patient a souffert d'un SCA, le taux d'infarctus est de 1-2% par jour pendant la durée de l'interruption des antiplaquettaires [69-71].
- En peropératoire, le taux de SCA et d'AVC est augmenté 3 à 9 fois [36,43,72].
- Pendant la phase de ré-endothélialisation des stents coronariens, l'incidence moyenne d'infarctus postopératoire est de 35% [73,74].
- La mortalité moyenne de la thrombose de stent postopératoire est de 25-60% ; cela correspond à une augmentation de 10 fois de la mortalité cardiaque postopératoire [75]. La reperméabilisation d'un axe coronarien en urgence dans le postopératoire est plus difficile et plus dangereuse que la transfusion de quelques poches de sang en peropératoire.

La morbi-mortalité de la transfusion, à court terme (0.4-1.3%) comme à long terme (16%), est nettement inférieure à celle d'un arrêt précoce des antiplaquettaires, dont le taux

d'infarctus et la mortalité sont en moyenne de 35% chacun. Il paraît donc évident que les risques de l'arrêt des antiplaquettaires sont en général largement supérieurs à ceux de leur maintien. Les exceptions à cette règle sont les situations qui présentent un risque hémorragique excessif (espace clos, intervention majeur) [17,34,48] :

Bien que l'anesthésiste doive traiter chaque cas sur une base individuelle en accord avec le chirurgien et le médecin prescripteur des AP, il est évident qu'il faut abandonner la routine qui consiste à arrêter toute médication antiplaquettaire avant la chirurgie. L'interruption, si elle a lieu d'être, doit être sélective en fonction de la situation clinique, durer le temps minimum nécessaire et s'intégrer dans un algorithme décisionnel.

2. Chirurgie indiquant l'arrêt de tout AP :

La décision d'arrêt ou de maintien des antiplaquettaires doivent être validée après discussion multidisciplinaire, incluant l'anesthésiste, le chirurgien, et le prescripteur de l'antiplaquettaire (cardiologue, neurologue...), car le risque thrombotique est majeur dans ce cas par effet rebond [69,76,77]. En effet, il a été montré que l'arrêt des antiplaquettaires pouvait augmenter le risque clinique d'accident vasculaire cérébral [7], ou d'infarctus du myocarde grave [5].

Selon J. Machecourt, P. Albaladejo, et les dernières recommandations de la HAS/ANSM [2,10] publié en juin 2012, ils ont bien souligné les chirurgies où l'arrêt des antiplaquettaire est impératif sans substitution même pour un risque thrombotique majeur : la chirurgie du glaucome, la neurochirurgie et l'amygdalectomie, pour la chirurgie urologique ils préconisent une interruption du traitement chez les patients à risque thrombotique élevé ou augmenté. La même chose pour G. Helft [14] qui préconisent d'arrêter les AP lorsque le saignement peut menacer le pronostic vital (intracérébral) ou avoir des conséquences irréversible (chambre postérieure de l'œil). Alors que dans les recommandations de la société canadienne de cardiologie [3] et l'ACCP (American College of Chest Physicians) [78], ils ont favorisé le risque

thrombotique en indiquant l'arrêt des antiplaquettaires que si le risque d'événements cardiovasculaires est faible.

Pour A. D. Oprea [47] et Di Minno [79]; l'arrêt des AP est fonction des indications du traitement antiplaquettaires, s'ils sont indiqués pour la primaire ils peuvent être arrêté sans conséquence majeure, Pour les malades sous AP pour la prévention secondaire, il recommande un arrêt chez les patients à risque hémorragique élevé qui ne présente pas un risque thrombotique élevé.

Pour Juan V. Llau dans sa publication dans le journal européen d'anesthésie [80], les antiplaquettaires ne doit pas s'arrêter dans les chirurgies à haut risque hémorragique que si le risque cardiovasculaire et neurologique est estimé faible ou si la prescription des AP était pour la prévention primaire. Pour les malades ayant un risque thrombotique élevé, il préconise un arrêt bref de 3 à 5 jours avec un traitement substitutif.

Dans notre série, Le traitement antiplaquettaire par AAS seul a été arrêté chez 7 malades soit 11.6% des cas ayant tous un risque thrombotique léger : 4 malades de neurochirurgie avec un risque hémorragique moyen. Un malade d'ophtalmologie avec un risque hémorragique léger. 2 malades de chirurgie générale avec un risque hémorragique important. La majorité de ces patients (72%) prenaient les antiplaquettaires pour la prévention secondaire alors que seulement et 2 patients (28%) prenaient ces AP pour la prévention primaire. ce qui est concordant avec les données de la littérature qui préconisent un arrêt des AP chez les patients ayant des risques thrombotique léger [3,47,78-80].

2.1 Les délais à observer

Les délais à observer entre l'arrêt du traitement et le geste invasif envisagé résultent de la synthèse entre les données pharmacologiques, pharmacodynamique et la littérature scientifique. Concernant l'AAS, la perturbation de l'hémostase primaire est complètement corrigée lorsque l'ensemble des plaquettes a été renouvelé, soit après 7 à 10 jours. Or, le renouvellement du pool plaquettaire est de l'ordre de 10 % par jour. En fonction du chiffre

plaquettaire de base, 3 à 5 jours d'arrêt du traitement sont le plus souvent suffisants pour que le patient ait récupéré une fonction hémostatique normale.

Dans notre série, l'acide acétylsalicylique a été arrêté entre 3 à 5 jours avant les interventions, le Clopidogrel 7 à 10 jours avant l'intervention et le Ticlopidine a été arrêté 10 jours avant les interventions. Donc un intervalle entre 3 à 10 jours pour l'ensemble des antiplaquettaires ce qui permet le renouvellement de la majorité des plaquettes et une hémostase normale. Ce délai rejoint ceux publiés par les différents auteurs et la majorité des sociétés savantes. (Tableau VI)

Tableau VI : montrant les délais entre l'arrêt des AP et les interventions selon les auteurs.

	AAS	Clopidogrel	Ticlopidine	Ticagrélor	Prasugrel
T. Cuisset [9]	3 à 5 jours	5 jours	-	5 jours	7 jours
V. Llau [80]	7 jours	10 jours	14 jours	-	-
Machecourt et Albaladejo [10]	3 à 5 jours	5 jours	-	5 jours	7 jours
Samama [81]	3 jours	5 jours	-	5 à 7 jours	7 jours
SHNYDER Joris [13]	3 à 5 jours	5 jours	-	5 jours	7 jours
Oprea [47] + Di Minno [79]	7 à 10 jours	5 jours	-	5 jours	7 jours
HAS/ANSM [2]	3 jours	5 jours	-	5 jours	7 jours
ACCP [78]	7 à 10 jours	5 jours	-	-	5 à 7 jours
Société canadienne de cardiologie (SCC) [3]	7 à 10 jours	5 à 10 jours	-	-	-
Notre série	3 à 5 jours	7 à 10 jours	10 jours	-	-

2.2 Traitement substitutif :

Lorsque l'arrêt des médicaments antiplaquettaires est envisagé. Il peut être simple sans substitution, aussi court que possible (quelques jours pour l'AAS, en considérant que chaque jour, 10 % du pool plaquettaire est renouvelé). Une substitution par du Flurbiprofène ou une HBPM à dose curative a été proposée [57]. Cependant, l'héparine a des effets mineurs sur les plaquettes et ne protège pas du risque d'un événement thrombotique chez ces patients [82]. Cela est confirmé dans l'étude de Collet et al. [5], environ la moitié des 47 patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu au décours d'une interruption d'un traitement

antiplaquettaire avait été substitué par du Flurbiprofène ou une HBPM. La substitution a par ailleurs l'inconvénient majeur d'allonger la durée d'interruption du traitement antiplaquettaire, avec une fausse impression de sécurité. Si l'action antiplaquettaire des anti-inflammatoires non stéroïdiens est indéniable [83], leur utilisation pour substituer l'AAS ou les thiényopyridines n'est plus encouragée [84].

En effet, le relai par les inhibiteurs GP IIb / IIIa (tirofiban et eptifibatide) pendant une courte durée chez les patient avec un risque thrombotique élevé est proposé par plusieurs société savantes [85–88], leur efficacité comme traitement substitutif est démontré par plusieurs études qui n'ont signalé aucune augmentation des évènements thrombotique avec une augmentation négligeable où faible des évènements hémorragiques [89–94]. Néanmoins, une étude récente a signalé la survenue des évènements thrombotique Malgré l'utilisation de ces inhibiteurs [95], ce qui fait de ces thérapies substitutifs un sujet de recherche actuel afin d'avoir des données suffisantes pour établir des recommandations.

Dans notre série, on a un seul cas de substitution des antiplaquettaires chez un malade d'ophtalmologie sous bithérapie AP avec un risque thrombotique moyen, chez qui on a arrêté le Clopidogrel 5 jours avant l'intervention avec la poursuite de l'AAS et on l'a mis sous HBPM 0.6 deux injections sous cutanée matin et soir. Cette substitution n'est pas justifiée parce que l'héparine à des effets mineurs sur les plaquettes et ne protège pas du risque d'un événement thrombotique chez ce malade, et on pouvait continuer le traitement dans ce cas car le risque hémorragique a été faible.

3. Chirurgie possible sous acide acétylsalicylique :

La tendance actuelle est de continuer le traitement par acide acétylsalicylique quel que soit le type d'intervention. Le risque hémorragique sous AAS est faible et le plus souvent sans aucune conséquence transfusionnelle [20]. Deux études récentes randomisées ont apporté la preuve indirecte qu'il était licite de continuer l'AAS en chirurgie non cardiaque. L'étude

d'Oscarsson et al [26], et la PHRC STRATAGEM [22] ayant comparé l'AAS au placebo en périopératoire, et les traitements ont été poursuivis ensuite jusqu'au on post-opératoire. Le nombre d'événements cardiologiques sévères était beaucoup plus élevé dans le groupe qui avait interrompu l'AAS sans qu'il y ait une différence au niveau des hémorragies majeures. La conclusion des auteurs était donc en faveur d'une poursuite du traitement.

Suivant ces études, la majorité des sociétés savantes préconisent la poursuite d'AAS ; selon la SFAR, la HAS et la Société française de Cardiologie (SFC) [2,19], le maintien de l'AAS est la règle de base dans tous les cas de figures à l'exception de chirurgie avec un risque hémorragique majeur. C'est aussi le cas pour l'ACCP [78] dans ces recommandations qui prennent la poursuite d'AAS comme règle générale dans la vaste majorité des interventions (hormis certaines interventions neurochirurgicales) en particulier lorsque cet AP est prescrit en prévention secondaire. Pour les canadiens dans les recommandations de la société canadienne de cardiologie publié en 2011[3], en cas de risque cardiovasculaire élevé ils recommandent le maintien de l'AAS pour les malades sous monothérapie qui vont subir des interventions mineurs (Ch. Dentaire, de la peau, cataracte) ou des interventions chirurgicales non cardiaque et un arrêt du Clopidogrel avec maintien d'AAS chez les malades sous bithérapie si cela peut se faire en toute sécurité.

En effet, il existe des chirurgies considérées à risque majeur (fréquence > 5 %), ou « intermédiaire » (fréquence 2-5 %) d'événements cardiaques périopératoires, correspondant aux conséquences de l'athérombose coronaire. Samama et al. [96] ont montré qu'après une chirurgie majeure, il existait un hyperagrégabilité plaquettaire, une hypofibrinogénémie et une diminution de la fibrinolyse. Dans ce contexte, un arrêt des plaquettaires chez un malade atteint d'athérosclérose peut précipiter la survenue d'un événement thrombotique artériel aigu. Or, Toutes ces chirurgies justifient le maintien d'un traitement par l'AAS chez un patient coronarien connu ou présentant simplement plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire [9]. Le problème est que certaines de ces chirurgies sont aussi à haut potentiel hémorragique ; une discussion collégiale cas par cas est alors nécessaire pour accepter de réaliser ou non sous AAS ces

chirurgies, en sachant que les données des études sont plutôt en faveur du maintien de l'AAS même chez ces patients à haut risque hémorragique.

Dans notre série, la poursuite d'AAS était la règle même pour des risques hémorragique élevé, 53 (88,3%) malades ont poursuivi leur traitement par AAS : 41 malades sous monothérapie d'AAS, 12 malades sous bithérapie. Cela pour des risques hémorragiques et thrombotiques différents ce qui rejoint les stratégies actuelles adaptées par la majorité des sociétés savantes [2,3,19,78].

Si le risque hémorragique s'avère modéré, un AP au minimum doit être poursuivi en péri-opératoire. Chez les patients sous monothérapie d'AAS, on poursuivra le traitement. Chez les patients sous monothérapie de Clopidogrel et en cas d'impossibilité de réaliser le geste sous Clopidogrel seul, il est recommandé d'effectuer un relais par AAS (arrêter le Clopidogrel dix jours avant la chirurgie et débiter la prise d'AAS le jour suivant cet arrêt) [13,62,96]. Dans notre série, on n'a pas de cas traité par monothérapie Clopidogrel.

4. Chirurgie possible sous bithérapie :

La poursuite de la bithérapie antiplaquettaire chez les patients qui vont subir des interventions de faible risque hémorragique est souhaitable quel que soit le risque thrombotique. Elle devient indispensable si le risque thrombotique est élevé. Cela est adopté par la majorité des sociétés savantes. Selon la SFAR, l'AP ne doit pas être interrompu, même en cas de bithérapie, Pour la grande majorité des interventions à faible risque hémorragique [19]. Plusieurs auteurs suivent cette stratégie et préconisent le maintien de la bithérapie antiplaquettaire dans les interventions à risque hémorragique mineur [9,13,14,35,97-102]. Pour le groupe d'expert de l'ACCP, il suggère une poursuite de la bithérapie seulement pour les malades avec un stent coronaire ayant un risque thrombotique majeur [78].

Dans notre série, la poursuite de la bithérapie antiplaquettaire n' a pas été constaté chez aucun patient même pour un risque hémorragique léger, ceci peut être expliqué par la crainte d'une hémorragie massive sous bithérapie.

En cas de bithérapie (AAS + Prasugrel ou Ticagrélor, il est probable qu'un relais 10 jours avant le geste par l'association AAS + Clopidogrel 75 mg soit une option pertinente. Cependant, en l'absence de données disponibles concernant les gestes invasifs sous Prasugrel ou Ticagrélor, il n'est pas possible de recommander formellement une stratégie précise [1]. Dans notre série, on n'a pas de cas traité par l'association AAS + Prasugrel ou Ticagrélor.

5. Reprise des AP :

Comme le syndrome inflammatoire et l'hypercoagulabilité sont maximaux dans la période postopératoire immédiate, il importe de reprendre le traitement antiplaquettaire dans les premières 24 heures après l'intervention. Si la voie orale est contre-indiquée, l'AAS peut s'administrer par voie intraveineuse (Aspégic® 250 mg) et le Clopidogrel, le Prasugrel ou le Ticagrélor par sonde gastrique. Si ces derniers ont été interrompus pendant quelques jours, une dose de charge (300 mg, 60 mg ou 180 mg respectivement) est souhaitable pour rétablir l'effet rapidement et contrebalancer la baisse de réponse aux antiplaquettaires typique du postopératoire [103]. Mais cette manière de procéder est rarement praticable à cause du risque hémorragique. L'indication à une dose de charge devrait se fonder sur un test de réactivité plaquettaire [104].

Dans tous les cas, la reprise précoce des antiplaquettaires en postopératoire est un point clé pour prévenir le risque d'événement cardiovasculaire [9,10,13,14,62,81,105]. Cette reprise dépend du caractère hémorragique de la chirurgie et en tenant compte du risque de saignement postopératoire basé sur l'examen clinique et/ou le débit des drainages. Selon M.SAMAMA [81] la reprise des AP doit se faire rapidement sans dose de charge alors que

plusieurs auteurs préconisent l'administration d'une dose de charge d'AAS ou de Clopidogrel afin d'obtenir un effet rapide sur l'agrégabilité plaquettaire [9,13,62].

Dans notre série, le délai de la reprise des AP a été le plutôt possible après l'évaluation du risque hémorragique propre à l'intervention chirurgicale et aux complications immédiates : l'AP a été réinstauré 6h après l'intervention chez 16 patients, après 24h chez 37 patients, après 2 à 3 jours chez 3 patients et dès la reprise alimentaire chez 4 cas. Ce qui rejoint les données de la littérature [8,9,13,14,62,81,105].

V. Complications :

1. Complications hémorragiques :

Les complications hémorragiques opératoires et postopératoire sont plus fréquente chez les malades sous AP avec une augmentation de saignement significative (voir chapitre III : risque hémorragique), Comme il n'y a pas d'antidote aux antiplaquettaires, seuls le renouvellement spontané des thrombocytes (10%/jour) ou une transfusion de thrombocytes frais peut rétablir la coagulabilité sanguine. On peut estimer que 24 heures après la dernière prise de Clopidogrel ou 12 heures après celle de Prasugrel, les thrombocytes transfusés ne sont plus inhibés, alors que les plaquettes du patient sont encore complètement bloquées par la liaison irréversible [106,107].

La situation est différente pour les inhibiteurs réversibles comme le Ticagrélor, La transfusion plaquettaire perd son efficacité [108-112], car il a la capacité de diffuser entre les plaquettes, de se lier aux nouvelles plaquettes mises en circulation, et de migrer sur les plaquettes fraîchement transfusées, ainsi le Ticagrélor altère considérablement l'efficacité d'une transfusion plaquettaire.

Pour les anti-GP IIb/IIIa, Les plaquettes transfusées restent fonctionnelles 6–8 heures après l'administration de tirofiban ou d'éptifibatide, mais seulement 72 heures après l'arrêt de la perfusion d'abciximab.

Plusieurs mesures pharmacologiques sont envisageables pour contrarier les effets des antiplaquettaires lors des complications hémorragiques [104] :

- Transfusion de plaquettes fraîches, Mais il n'est pas sans risque, car les incidents transfusionnels et les risques de contamination virale ou bactérienne sont plus fréquents avec les perfusions de plaquettes (11%) qu'avec celles d'érythrocytes ou de PFC.
- Anti-fibrinolytiques ; l'Aprotinine, l'Acide Tranexamique et l'Acide Amino-caproïque réduisent significativement les pertes sanguines chez les patients maintenus sous antiplaquettaires avant chirurgie cardiaque. L'Acide Tranexamique améliore sensiblement la fonction plaquettaire.
- Desmopressine ; Bien que son efficacité ne soit pas prouvée cliniquement en cas d'inhibition par des antiplaquettaires, la Desmopressine antagonise leurs effets in vitro.
- Complexe-prothrombine (Prothromplex™).
- Fibrinogène ; maintenir le taux > 1.5 g/L.
- Facteurs de coagulation ; remplacement en fonction des déficits spécifiques tels qu'ils sont définis par les dosages de laboratoire ou par le TEG.
- Le Facteur rFVIIa : peut être utile comme sauvetage ; il réduit significativement les pertes sanguines et permet la normalisation des tests d'agrégabilité plaquettaire.

Toutefois, une thérapeutique trop active et une sur-transfusion de thrombocytes peuvent conduire à une hyperagrégabilité plaquettaire et déclencher une thrombose au niveau de plaques instables ou dans des stents non encore endothélialisés. Il faut donc accepter d'opérer les patients dans un état d'hypocoagulabilité délibérée, seule garantie contre une thrombose aiguë lourde de conséquences. C'est la raison pour laquelle il est recommandé de ne pas administrer

de plaquettes ni de facteurs de coagulation de manière prophylactique, mais seulement en fonction des pertes sanguines.

Dans notre série, on a eu des saignements chirurgicaux importants chez deux malades soit 3.3% des cas : 1 malade de chirurgie vasculaire avec un risque hémorragique important et 1 malade d'urologie avec un risque hémorragique important, ces deux malades sont traité par acide acétylsalicylique seul et ayant poursuivi leur traitement antiplaquettaire on péri-opératoire. Notre conduite était d'arrêter le saignement en assurant une bonne hémostase chirurgicale, maintien de la volémie par remplissage avec des cristalloïdes et des colloïdes de synthèse, caractérisés par un effet volume immédiat, avec transfusion des culots globulaires.

2. Complications thrombotiques :

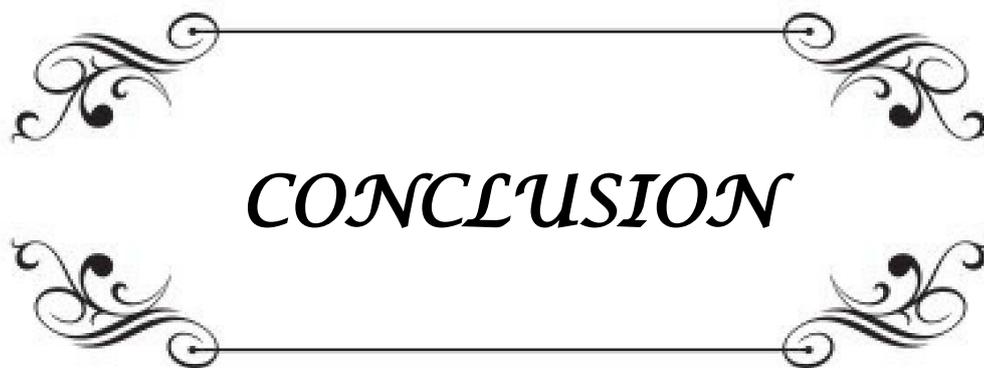
La période péri-opératoire, notamment la période postopératoire immédiate, est particulièrement propice à une diminution des apports en oxygène (hypoxémie postopératoire, anémie, hypotension artérielle, tachycardie) et à une augmentation des besoins en oxygène (tachycardie, poussées d'hypertension artérielle, frissons lors du réchauffement chez un patient hypotherme) favorisant ainsi des complications athérothrombotiques : la plus fréquente et la plus redoutée est l'infarctus du myocarde périopératoire[113,114] qui est un des principaux déterminants de la mortalité postopératoire [115].

Le plus souvent, il s'agit d'un infarctus de type STEMI (sus-décalage du segment ST), accompagnée d'un choc cardiogénique. Cette pathologie réclame un traitement agressif et rapide, à savoir une angioplastie dans les 90 minutes. C'est la raison pour laquelle les cas à haut risque doivent être pris en charge dans des institutions qui ont la capacité de procéder à une PCI à n'importe quelle heure du jour et de la nuit [116]. Mais la pose de stent est problématique, car on est au pic de la réactivité plaquettaire et du syndrome inflammatoire. D'autre part, la

thrombolyse est exclue à cause du risque hémorragique. Les résultats de la revascularisation coronarienne en urgence dans le postopératoire immédiat sont dramatiques, puisque le taux d'infarctus et de mortalité voisine 35% [117,118].

La prévalence importante de ces complications cardiaques en chirurgie impose une surveillance particulière afin de détecter une ischémie myocardique le plus souvent asymptomatique, ou d'autres complications cardiaques qui tendent à être sous-estimées. Par conséquent, un dosage systématique de la troponine et une surveillance de l'ECG paraissent pertinents chez les sujets à risque [119-121]. Les patients ayant présenté une élévation du taux de troponine doivent être référés en post-chirurgie pour réévaluation cardiovasculaire et thérapeutique afin de limiter les conséquences dramatiques.

Dans notre série, on a dépisté l'ischémie myocardique chez les malades avec un risque thrombotique moyen en demandant le dosage de la troponine et un ECG en post-opératoire ce qui est concordant avec les données de la littérature [119-121]. On a eu un seul cas de ischémie myocardique (troponine +) soit 1.6% des cas : chez un malade de chirurgie vasculaire avec un risque thrombotique moyen traité par bithérapie antiplaquettaire à base d'acide acétylsalicylique-Clopidogrel ayant arrêté le Clopidogrel 5 jours avant l'intervention avec une poursuite d'acide acétylsalicylique. La conduite était de surveiller le malade avec une reprise rapide du Clopidogrel et demander l'avis du cardiologue.

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. The word "CONCLUSION" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

CONCLUSION

La gestion périopératoire des antiplaquettaires doit toujours se faire de façon pluridisciplinaire. Il doit être pragmatique et nécessite la prise en compte du double risque : le risque thrombotique relativement facile à évaluer et le risque hémorragique souvent plus difficile à définir. Le rapport de la balance entre ces risques thrombotique de l'arrêt et hémorragique de la poursuite est capital. L'anesthésie locorégionale n'est pas contre-indiquée chez les patients sous monothérapie à base d'AAS, à l'inverse, il est préconisé d'arrêter les thiénoxyridines (CLP, TCL) avant une ALR.

L'arrêt des AP est indiqué lorsque le saignement peut menacer le pronostic vital (intracérébral) ou avoir des conséquences fonctionnelles irréversible (chambre postérieure de l'œil). Pour la plupart des gestes chirurgicaux, le maintien de l'AAS est possible, en particulier chez les patients avec un risque thrombotique important dont il faut maintenir au moins un AP tout au long de la période péri-opératoire. Pour les interventions chirurgicales à faible risque hémorragique, il est souhaitable de poursuivre la bithérapie AP quel que soit le risque thrombotique.

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou HBPM pour substituer l'AAS ou les thiénoxyridines n'est plus encouragée. La reprise des AP doit se faire le plus tôt possible après l'évaluation du risque hémorragique propre à l'intervention chirurgicale, le saignement postopératoire et des complications immédiates.



ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation.

Service d'Anesthésie et Réanimation
Hôpital militaire Avicenne

Dossier :

La gestion péri-opératoire des antiplaquettaires La fiche d'exploitation

Identité :

Age :

Sexe :

Intervention prévue :

Service :

Antécédents personnels :

Médicaux :

Allergie :

Asthme :

Diabète :

Phlébites-varices :

Oestroprog :

Habitude toxique : Tabac

Alcool

Chirurgicaux :

Anesthésique :

Obstétricaux :

Transfusionnels :

Traitements en cours :

Traitements antiplaquettaires :

Indications des traitements :

Prévention primaire

Prévention secondaire

- Infarctus du myocarde
- Angor stable et instable
- Angioplastie percutanée
- Trouble de rythme auriculaire
- Valve mécanique
- Maladie cérébro vasculaire
- Artériopathie périphérique
- Autres :

Le risque thrombotique :

Important

Moyen

Léger

Monothér

Types de

- Ac
- DIIYRIDAMOLE (Persantine®)
- TICLOPIDINE (Ticlid®)
- CLOPIDOGREL (Plavix®)
- PRASUGREL (Effient®)
- TICAGRÉLOR (Brilique®)
- Inhibiteurs du récepteur Gp IIb-IIIa (Tirofiban®)

Autres traitements :

Examen clinique :

Etat général / nutritionnel :

Bon Moyen Mauvais

App resp :

App cardio vasc :

App digestif :

App urinaire :

Syst nerveux :

Syst endocrinien :

Geste prévu :

Exploration invasive :

Chirurgie programmée :

Chirurgie urgente :

Le risque hémorragique :

Important

Moyen

Léger

Type d'anesthésie :

AL

ALR

AG

Bilan préopératoire :

Biologique :

ECG :.....
.....

Autres :

Modalité de la gestion des antiplaquettaires :

Poursuite des antiplaquettaires :

Arrêt des antiplaquettaires :

Le temps d'arrêt avant la chirurgie :

Substitution des antiplaquettaires :

Par :

Moyen pour prévenir l'hémorragie :

Transfusion plaquettaire :

Utilisation des produits hémostatiques :

Molécule :

Autres :

Complications en péri-opératoire :

Complications hémorragiques :

Complications ischémiques :

Décès :

Cause de décès :

Les suites postopératoires :

Complication :

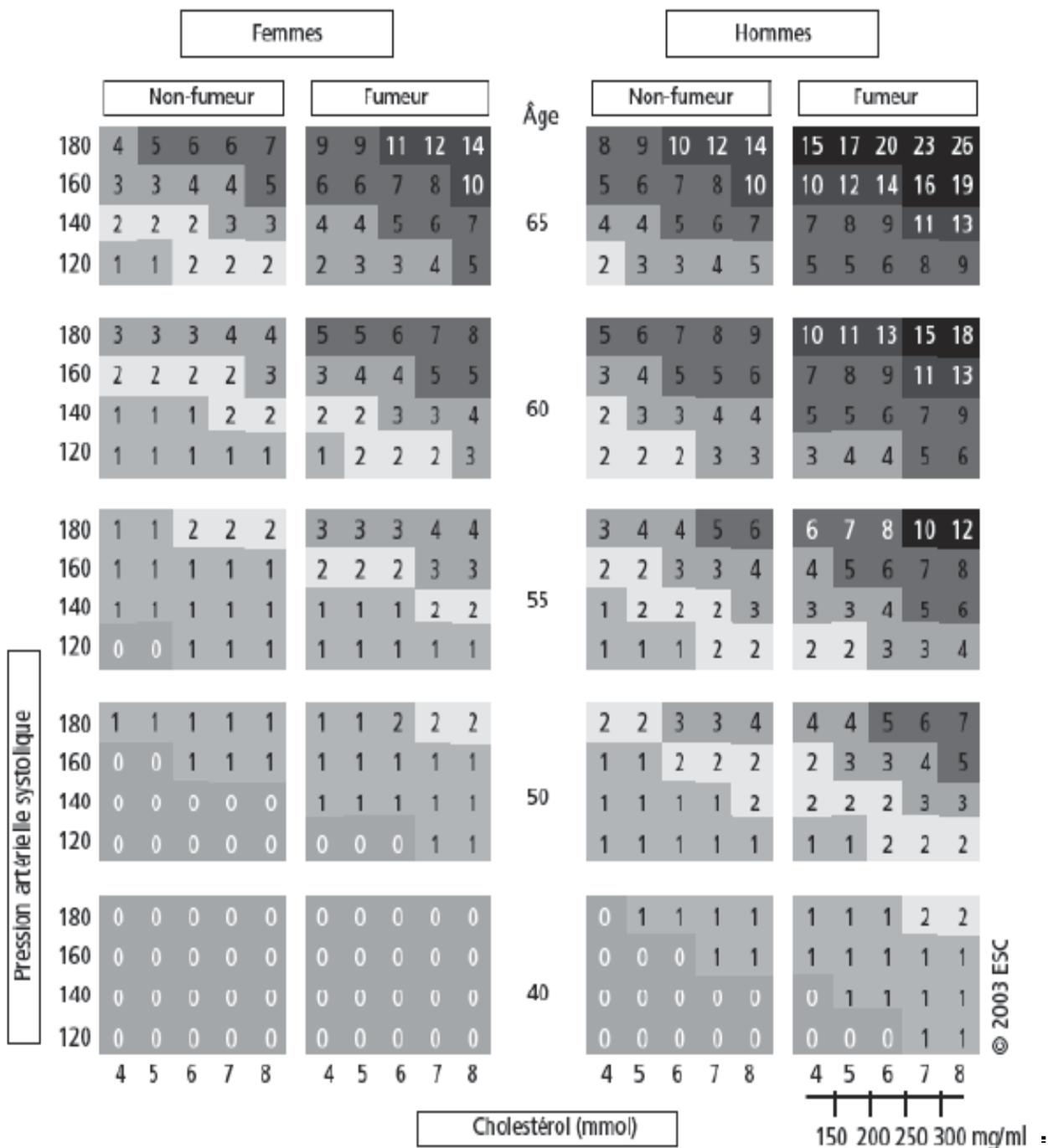
Jours post-op :

Type :

Délai de la reprise des antiplaquettaires :

Annexe 2 : Table SCORE : La prescription d'un antiplaquettaire en prévention primaire suppose de quantifier le risque cardiovasculaire absolu à l'aide d'une échelle de risque (table score).

Risque cardiovasculaire fatal à 10 ans (%) en fonction du sexe, de l'âge, du tabagisme, de la pression artérielle systolique et de la cholestérolémie totale, d'après la référence [122] :



Annexe 3 : Rappel physiologique + pharmacologie des AAP :

VI. Rappel physiologique :

1. Physiopathologie des thrombocytes :

Les plaquettes, ou thrombocytes, sont des éléments essentiels dans la constitution du caillot sanguin. Elles jouent également un rôle primordial dans le syndrome coronarien aigu (SCA) et dans la genèse des plaques athéromateuses. Elles sont doublement associées au processus inflammatoire : d'une part, elles sécrètent des médiateurs inflammatoires lorsqu'elles sont activées, et d'autre part, elles sont stimulées par la réaction inflammatoire systémique.

Les plaquettes sont produites par les mégacaryocytes ; ce sont des cellules anucléées dépourvues de DNA mais porteuses de RNA, et donc capables de synthèse protéique. Dans l'impossibilité de se multiplier, elles ont une durée de vie de 10 jours ; ceci signifie que 10% des plaquettes circulantes sont renouvelées quotidiennement [123]. Leur taux sanguin habituel ($150'000 - 440'000 \text{ mL}^{-1}$) assure une bonne marge de sécurité pour l'hémostase, car le temps de saignement est normal dès que le taux de plaquettes fonctionnelles est la moitié de la norme. Pour cette raison, il suffit d'arrêter pendant 5 jours les substances qui bloquent irréversiblement leur fonctionnement, comme l'AAS ou les Thiénoxydines, pour retrouver une capacité hémostatique normale.

Les plaquettes et les molécules de fibrinogène circulent de manière fluide dans le courant sanguin tant que l'endothélium est intact. Une rupture dans la continuité de ce dernier, qu'elle soit due à une brèche vasculaire ou à une plaque athéromateuse instable, met en contact avec le flux sanguin des éléments normalement camouflés dans la paroi du vaisseau : collagène, facteur de Von Willebrand (FvW), lipides, etc. Ce phénomène va déclencher l'activation plaquettaire, qui procède en trois phases [124] :

- ✓ Phase d'initiation, pendant laquelle les plaquettes adhèrent à la lésion ;

- ✓ Phase d'extension, caractérisée par un recrutement et une agrégation d'autres plaquettes ; il se forme un thrombus blanc ;
- ✓ Phase de perpétuation, marquée par la stabilisation du thrombus au moyen de la thrombine et des facteurs de coagulation (thrombus rouge).

2. Activation plaquettaire :

Lorsque survient une lésion endothéliale, les plaquettes entrent en contact avec le collagène, avec le facteur Von Willebrand, et éventuellement avec les lipides d'une plaque athéromateuse instable ; cette dernière est constituée d'un amas de lipides, de macrophages et d'éléments inflammatoires recouverts d'une fine capsule. Lors de cette rupture endothéliale, la rencontre entre les structures sous endothéliales et les thrombocytes circulants active spécifiquement le récepteur GP Ib/V/IX et provoque une dégranulation plaquettaire qui libère de la thromboxane A₂ (TXA₂), de l'adénosine-diphosphate (ADP) et de la thrombine. Ces substances stimulent à leur tour les récepteurs correspondants de chaque plaquette et ceux des thrombocytes voisins; elles amplifient ainsi la réaction par recrutement de nouveaux éléments (Figure 1,2,3) [103]. Les plaquettes activées changent de forme et développent des spicules typiques.

La stimulation des récepteurs plaquettaires par la TXA₂, l'ADP et la thrombine transmet un signal intracellulaire qui conduit à une hausse du Ca²⁺ ionisé sarcoplasmique et à une baisse de la production d'AMP cyclique (cAMP) ; ce phénomène active le complexe GP IIb/IIIa situé à la surface des plaquettes. Une fois activé, ce dernier se lie au fibrinogène circulant. Cette liaison forme des ponts entre plusieurs plaquettes et devient le ciment qui agglutine les thrombocytes entre eux. La chaîne ainsi formée amorce le bouchon plaquettaire (thrombus blanc).

Lorsqu'elles sont stimulées, les plaquettes libèrent des agents activateurs de la coagulation (TXA₂, ADP, sérotonine, thrombine) dont certains sont aussi des vasoconstricteurs locaux (TXA₂, sérotonine), alors que l'endothélium sécrète des substances qui freinent l'activité plaquettaire et ont un effet vasodilatateur : le NO[•] (baisse du Ca²⁺ ionisé intracellulaire), la

prostacycline PGI₂ (augmentation du cAMP, modulation de la réponse au TXA₂) et l'ecto-ADPase (suppression de la phase de recrutement plaquettaire) (Figure 4). La situation peut évoluer de deux manières [125] :

- Prédominance des agents vasodilatateurs et inhibiteurs des plaquettes : résolution spontanée du thrombus ; la circulation est rétablie mais la cicatrisation de la plaque accroît progressivement sa taille.
- Prédominance des agents vasoconstricteurs et stimulateurs des plaquettes comme le stress, la fumée ou l'inflammation : recrutement massif de thrombocytes et de facteurs de coagulation ; le thrombus devient occlusif et provoque une ischémie ou une nécrose distale.

L'activité endocrine opposée des plaquettes et de l'endothélium maintient un équilibre dynamique au niveau artériolaire. Mais certaines situations sont accompagnées d'une excitabilité plaquettaire exagérée (production excessive de ligand CD-40 et de radicaux libres) : obésité, tabagisme, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, hypertension artérielle, vieillissement, diabète, insuffisance rénale [123].

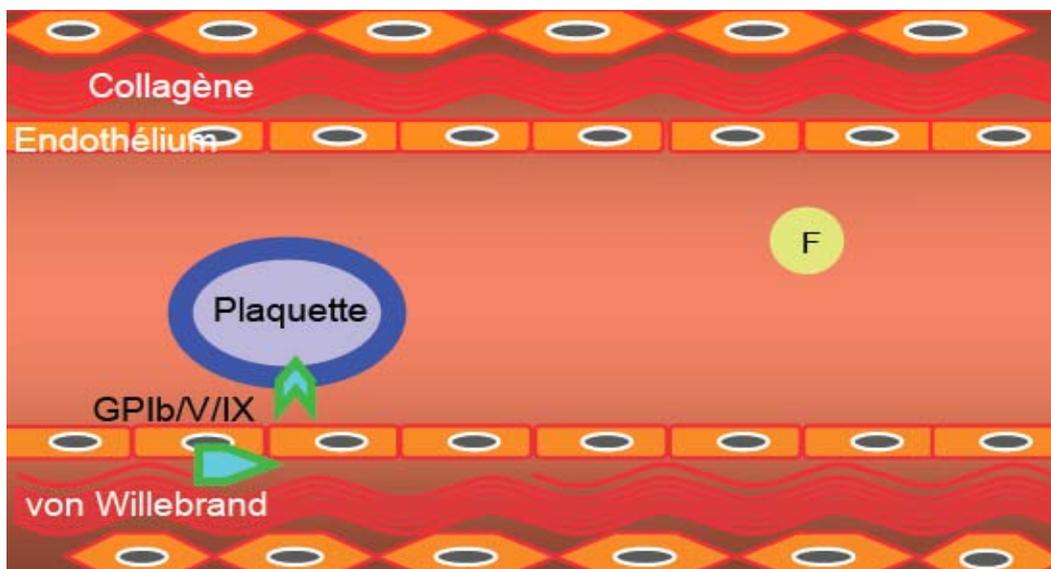


Figure 1 : Les plaquettes et les molécules de fibrinogène (F) circulent fluidement dans le courant sanguin tant que l'endothélium est intact. Le récepteur GP Ib/V/IX reste inactivé ; le facteur Von Willebrand est à l'intérieur de la paroi vasculaire. Le sang n'a aucun contact avec les éléments sous endothéliaux tels le collagène ou les lipides [104].

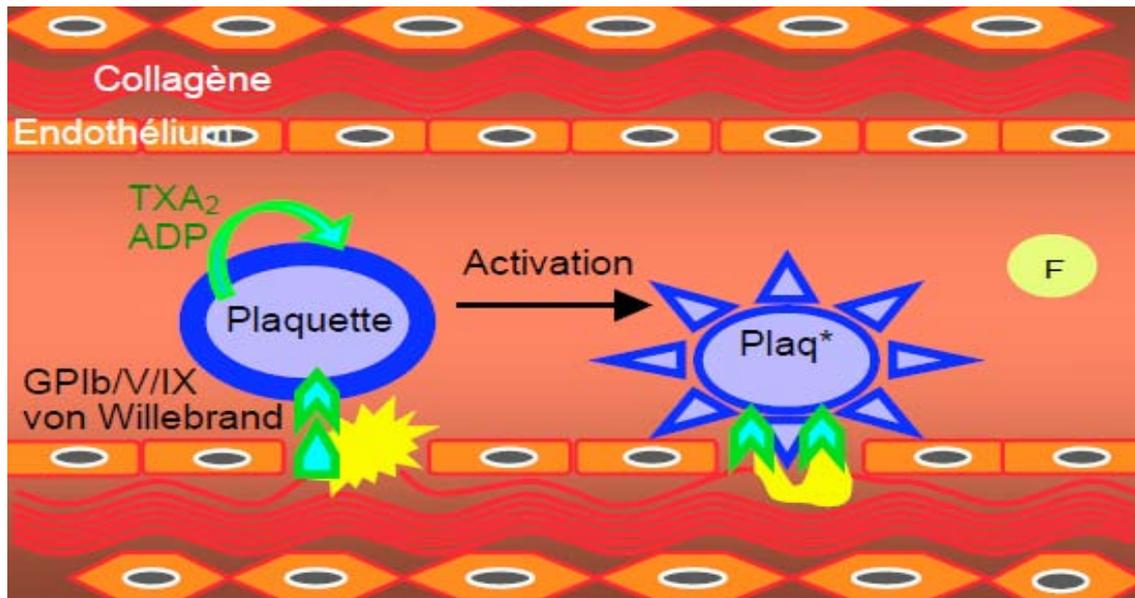


Figure 2 : Lorsque survient une lésion endothéliale, les plaquettes entrent en contact avec les lipides, avec le collagène et avec le facteur Von Willebrand, ce qui active le récepteur GP Ib/V/IX et provoque une dégranulation plaquettaire ; la libération de thromboxane A2 (TXA₂) et d'ADP active les plaquettes, qui adhèrent à l'endothélium lésé. Les plaquettes activées (Plaq*) développent des spicules typiques [104].

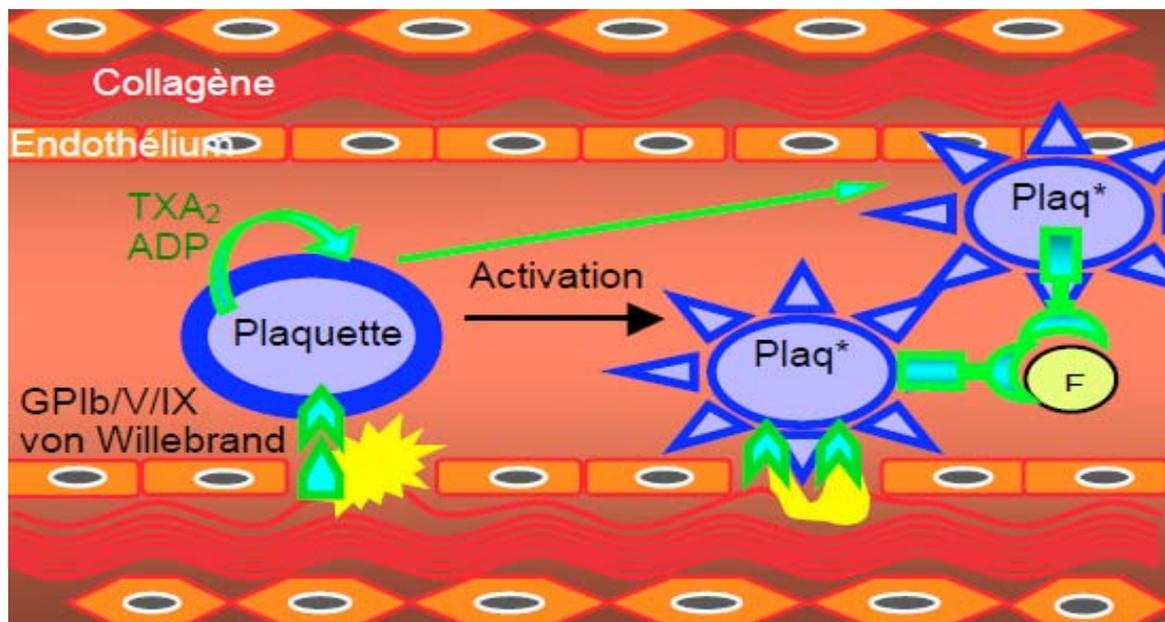


Figure 3 : La stimulation des récepteurs correspondants par la TXA₂ et l'ADP active le récepteur GP IIb/IIIa plaquettaire qui se lie alors au fibrinogène circulant. Les molécules de fibrinogène forment des ponts entre plusieurs plaquettes et la chaîne ainsi formée amorce le bouchon plaquettaire (thrombus blanc) [104].

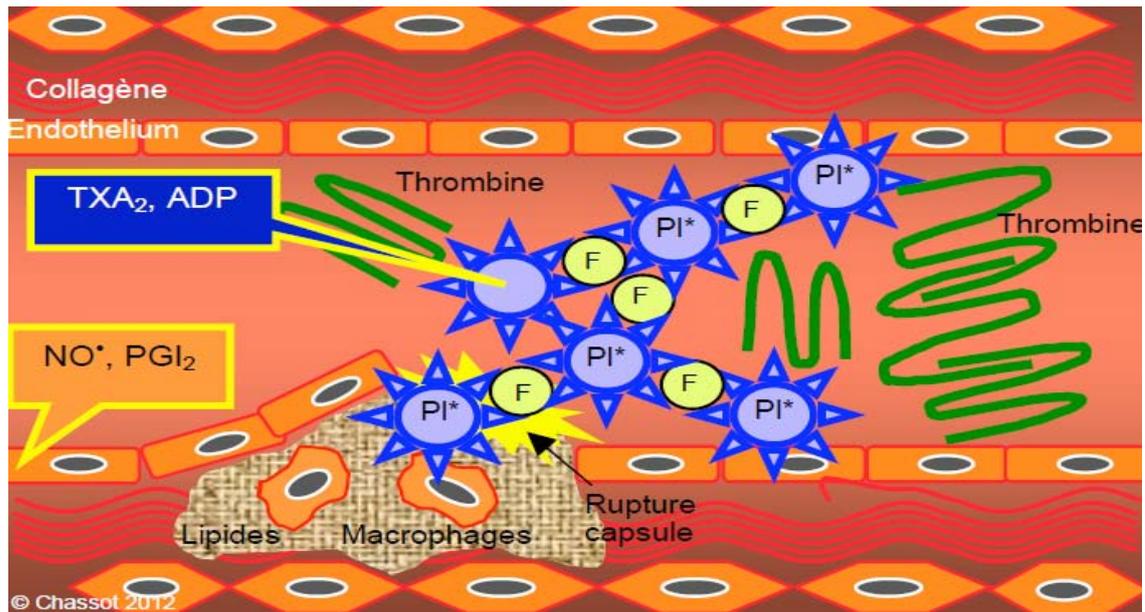


Figure 4 : Une plaque instable est constituée d'un amas de lipides, de macrophages et d'éléments inflammatoires recouverts d'une fine capsule. Lorsque celle-ci vient à se rompre, les structures sous-endothéliales entrent en contact avec les éléments circulants : les plaquettes sont activées, s'agglutinent autour des molécules de fibrinogène et déclenchent l'adhésion de molécules de thrombine. Les plaquettes sécrètent des agents activateurs de la coagulation (TXA₂, ADP) et vasoconstricteurs (TXA₂), alors que l'endothélium sécrète des substances qui freinent l'activité plaquettaire et sont vasodilatatrices (NO[•], PGI₂) [104].

3. Récepteurs plaquettaires :

La surface de chaque plaquette est recouverte de nombreux récepteurs différents (Figure 5) [103,123,124,126,127].

- Récepteurs GP Ib/V/IX; ils sont activés par le facteur Von Willebrand et le collagène, qui sont de puissants stimulateurs plaquettaires; ils provoquent une dégranulation qui libère de la TXA₂ et de l'ADP à l'extérieur de la plaquette ; ils assurent également l'adhérence de la plaquette au sous-endothélium par leur lien avec le facteur Von Willebrand et le collagène.
- Récepteurs thromboxane-prostanoïde (TP α et β) pour la thromboxane A₂ (TXA₂); celle-ci est libérée par la dégranulation qui accompagne la stimulation des

récepteurs GP Ib/V/IX; elle est synthétisée à partir de l'acide arachidonique des membranes par la cyclo-oxygénase-1 (COX-1); c'est également un puissant vasoconstricteur local (inhibé par la prostacycline PGI₂ sécrétée par l'endothélium).

- Récepteurs P2Y₁ et P2Y₁₂ sensibles à l'ADP ; le premier est responsable du changement de configuration de la plaquette (activation de la protéine G_q et libération de Ca²⁺, le deuxième de l'amplification de l'agrégation induite par le récepteur GP Ib/V/IX, la TXA₂, la thrombine et la sérotonine (activation de la protéine G_i et baisse du taux d'AMPc).
- Récepteurs PAR₁ et PAR₄ pour la thrombine ; celle-ci stimule les plaquettes à une concentration beaucoup plus faible que celle nécessaire à déclencher la cascade de la coagulation ; toutefois, la capacité de la thrombine à cliver le fibrinogène en fibrine est plus importante pour l'hémostase que son effet sur les plaquettes.
- Récepteurs 5HT-2A pour la sérotonine ; celle-ci est impliquée dans la stimulation plaquettaire liée aux cisaillements et aux tourbillons du flux ; c'est également un vasoconstricteur local.
- Récepteurs glycoprotéine (GP) IIb/IIIa ; leur activation est le point d'aboutissement de la stimulation plaquettaire : leur liaison au fibrinogène agglutine les plaquettes entre elles ; ils se lient également au FvW pour ancrer la plaquette à la paroi vasculaire lésée.

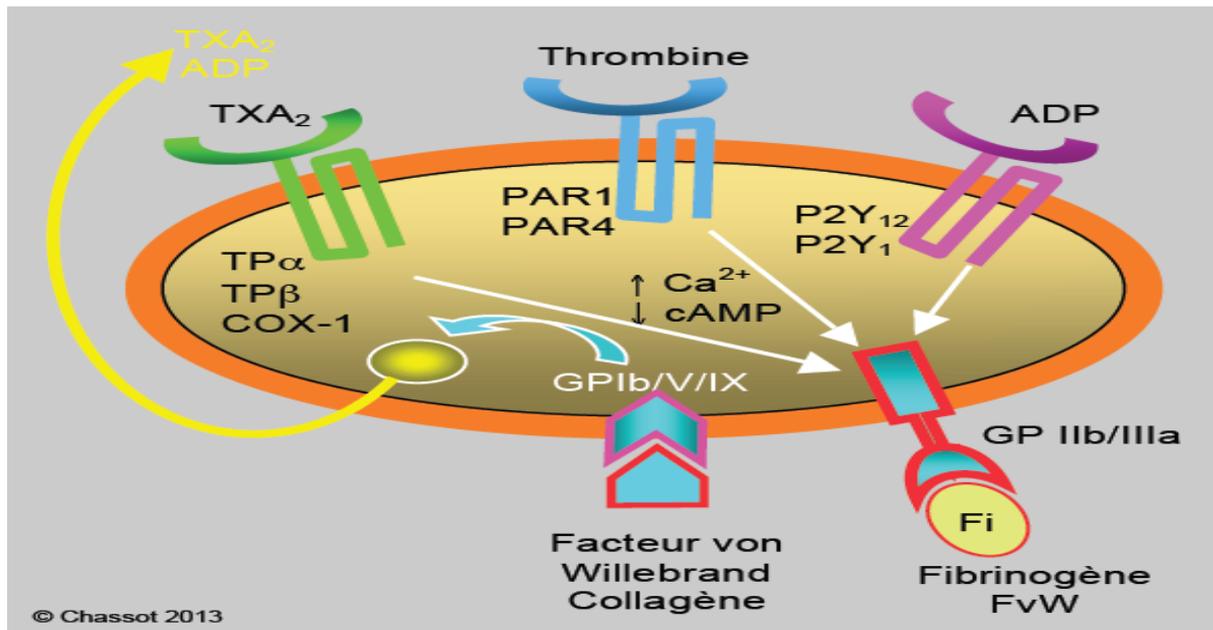


Figure 5 : Plusieurs types de récepteurs sont localisés à la surface d'une plaquette. Lors de lésions endothéliales, le facteur Von Willebrand (FvW) et le collagène activent le récepteur GP Ib/V/IX. Ceci provoque une libération de thromboxane A₂ (TXA₂), d'ADP, de thrombine et de sérotonine. Ces substances vont activer les récepteurs correspondants de la plaquette et des thrombocytes du voisinage (TP α et β , P2Y₁ et P2Y₁₂, PAR1 et PAR4). La stimulation de ces récepteurs induit une élévation du Ca²⁺ intracellulaire et une baisse de l'AMP cyclique, ce qui conduit à une activation du récepteur GP IIb/IIIa ; celui-ci se lie au fibrinogène, qui agglutine plusieurs plaquettes entre elles, et au FvW qui ancre la plaquette à la paroi. PAR : Protease-Activated Receptor. TP: thromboxane/prostanoïde [104,126].

VII. PHARMACOLOGIE DES ANTIPLAQUETTAIRES :

1. Les antiplaquettaires classiques :

Selon le type de récepteur bloqué sur les thrombocytes, on distingue plusieurs classes de substances antiplaquettaires (Tableaux 1 et 2, Figure 6).

- ✓ Bloqueur irréversible de la cyclo-oxygénase-1 (COX-1) : AAS ;
- ✓ Bloqueurs réversibles de la COX-1 : anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ;
- ✓ Bloqueurs du récepteur ADP (P2Y₁₂) : irréversibles (TICLOPIDINE, CLOPIDOGREL, PRASUGREL) ou réversibles (TICAGRELOR, CANGRELOR, ELINOGRÈL) ;

- ✓ Antagonistes des récepteurs glycoprotéine (GP) IIb/IIIa : ABCIXIMAB, TIROFIBAN, EPTIFIBATIDE ;
- ✓ Inhibiteur des phosphodiésterases (IPDE) ; IPDE-3 : CILOSTAZOL ; IPDE-5 : DIPYRIDAMOLE ;
- ✓ Bloqueur réversible du récepteur de la thromboxane A2 : TERUTROBAN ;
- ✓ Bloqueurs réversibles du récepteur de la thrombine : VORAPAXAR, ATOPAXAR ;
- ✓ Bloqueurs des molécules d'adhésion : DZ697b, ARC1779.

On considérera ici comme antiplaquettaires classiques : les anti-COX-1 comme l'AAS et les AINS, les thiénopyridines comme la TICLOPIDINE et le CLOPIDOGREL, les anti-GP IIb/IIIa (ABCIXIMAB, TIROFIBAN, EPTIFIBATIDE), et les IPDE (CILOSTAZOL, DIPYRIDAMOLE). Les nouveaux antiplaquettaires comprennent deux bloqueurs du récepteur ADP qui sont récemment arrivés sur le marché, le PRASUGREL ET LE TICAGRELOR.

Tableau I : Activité et voie d'administration des antiplaquettaires.

	Récepteur	Liaison	Biotransformation	Voie
AAS	COX-1 (TXA2)	Irréversible	Aucune	Orale
CLOPIDOGREL	ADP P2Y12	Irréversible	P450 hépatique	Orale
PRASUGREL	ADP P2Y12	Irréversible	P450 hépatique	Orale
TICAGRELOR	ADP P2Y12	Réversible	Aucune	Orale
CANGRELOR	ADP P2Y12	Réversible	Aucune	Intraveineuse
ELINOGRÉL	ADP P2Y12	Réversible	Aucune	Orale et IV
VORAPAXAR	Thrombine PAR1	Réversible	Aucune	Orale
TERUTROBAN	Thromboxane A2	Réversible	Aucune	Orale

Tableau II : Pharmacocinétique des antiplaquettaires

	Dose de charge	Entretien	Délai d'action	Demi-vie
AAS	160-325 mg	50-160 mg/j	< 1 h	< 1 h*
CLOPIDOGREL	300-600 mg	75 mg/j (150mg/j)	3-8 h	7.5 h (métab< 1h)*
PRASUGREL	60 mg	10 mg/j	1h	3.7 h (métabolite)*
TICAGRELOR	180 mg	2 x 90 mg/j	2h	7-13 h
CANGRELOR	30 mcg/kg	Perf 4 mcg/kg/min	15min	3-6 min
ELINOUREL	20-40 mg	10-20 mg	20min (iv), 2h (po)	12 h
VORAPAXAR	40 mg	2.5 mg/j	2h	≥ 200 h
TERUTROBAN	10-30 mg	10-30 mg/j	1h	6-10 h

Le délai d'action est le temps entre la prise de la substance et son pic d'activité. Pour le CLOPIDOGREL, il est inversement proportionnel à la dose de charge. Perf : perfusion continue. iv : administration intraveineuse. Métab : métabolite. * : la demi-vie pharmacologique ne correspond pas à celle de l'effet clinique puisque l'inhibition plaquettaire est irréversible ; la récupération dépend du renouvellement des plaquettes (10%/jour).

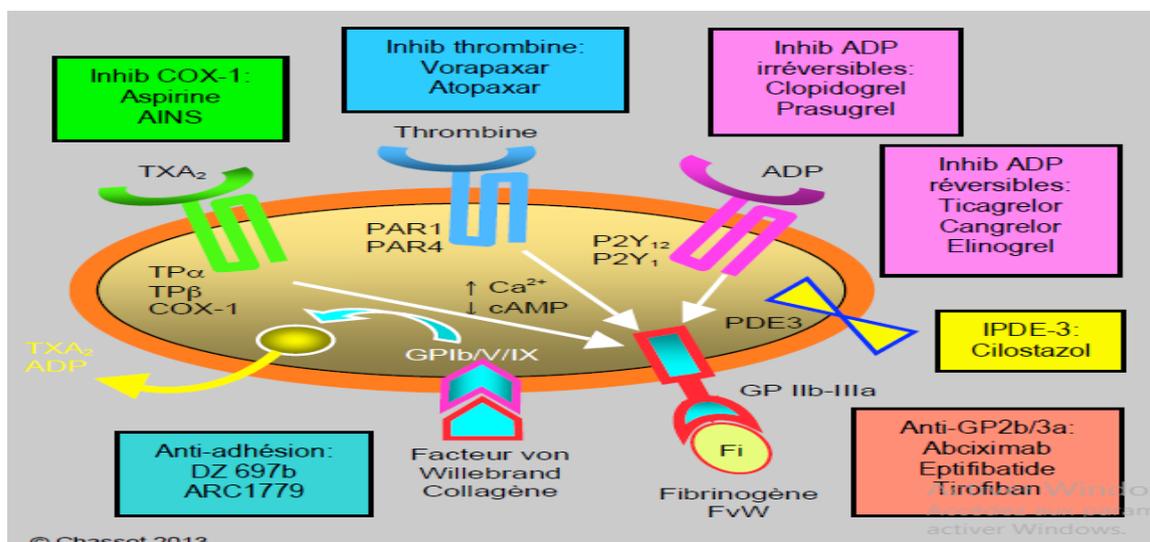


Figure 6 : Les différentes catégories d'antiplaquettaires, classés selon le récepteur bloqué. Inhib : inhibiteurs. IPDE : inhibiteur des phosphodiésterases. FvW : facteur Von Willebrand. Fi : fibrinogène [104].

Acide acétylsalicylique :

L'AAS bloque la cyclo-oxygénase-1 (COX-1) des plaquettes, ce qui inhibe irréversiblement la formation de thromboxane A₂ à partir de l'acide arachidonique des membranes. Elle interrompt aussi la synthèse de la prostacycline (PGI₂) dans l'endothélium, mais de manière réversible et moins sensible [103]. L'inhibition est totale avec des doses de 50 à 160 mg par jour (dose de charge : 250-500 mg) ; les doses supérieures n'augmentent pas l'effet (sauf en cas de poids corporel élevé), mais accroissent le risque d'hémorragie digestive spontanée [128]. Après interruption de l'AAS, le temps de saignement et l'agrégabilité plaquettaire sont normalisés en 4-6 jours [129-131].

En prévention secondaire, l'AAS diminue le risque d'accident cardiovasculaire de 26% en moyenne, pour une augmentation du risque hémorragique annuel de 1.3%/an, en majeure partie des hémorragies digestives [116,132-135].

- Baisse de récurrence après infarctus 34%
- Baisse de mortalité après SCA 26%
- Baisse de mortalité et de thrombose après stent 25%
- Baisse de récurrence après AVC 22%

L'AAS est un traitement à vie qui ne doit plus être interrompu, sous peine d'augmenter le risque d'infarctus et de décès de 50-60% [136]. En prévention primaire, l'AAS n'est indiquée que si le risque d'accident cardiovasculaire est $\geq 5\%/an$ [124,128].

Les inhibiteurs de la COX-2, qui est nécessaire à la synthèse de la prostacycline (PGI₂) dans l'endothélium, modifient l'équilibre entre l'inhibition et l'activation plaquettaires par la PGI₂ et la TXA₂, respectivement. Cette perte de balance en faveur de la TXA₂ double le risque d'infarctus myocardique chez les consommateurs d'anti-COX-2, même s'ils ne présentent aucun facteur de risque clinique pour une thrombose coronarienne [137].

Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) :

Le Clopidogrel est la thiéno-pyridine d'utilisation la plus courante depuis l'abandon de la Ticlopidine à cause de ses effets secondaires (hémorragie digestive, neutropénie, thrombocytopenie). Les thiéno-pyridines sont des inhibiteurs non-compétitifs irréversibles du récepteur ADP P2Y₁₂ ; elles empêchent les plaquettes de sécréter leurs médiateurs thrombogènes et inflammatoires, et préviennent leur agrégation. Administré seul, notamment chez les patients intolérants à l'AAS, le Clopidogrel n'est que marginalement plus efficace que celle-ci ; il présente le même risque hémorragique. Mais le Clopidogrel est en général prescrit en combinaison avec l'AAS (bithérapie). Dans ces conditions, il diminue le risque cardiovasculaire de 36% en moyenne en prévention secondaire [132,133,135,138-143].

- ✓ Baisse de récurrence et mortalité après sus-décalage du segment ST (STEMI) 46%
- ✓ Baisse de mortalité après syndrome coronarien aigu (SCA) 26%
- ✓ Baisse de mortalité et de thrombose après stent 31-50%
- ✓ Baisse de récurrence après accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI) 30%.

Mais la bithérapie augmente le risque hémorragique de 2.1%/an (incidence de saignements : 1.5 - 2.1%). Or, l'hémorragie est un risque en soi ; lors de syndrome coronarien aigu, elle augmente de 5 fois la mortalité à un mois, soit autant que la nécrose de la zone à risque [144]. L'addition de Clopidogrel à l'AAS ne présente aucun intérêt en prévention primaire [145].

Le métabolisme du Clopidogrel présente plusieurs particularités [146-148] :

- ✓ 85% de la substance absorbée dans le tube digestif est détruite par les estérases ; ces enzymes sont particulièrement actives chez les diabétiques, ce qui diminue d'autant l'efficacité du médicament chez ces patients [149].
- ✓ Le Clopidogrel est un précurseur inactif dont la demi-vie est de 6-8 heures ; il doit être oxydé par des cytochromes hépatiques du groupe P450 (CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19) en deux étapes : transformation en 2-oxo-clopidogrel puis en composé thiol actif mais instable, dont la demi-vie est d'environ 60 minutes.

- ✓ Ce métabolite actif bloque irréversiblement le récepteur ADP P2Y₁₂ de manière covalente (pont disulfure avec la cystéine) pour toute la durée de vie de la plaquette.
- ✓ Bien qu'irréversible, l'inhibition n'est pas totale ; la réduction de l'agrégation plaquettaire est de 40-60%.

Le temps nécessaire à atteindre le pic d'effet dépend de la dose de charge : il est de 72 heures avec 75 mg, de 8 heures avec 300 mg et de 4 heures avec 600 mg. La dose d'entretien est de 75 mg/jour ; bien que l'augmentation de l'effet clinique ne suive pas linéairement celui de la dose, un dosage doublé (150 mg/j) accroît le degré d'inhibition plaquettaire de 31 à 50%, améliore la fonction endothéliale et diminue le taux de protéine C-réactive [148]. Cinq jours après l'arrêt du Clopidogrel, 57% des individus ont \leq 20% d'inhibition plaquettaire résiduelle, et 87% ont une agrégabilité normale [150,151]. Le Clopidogrel présente cinq inconvénients majeurs [106,152]:

- ✓ Sa biodisponibilité est faible et sa biotransformation variable ;
- ✓ Son degré d'inhibition plaquettaire n'est que de 40-60% ;
- ✓ Son effet s'installe lentement et met plus de 5 jours à disparaître ;
- ✓ Son inhibition plaquettaire est irréversible ; il faut attendre le renouvellement des plaquettes (10%/jour) pour que son activité cesse ;
- ✓ Son activité antiplaquettaire est sujette à une grande variabilité interindividuelle (12-35% de non-répondeurs).

Anti GP-IIb/IIIa :

Les antagonistes des récepteurs glycoprotéine (GP) IIb/IIIa agissent au point effecteur terminal de la fonction des thrombocytes ; ils bloquent ainsi la liaison avec les molécules de fibrinogène. Ils sont utilisés essentiellement pour la prévention de la thrombose immédiate après PCI (percutaneous coronary intervention) avec ou sans pose de stent, et sont prescrits pour 24-48 heures [153]. Ils réduisent d'au moins 60% le taux d'évènements ischémiques,

particulièrement dans les situations à haut risque : diabète, syndrome coronarien aigu, troponines très élevées [154]. Cependant, la prescription de hautes doses de Clopidogrel, l'arrivée d'antiplaquettaires plus efficaces (Prasugrel, Ticagrélor) et l'utilisation de Bivalirudine ont considérablement réduit leur portée [155,156]. Dans ce contexte, leur efficacité dans les angioplasties et poses de stents électives est douteuse, et leur utilisation est de plus en plus réservée aux cas à haut risque (diabète, stents complexes), aux infarctus étendus (troponines très élevées) et aux syndromes coronariens aigus [154,157].

L'abciximab (RheoPro®, anticorps monoclonal, bloqueur irréversible) a une demi-vie sérique de 23 heures, alors que le Tirofiban (Aggrastat®, dérivé de la tyrosine) et l'eptifibatide (Integrilin®, Heptapeptide) ont une demi-vie de 2 heures et 2.5 heures respectivement ; leur inhibition est de type compétitif. L'activité des thrombocytes est récupérée 6 heures après l'administration de tirofiban, 8 heures après celle d'eptifibatide, mais seulement 72 heures après l'arrêt de la perfusion d'abciximab.

Inhibiteurs des phosphodiésterases (IPDE) :

Le Dipyridamole est un inhibiteur de la phosphodiésterase-5 des plaquettes. Il a également trois effets distincts : 1) baisse de l'agrégation plaquettaire, 2) vasodilatation artériolaire, et 3) tachycardie. Il est utilisé en association avec l'AAS (Asasantine®) dans la prévention secondaire de l'AVC non embolique (dose d'entretien : 200 mg/jour). Il est inférieur au Clopidogrel pour la prévention de l'infarctus et de la thrombose de stent chez les patients intolérants à l'AAS [158].

Le Cilostazol (Pletal®) est un inhibiteur de la phosphodiésterase-3 des plaquettes qui freine la dégradation de l'AMP cyclique ; comme le taux intracellulaire de ce dernier augmente, l'activité des thrombocytes diminue. La substance a trois effets distincts : 1) baisse de l'agrégation plaquettaire, 2) vasodilatation artériolaire, et 3) inhibition de la croissance des cellules musculaires lisses. En triple association avec l'AAS et le Clopidogrel, le Cilostazol contribue à la réduction des accidents ischémiques, mais est surtout efficace pour réduire le taux de resténose des stents due à la prolifération endothéliale et musculaire lisse

[139,159,160]. Il réduit davantage l'activité plaquettaire que le doublement de la dose de Clopidogrel [161]. Bien que les études portent sur 12 de petites séries, il ne semble pas que le risque hémorragique soit augmenté. La demi-vie d'élimination du Cilostazol (100 mg 2 fois/jour) est de 21 heures ; ses métabolites sont éliminés par voie rénale.

2. Les nouveaux antiplaquettaires :

1.4 Prasugrel (Efient®, Effient®) :

Le Prasugrel est une nouvelle thiéno-pyridine sur le marché depuis 2010 ; c'est un bloqueur irréversible du récepteur ADP P2Y₁₂ (pont disulfure), mais il présente des différences pharmacologiques avec le Clopidogrel (voir Tableaux I et II) [162].

- Les estérases transforment le Prasugrel en un métabolite intermédiaire actif et non en une substance inactive ;
- Le métabolisme hépatique ne présente qu'une seule étape via le cytochrome CYP3A4 ; il est beaucoup plus constant que celui du Clopidogrel car il ne dépend pas du phénotype des cytochromes [163] ;
- La demi-vie du métabolite actif est de 3.7 heures.

Le Prasugrel est environ 10 fois plus puissant que le Clopidogrel. Après une dose de charge de 60 mg, le temps nécessaire à atteindre le pic d'effet est d'une heure (pic de concentration plasmatique à 0.5 heure). Le degré d'inhibition plaquettaire obtenu est de 80% à 6 heures. Le taux de non-répondeurs n'est que de 3% (25% avec le Clopidogrel) [164]. La dose d'entretien est de 10 mg/jour.

L'étude TRITON-TIMI 38 a comparé le Prasugrel au Clopidogrel chez 13'608 patients sous bithérapie (AAS + Prasugrel ou Clopidogrel) après SCA. Le Prasugrel diminue davantage le risque d'accident cardiovasculaire, particulièrement chez les diabétiques et après infarctus de type STEMI [163,164,165]. Après PCI, le Prasugrel est deux fois plus efficace que le Clopidogrel dans la prévention de la thrombose de stent, particulièrement pendant le premier mois [163]. Par

contre, il fait jeu égal avec le Clopidogrel lorsque les malades ne sont pas revascularisés [166], bien qu'il diminue significativement la réactivité plaquettaire [167]. Ceci démontre une fois de plus le manque de corrélation entre l'agrégabilité plaquettaire in vitro et le devenir clinique des patients.

Malheureusement, le Prasugrel présente un risque d'hémorragies majeures très augmenté par rapport au Clopidogrel. Les personnes âgées (> 75 ans), les malades de petite taille (< 60 kg) et les patients souffrant d'AVC (risque d'hémorragie intracrânienne) sont particulièrement exposés au risque de saignement spontané; de plus, l'efficacité du Prasugrel est limitée dans ces catégories de malades [168]. Au cours d'opérations cardiaques, les pertes sanguines sont augmentées plus de quatre fois par rapport au Clopidogrel. Le bénéfice du Prasugrel apparaît pendant le premier mois après SCA ou PCI, après quoi les courbes de survie sous chacun des deux médicaments deviennent parallèles [163]. Pour cette raison, il a été proposé de passer du Prasugrel au Clopidogrel après 4-6 semaines chez les malades à risque hémorragique élevé [169].

D'une manière générale, le Prasugrel est contre-indiqué en cas d'anamnèse d'accident vasculaire cérébral, d'âge avancé et de risque hémorragique élevé. De ce fait, il est préférable de ne pas l'utiliser si une intervention chirurgicale est envisagée dans un futur proche, notamment en cas de SCA pouvant conduire à une revascularisation coronarienne chirurgicale.

Les indications propres du Prasugrel sont les situations où il donne des résultats très supérieurs à ceux du Clopidogrel [155,165,170] :

- ✓ Infarctus de type STEMI (effet clinique en < 1 heure) ;
- ✓ SCA / infarctus non-STEMI si PCI certaine (anatomie coronarienne connue, pas de chirurgie) ;
- ✓ SCA, infarctus et PCI chez les diabétiques ;
- ✓ Stents à haut risque ou anamnèse de thrombose de stent sous Clopidogrel ;
- ✓ Résistance au Clopidogrel selon le génotypage ou les tests d'activité plaquettaire.

Compte tenu de son haut degré d'inhibition plaquettaire, il est recommandé d'arrêter le Prasugrel 7 jours avant une opération, bien que la coagulation soit théoriquement normale lorsque > 50% des plaquettes ont été renouvelées (5 jours). Cette recommandation, proposée pour des raisons de sécurité [86,116], est confirmée par une étude montrant que l'agrégabilité plaquettaire est récupérée à 78% après 7 jours d'arrêt du Prasugrel (test VerifyNow™) [150].

Le métabolisme variable du Clopidogrel, les risques hémorragiques du Prasugrel et la longue durée d'action des deux médicaments ont incité à rechercher de nouvelles substances antiplaquettaires dont les caractéristiques devraient être une activité rapide, puissante, réversible et constante dans la population. Le profil pharmacologique de ces différentes molécules est détaillé dans les Tableaux I et II.

1.5 Ticagrélor (Brilinta®, Brilique®, Possia®) :

Le Ticagrélor est une cyclopentyl-triazolo-pyrimidine mise sur le marché en décembre 2010. Il présente des caractéristiques très différentes des thiéno-pyridines [108-112,171].

- ✓ Action directe sans nécessité d'une transformation hépatique, bonne biodisponibilité.
- ✓ Antagonisme réversible du récepteur ADP P2Y₁₂ dont il modifie la configuration de manière non définitive. Le Ticagrélor ne bloque pas la liaison avec l'ADP mais inactive le récepteur, ce qui inhibe la stimulation des protéines G_q (libération du Ca²⁺) et G_i (inhibition de l'AMPC); le récepteur reste fonctionnel lorsqu'il se dissocie de la molécule. Lorsqu'on interrompt le traitement, la disparition de l'effet ne dépend pas du renouvellement des plaquettes comme pour les thiéno-pyridines, mais de la demi-vie d'élimination de la substance.
- ✓ Puissante inhibition plaquettaire : 93% à 2.2 heures ; le degré d'inhibition est le même chez les patients résistant au Clopidogrel [172].
- ✓ Délai d'action bref : l'inhibition plaquettaire est de 79% une heure après la dose de charge (180 mg), alors qu'elle n'est que 23% pour le Clopidogrel [110].

- ✓ Après l'arrêt du traitement, la chute de l'effet est de 1% par heure (0.5%/heure pour le Clopidogrel). L'inhibition plaquettaire n'est plus que de 20% à 72 heures, soit le même niveau que celui du Clopidogrel 5 jours après l'arrêt. En 36 heures, la récupération est suffisante pour permettre une réactivité plaquettaire de 50%, ce qui oblige à une prise très régulière du médicament (dose d'entretien : 2 x 90 mg/j) [110].
- ✓ Présence d'un métabolite actif (30–40% de l'effet). Demi-vie moyenne du Ticagrélol : 7 heures ; demi-vie moyenne du métabolite actif : 10 heures (jusqu'à 12.8 heures). Il est possible que cette durée soit prolongée chez certains malades.
- ✓ Après métabolisation dans le foie, l'élimination se fait par les selles (68%) et la bile (32%). Aucune adaptation n'est requise en cas d'insuffisance rénale. Certains inhibiteurs des enzymes hépatiques CYP 3A4 et 3A5 peuvent ralentir l'élimination (Kétoconazole, Néfazodone, Atazanavir, Ritonavir). Il n'y a pas d'interférence avec les statines ni avec les inhibiteurs de la pompe à proton [112].
- ✓ La ressemblance de la molécule avec celle d'adénosine lui confère la propriété de freiner la recapture de cette dernière par les érythrocytes ; cette persistance de l'adénosine induit une vasodilatation locale et un possible effet spasmolytique coronarien.

Dans l'étude PLATO (18'624 patients), le Ticagrélol s'est révélé plus efficace que le Clopidogrel pour diminuer le risque de décès et d'infarctus après syndrome coronarien et pour baisser le taux de thrombose après stent actif ou passif, mais non pour modifier le taux d'AVC [173,174]. Son efficacité n'est pas altérée par le polymorphisme sur les gènes CYP2C19 et ABCB1 [175], mais elle est diminuée lorsqu'il est associé à de fortes doses d'AAS (> 300 mg/jour) [176]. Il n'a pas d'effet préférentiel chez les diabétiques [173]. Le diabète, l'insuffisance rénale et la vieillesse ne modifient pas l'activité de la substance [112]. Le risque de saignement spontané ou lors de pontages aorto-coronariens n'est pas augmenté, mais le risque d'hémorragie intracrânienne ou d'hémorragie sévère est plus élevé [177]. La combinaison d'une meilleure

efficacité cardiovasculaire et d'un plus faible taux d'hémorragies fatales conduit à une baisse de la mortalité, particulièrement lors de pontages aorto-coronariens [108,178]. L'inhibition du récepteur P2Y12, au lieu de son blocage irréversible, dissocie partiellement l'effet antiagrégant (puissant) de l'effet hémorragique (plus faible). Vu la décroissance assez rapide de l'effet, le délai d'interruption préopératoire théorique est de 3 jours; en cas de nécessité, un délai de 39 heures pourrait être suffisant, car il correspond à 3 demi-vies d'une substance dont l'effet est réversible et ne dépend pas du renouvellement des plaquettes. Ce raccourcissement de la période à découvert d'antiplaquettaire est bénéfique, comme le démontre une baisse de mortalité et d'infarctus après pontages aorto-coronariens lorsque le Ticagrélol est arrêté 24-72 heures avant l'opération par rapport au Clopidogrel stoppé > 5 jours préopératoires [177]. Par contre, il n'y a pas de différence de mortalité entre les deux médicaments s'ils sont interrompus la veille de l'opération ou plus de 5 jours avant. Dans la pratique clinique, ces avantages théoriques sont tempérés par quatre données pratiques.

- ✓ L'inhibition plaquettaire est quasi-totale lorsque le récepteur est occupé par le Ticagrélol, c'est à dire pendant la durée de fixation de la substance et de son métabolite actif, ainsi que pendant la période où les molécules peuvent rediffuser sur de nouvelles plaquettes.
- ✓ Bien que réversible, la liaison au récepteur plaquettaire est forte, et dure plus longtemps (environ 3 jours) que la durée de vie plasmatique du Ticagrélol et de son métabolite ; ceci repousse le délai de sécurité bien au-delà de 3 jours.
- ✓ Aux tests d'agrégabilité, les plaquettes ne fonctionnent normalement que 4.5 jours après l'arrêt.
- ✓ Etant fixées de manière réversible sur le récepteur plaquettaire, les molécules de Ticagrélol peuvent migrer sur les nouveaux thrombocytes mis en circulation et sur les plaquettes fraîchement transfusées. La forte fixation du Ticagrélol circulant assure également un réservoir de substance rediffusant sur les plaquettes vierges. La transfusion plaquettaire perd ainsi de son efficacité.

Ces faits incitent donc à repousser à 5 cinq jours le délai d'interruption préopératoire du Ticagrélor pour des raisons de sécurité [179–181]. Les effets secondaires du Ticagrélor sont liés à une inhibition de la recapture de l'adénosine par les érythrocytes : dyspnée (incidence 10%) et bradyarythmie (pauses ventriculaires) ; il peut causer une élévation de la créatinine en cas d'insuffisance rénale, notamment en association à de hautes doses d'AAS [182].

Les indications particulières du Ticagrélor sont définies par sa rapidité d'action et sa réversibilité :

- ✓ Syndrome coronarien aigu, angor instable, STEMI et NSTEMI ;
- ✓ PCI en urgence (anatomie coronarienne inconnue) ;
- ✓ SCA présentant une probabilité de revascularisation chirurgicale ;
- ✓ En périopératoire en cas de risque hémorragique chirurgical élevé.

Il est particulièrement utile dans les circonstances où l'anatomie coronarienne n'est pas connue au moment de la dose de charge avant la PCI et où la possibilité d'une intervention chirurgicale urgente est élevée (SCA avec lésion du tronc commun ou de l'IVA proximale, par exemple). Il est actuellement recommandé en première ligne dans le SCA, l'angor instable et l'infarctus avec ou sans élévation du segment ST (STEMI ou NSTEMI) par la Société Européenne de Cardiologie (*ESC Guidelines 2011 et 2012*) [180,181].

Les contre-indications du Ticagrélor sont [112,182] :

- ✓ Hémorragie active, coagulopathie, anémie ;
- ✓ Anamnèse ou présence d'AVC ;
- ✓ Insuffisance hépatique modérée-à-sévère ;
- ✓ Bronchospasme, BPCO ;
- ✓ Bloc AV, maladie du sinus ;
- ✓ Dose concomitante élevée d'AAS (> 160 mg/j) ;

- ✓ Patients non-compliants : deux prises quotidiennes à 12 heures d'intervalle sont requises pour maintenir un effet stable ; sauter une ou deux doses est dangereux à cause de la rapidité d'atténuation de l'effet.

RESUME

RESUME

La gestion périopératoire des antiplaquettaires (AP) est un problème quotidien de l'anesthésiste, il doit gérer un double risque, le risque hémorragique au maintien des antiplaquettaires et le risque thrombotique à leur arrêt.

Notre étude a consisté à analyser le protocole de la gestion périopératoire des antiplaquettaires du service d'anesthésie de l'hôpital militaire Avicenne de MARRAKECH et le comparer avec les différentes sociétés savantes d'anesthésiologie. Il s'agissait d'une étude rétrospective (1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2012) portant sur 60 malades sous antiplaquettaires ayant subi une intervention chirurgicale programmée. La moyenne d'âge dans notre série était de $64,4 \pm 5,5$ ans, le sex-ratio était de 2,5. Le traitement antiplaquettaire était indiqué pour la prévention secondaire chez 70% des malades et pour la prévention primaire chez 30% des malades, la majorité de nos malades (80%) étaient sous monothérapie AAS, 18,4% sous bithérapie AAS-CLP et 1,6% sous bithérapie AAS-TCL. On a classé nos malades fonction de leur risques thrombotiques et hémorragiques afin de gérer ce double risque et établir une conduite pour chacun d'eux. La poursuite d'AAS était la règle dans notre série, même pour des risques hémorragiques élevés, 53 (88,3%) malades ont poursuivi leur traitement par AAS alors que seulement 7 (11,6%) l'ont arrêté. Le délai entre l'arrêt des AP et l'intervention étaient entre 5 à 7 jours. On avait un seul cas de substitution par HBPM dans notre série, 2 cas de complications hémorragiques et 1 cas de complications thrombotiques.

Il ressort ainsi, de cette étude La similitude de nos pratiques avec ceux de la littérature.

Abstract

The perioperative management of the antiplatelet (AP) is a daily problem of the anaesthetist; he has to manage a double risk, an hemorrhagic risk in the preservation of the antiplatelet and thrombotic risk in their stop.

Our study consists in analyzing the antiplatelet perioperative management protocol in anesthesia department of the military hospital Avicenna MARRAKESH, and in comparing it with the various school of anesthesiology. It is a retrospective study (from January 1st, 2012 to December 31st, 2012) concerning 60 patients under antiplatelet therapy and who had a programmed surgical operation. The average age in our study was $64.4 \pm 5,5$ years and the sex ratio was 2.5. Antiplatelet therapy was indicated for secondary prevention in 42 patients and for primary prevention in 18 patients. The majority of our patients (48) were on monotherapy AAS, AAS-11 in combination therapy CLP and ASA-1 combination therapy in TCL. Our patients were classified according to their thrombotic and hemorrhagic risks in order to manage this double risk and establish a procedure for each of them. The pursuit of AAS was the rule in our study, even for high hemorrhagic risk, 53 (88.3%) patients continued treatment with ASA while only 7 (11.6%) stopped it. The time between the cessation of AP and intervention was between 5 to 7 days. We had only one case of substitution with LMWH in our study, 2 cases of hemorrhagic complications and 1 case of thrombotic complications.

It stands out of this study, the similarity of our practices with those of the literature.

ملخص

يشكل تدبير علاج مضاد الصفائح قبل العملية الجراحية مشكل يومي لطبيب التخدير، إذ يجب عليه إدارة خطر مزدوج، خطر النزيف عند إستمرار العلاج وخطر الجلطات عند إيقافه. الهدف من هذه الدراسة هو تحليل بروتوكول تدبير علاج مضاد الصفائح بمصلحة التخدير بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش، ومقارنتها مع مختلف الجمعيات العلمية في التخدير.

هذه دراسة استرجاعية (1 يناير 2012 إلى 31 ديسمبر 2012) على 60 مريضاً يأخذون علاجاً مضاداً للصفائح قبل خضوعهم لعملية جراحية مبرمجة، متوسط العمر في سلسلتنا هو $5,5 \pm 4,64$ سنة. نسبة الجنس هي 5,2. إستخدم علاج مضاد الصفائح للوقاية الثانوية عند 70% من المرضى وللوقاية الأولية عند 30% من المرضى. الغالبية من المرضى لدينا (80%) يستعملون حمض الصفصاف وحده، في حين 4,18% علاجهم مركب من حمض الصفصاف والكلوبيدوجريل، 1.6% علاجهم مركب من حمض الصفصاف وتيكلوبيدين. تم تصنيف المرضى لدينا وفقاً لخطر الجلطات وخطر النزيف من أجل إدارة هذه المخاطر وتدبير العلاج لكل مريض. مواصلة دواء حمض الصفصاف كانت القاعدة في دراستنا حتى عند خطر نزيف هام، واصل 88.3% من المرضى العلاج بحمض الصفصاف في حين أوقفه 6,11% فقط. الفترة الزمنية بين وقف علاج مضاد الصفائح والعملية الجراحية في دراستنا كانت ما بين 5 إلى 7 أيام. كان لدينا حالة واحدة من إستبدال العلاج بالهيبارين منخفض الوزن الجزيئي، حالتان لمضاعفات نزيفية وحالة واحدة لمضاعفات جلطية.

نستخلص من خلال هذه الدراسة تشابه ممارساتنا مع تلك الموجودة في المراجع الطبية.

REFERENCES

1. **HAS et SFED.**
RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE. Antiagrégants plaquettaires : prise en compte des risques thrombotique et hémorragique en cas de geste endoscopique chez le coronarien Juin 2012. <http://www.has-sante.fr/>
2. **ANSM HAS 2012**
Bon usage des antiplaquettaires : Recommandations de bonne pratique.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e7a6fa9454e762c375beb2567332a903.pdf.
3. **Alan D. Bell, André Roussin, Raymond Cartier, Wee Shian Chan, James D. Douketis, Anil Gupta et al.**
The Use of Antiplatelet Therapy in the Outpatient Setting: Canadian Cardiovascular Society Guidelines, *Canadian Journal of Cardiology* 27 (2011) S1–S59.
4. **Thomas Lecompte MD, Jean-François Hardy MD FRCPC,**
Antiplatelet agents and perioperative bleeding, *CANADIAN JOURNAL OF ANESTHESIA* 2006 / 53: 6 / pp S103–S112.
5. **Collet JP, Montalescot G, Blanchette B.**
Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation*, 2004; 110: 2361–7.
6. **Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P.**
Coronary Syndromes Following Aspirin Withdrawal: A Special Risk for Late Stent Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 456–459.
7. **Sibon I, Orgogozo JM.**
Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology*, 2004; 62: 1187–1189.
8. **Albaladejo P, Geeraerts T, Francis F.**
Aspirin withdrawal and acute lower limb ischemia. *Anesth Analg*, 2004; 99: 440–443.
9. **T. Cuisset, J. Quilici, G. CaYLA.**
Gestion des antiagrégants plaquettaires en chirurgie non cardiaque. *Revue Générale Thérapeutique, réalitésCardiologiques # 294*, Juin 2013.
10. **J. Machecourt, P. Albaladejo.**
Les antiplaquettaires en préopératoire d'une chirurgie non cardiaque. SÉRIE INHIBITION PLAQUETTAIRE ET SYNDROME CORONAIRE AIGU. *AMC pratique* n°213 décembre 2012 p 37–40.

11. **B. NAPOLÉON.**
Endoscopie digestive : antiagrégants et anticoagulants: Prise en charge multidisciplinaire gastro-entérologique et cardiologique : les gestes et les malades à risque à identifier avant la procédure. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux – Pratique Volume 2006, Issue 150, June 2006, Pages 11-14.
12. **Jean-Christophe Gris.**
Gestion des antiagrégants plaquettaires chez les patients à haut risque thrombotique en situation hémorragique Journal des Maladies Vasculaires, Volume 33, Supplement 2, September 2008, Pages S62-S63.
13. **SCHNYDER-JORIS, Coralie.**
Gestion péri-interventionnelle des nouveaux agents antiplaquettaires. *Revue médicale suisse*, 2013, vol. 9, no. 372, p. 326-30
14. **G. Helft.**
Modalités d'arrêt du traitement antiagrégant plaquettaire Fédération française de cardiologie AMC pratique _ n°204 _ janvier 2012
15. **Kolh P, Wijns W, Danchin N.**
Guidelines on myocardial revascularization.Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Eur J Cardiothorac Surg 2010;38(Suppl.):S1-52.
16. **D'Ascenzo F, Bollati M, Clementi F.**
Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: Evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221,066 patients, and 4276 thromboses. *International Journal of Cardiology*, Volume 167, Issue 2, 31 July 2013, Pages 575-584.
17. **Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, et al.**
ACC/AHAGuideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Non cardiac Surgery-Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Non cardiac Surgery). *Anesth Analg* 2002;**94**:1052-64.

18. **Don Poldermans, Jeroen J. Bax, Eric Boersma, Stefan De Hert, Erik Eeckhout, Gerry Fowkes. Et al.**
Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery, *European Heart Journal* (2009) 30, 2769-2812.
19. **Vincent Piriou.**
Prise en charge du coronarien opéré en chirurgie non cardiaque. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. Volume 30, Issues 7-8, July-August 2011, Pages e5-e29.
20. **BURGER W, CHEMNITIUS JM, KNEISSL GD, RÜCKER G.**
Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention cardiovascular risks after its preoperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Int Med* 2005; 257:399-414.
21. **CHASSOT PG, DELABAYS A, SPAHN DR.**
Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007; 99:316-28.
22. **Mantz J, Samama CM, Tubach F.**
Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled, STRATAGEM trial. *Br J Anaesth*, 2011;107:899-910.
23. **BOUSTIERE C, VELTCH A, VANBIERVLIEET G.**
Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2011 ; 43 :445-58.
24. **MALIK AI, FOSTER RE, CORREA ZM.**
Anatomical and visual results of transconjunctival sutureless vitrectomy using subconjunctival anesthesia performed on select patients taking anticoagulant and antiplatelet agents. *Retina* 2012; 32:905-11.
25. **NEILPOVITZ DT, BRYSON GL, NICHOL G.**
The effect of perioperative aspirin therapy in peripheral vascular surgery: A decision analysis. *Anesth Analg* 2001; 93:573-80.
26. **OSCARSSON A, GUPTA A, FREDRIKSON M.**
To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled trial. *Br J Anaesth* 2010; 104:305-12.

27. **MANNING BJ, O'BRIEN N, ARAVINDAN S.**
The effect of aspirin on blood loss and transfusion requirements in patients with femoral neck fractures. *Injury* 2004; 35:121–4.
28. **NUTALL GA, HORLOCKER TT, SANTRACH PJ.**
Predictors of blood transfusions in spinal instrumentation and fusion surgery. *Spine* 2000; 25: 596–601.
29. **NUTALL GA, SANTRACH PJ, OLIVER WC Jr.**
The predictors of red cell transfusions in total hip arthroplasties. *Transfusion* 1996; 36: 144–9.
30. **STAGE J, JENSEN JH, BONDING P.**
Post-tonsillectomy haemorrhage and analgesics. A comparative study of acetylsalicylic acid and paracetamol. *Clin Otolaryngol* 1988; 13: 201–4.
31. **HALLIWELL OT, YADEGAFAR G, LANE C.**
Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: aspirin increases the incidence of minor bleeding complications. *Clin Radiol* 2008; 63:557–61.
32. **NIELSEN JD, HOLM-NIELSEN A, JESPERSEN J.**
The effect of low-dose acetylsalicylic acid on bleeding after transurethral prostatectomy a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34:194–8.
33. **KORINTH MC.**
Low-dose aspirin before intracranial surgery – results of a survey among neurosurgeons in Germany. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148:1189–96.
34. **EBERLI D, CHASSOT PG, SULSER T.**
Urologic surgery and antiplatelet drugs after cardiac and cerebrovascular accidents. *J Urol* 2010; 183:2128–36.
35. **OPREA AD, POPESCU WM.**
ADP-receptor inhibitors in the perioperative period: the Good, the Bad and the Ugly. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27: 779–95.
36. **ALBALADEJO P, MARRET E, SAMAMA CM.**
Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart* 2011; 97:1566–72.

37. **CHAPMAN TW, BOWLEY DM, LAMBERT AW.**
Haemorrhage associated with combined clopidogrel and aspirin therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22:478–9.
38. **CHERNOGUZ A, TELEM DA, CHU E.**
Cessation of clopidogrel before major abdominal procedures. *Arch Surg* 2011; 146:334–9.
39. **ERNST A, EBERHARDT R, WAHIDI M.**
Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsies in humans. *Chest* 2006; 129:734–7.
40. **MOORE M, POWER M.**
Perioperative hemorrhage and combined clopidogrel and aspirin therapy. *Anesthesiology* 2004; 101:792–4.
41. **NYDICK JA, FARRELL ED, MARCANTONIO AJ.**
The use of clopidogrel in patients undergoing nonelective orthopaedic surgery. *J Orthop Trauma* 2010 ; 24 :383–6.
42. **WILSON SH, FASSEAS P, ORFORD JL.**
Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 234–40.
43. **TAYLOR K, FILGATE R, GUO DY.**
A retrospective study to assess the morbidity associated with transurethral prostatectomy in patients on antiplatelet or anticoagulant drugs. *BJU Inter* 2011 ; 108(S1):45–50.
44. **SAKHUJA R, YEHW, BHATT DL.**
Antiplatelet agents in acute coronary syndromes. *Curr Probl Cardiol* 2010; 35:123–70.
45. **SCHOUTEN O, VON DOMBURG RT, BAX JJ.**
Non cardiac surgery after coronary stenting: Early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:122–4.
46. **KATZ J, FELDMAN MA, BASS EB.**
Risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication use before cataract surgery. *Ophthalmology* 2003; 110:1784–8.

47. **A. D. Oprea and W. M. Popescu.**
Perioperative management of antiplatelet therapy. *British Journal of Anaesthesia* (2013) 111 (S1): i3-i17.
48. **CHASSOT PG, MARCUCCI C, DELABAYS A, SPAHN DR.**
Perioperative antiplatelet therapy. *Am Fam Physician* 2010; 82:1484-9.
49. **Kreppel D, Antoniadis G, Seeling W.**
Spinal hematoma: A literature survey with meta-analysis of 613 patients. *Neurosurg Rev* 2003;26:1-49.
50. **Auroy Y, Benhamou D, Barges L.**
Major complications of regional anesthesia in France. *Anesthesiology* 2002; 97:1274-80.
51. **Horlocker TT, Bajwa ZH, Schroeder DR.**
Risk assessment of hemorrhagic complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory medications in ambulatory pain clinic patients undergoing epidural steroid injection. *Anesth Analg* 2002;95:1691-7.
52. **CLASP.**
A randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994;343:619-29.
53. **SFAR.**
Recommandations pour la pratique clinique 2003. Les blocs périphériques des membres chez l'adulte. Société française d'anesthésie-réanimation. www.sfar.org/production_scientifique/referentiel.
54. **Aveline C, Bonnet F.**
Delayed retroperitoneal haematoma after failed lumbar plexus block. *Br J Anaesth* 2004;93:589-91.
55. **Maier C, Gleim M, Weiss T.**
Severe bleeding following lumbar sympathetic blockade in two patients under medication with irreversible platelet aggregation inhibitors. *Anesthesiology* 2002;97:740-3.
56. **Gogarten, Wiebke; Vandermeulen, Erik; Van Aken, Hugo; Kozek, Sibylle; Llau, Juan V; Samama, C M.**
Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology*: December 2010 - Volume 27 - Issue 12 - p 999-1015.

57. **SFAR.**
Conférence d'expert 2001. Agents antiplaquettaires et période périopératoire. Société française d'anesthésie-réanimation. www.sfar.org/productionscientifique/référentiel.
58. **SFAR.**
Recommandations pour la pratique clinique 2006. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. Société française d'anesthésie réanimation. www.sfar.org/productionscientifique/référentiel.
59. **Terese T Horlocker, Denise J Wedel, Honorio Benzon, David L Brown, Kayser F Enneking, John A Heit et al.**
The second ASRA consensus conference on neuraxial anesthesia and anticoagulation. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: Defining the risks. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29: 1—16.
60. **E. VANDERMEULEN, F. SINGELYN , M. VERCAUTEREN, J. F. BRICHANT, B. E. ICKX et P. GAUTIER.**
Belgian guidelines concerning central neural blockade in patients with drug-induced alteration of coagulation: An update. *Acta Anaesthesiol Belg* 2005;56:139—46.
61. **Lawton MT, Porter RW, Heiserman EJ.**
Surgical management of spinal epidural haematoma: Relationship between surgical timing and neurological outcome. *J Neurosurg* 1995;83:1—7.
62. **P. Albaladejo.**
Gestion périopératoire d'un patient porteur d'un stent. Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007. Conférences d'actualisation, p. 027—39.
63. **TO ACY, ARMSTRONG G, ZENG I, WEBSTER MBI.**
Non cardiac surgery and bleeding after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Intervent* 2009; 2:213—21.
64. **VICENZI MN, MEISLITZER T, HEITZINGER B.**
Coronary artery stenting and non-cardiac surgery – a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006; 96:686—93.
65. **MICHLIG C, VU DH, WASSERFALLEN JB.**
Three years of haemovigilance in a general university hospital. *Transfus Med* 2003; 13:63—72.

66. **SURGENOR SD, KRAMER RS, OLMSTEAD EM.**
The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2009; 108:1741–1746.
67. **CHASSOT PG, DELABAYS A, SPAHN DR.**
Preoperative evaluation of patients with, or at risk of, coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery. *Brit J Anaesth* 2002; 89:747–59.
68. **HO PM, PETERSON ED, WANG L.**
Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping Clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008; 299:532–9.
69. **ABUALSAUD AO, EISENBERG MJ.**
Perioperative management of patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol Interv* 2010 ; 3 :131–42.
70. **AKOWUAH E, SHRIVASTAVA V, JAMNADAS B.**
Comparison of two strategies for the management of antiplatelet therapy during urgent surgery. *Ann Thorac Surg* 2005 ; 80 :149–52.
71. **KUNADIAN B, THOMLEY AR, TANOS M, DUNNING J.**
Should clopidogrel be stopped prior to urgent surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5:630–6.
72. **COLLYER TC, REYNOLDS HC, TRUYENS E.**
Perioperative management of clopidogrel therapy: the effects on in-hospital cardiac morbidity in older patients with hip fractures. *Br J Anaesth* 2011; 107:911–5.
73. **RABBITTS JA, NUTALL GA, BROWN MJ.**
Cardiac risk of non cardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Anesthesiology* 2008;109: 596–6047.
74. **SHARMA AK, AJANI AE, HAMWI SM.**
Major non cardiac surgery following coronary stenting: When is it safe to operate ? *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63:141–5.
75. **STETTLER C, WANDEL S, ALLEMAN S.**
Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: A collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:937–48.

76. **Angiolillo DJ, Sabate M, Fernandez-Ortiz A, Macaya C.**
Acute stent thrombosis after early withdrawal of platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: potential rebound prothrombotic effect? *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 58: 481-4.
77. **Diehl P, Halscheid C, Olivier C, Helbing T, Bode C, Moser M.**
Discontinuation of long term clopidogrel therapy induces platelet rebound hyperaggregability between 2 and 6 weeks post cessation. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 765-71.
78. **Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R.**
Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* .2012 Feb;141(2 Suppl):e326S-50S.
79. **Di Minno MN, Milone M, Mastronardi P.**
Perioperative handling of antiplatelet drugs. A critical appraisal. *Curr Drug Targets* 2013 ; 14: 880-8.
80. **Juan V. Llau, Cristina Lopez-Forte, Luisa Sapena, Raquel Ferrandis.**
Perioperative management of antiplatelet agents in non cardiac surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 2009, 26181-187.
81. **C.- M. Samama.**
Gestion péri- opératoire des antiplaquettaires. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements* (2012), 4, 236-9.
82. **Darvish-Kazem S, Gandhi M, Marcucci M, Douketis JD.**
Perioperativemanagement of antiplatelet therapy in patients with a coronary stent who need non-cardiac surgery: a systematic review of clinical practice guidelines. *Chest* 2013 Advance Access 8 August 2013.
83. **Gonzalez-Correa JA, Arrebola MM, Martin-Salido E.**
Effects of dexibuprofen on platelet function in humans: comparison with low-dose aspirin. *Anesthesiology* 2007 ; 106 : 218-25.
84. **Samama CM.**
Preoperative non steroidal antiinflammatory agents as substitutes for aspirin: already too late? *Anesthesiology* 2007 ; 106 : 205-6.

- 85. Wijns W, Kolh P, Danchin N.**
Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-55.
- 86. Korte W, Cattaneo M, Chassot PG.**
Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (OGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost* 2011; 105: 743-9.
- 87. Cardiac Society of Australia and New Zealand.**
Guidelines for the management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing non-cardiac surgery. *Heart Lung Circ* 2010; 19: 2-10.
- 88. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH.**
2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1761-81.
- 89. Chou S, Eshaghian S, Lamer A, Tran H, Dohad S, Kaul S.**
Bridging therapy in the perioperative management of patients with drug-eluting stents. *Rev Cardiovasc Med* 2009; 10: 209-18.
- 90. Rassi AN, Blackstone E, Militello MA.**
Safety of 'bridging' with eptifibatide for patients with coronary stents before cardiac and non-cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2012; 110: 485-90.
- 91. Pickett AM, Taylor DA, Ackman ML.**
Prolonged infusion of eptifibatide as bridge therapy between bare-metal stent insertion and cardiovascular surgery: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 127-33.
- 92. Lizza BD, Kauflin MJ.**
Extended-infusion eptifibatide to prevent stent thrombosis in a patient undergoing orthopedic surgery. *Ann Pharmacother* 2011; 45: e28.
- 93. Marcos EG, Da Fonseca AC, Hofma SH.**
Bridging therapy for early surgery in patients on dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Neth Heart J* 2011; 19: 412-7.

- 94. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M.**
Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010; 104: 285-91.
- 95. Alshwabkeh LI, Prasad A, Lenkovsky F.**
Outcomes of a preoperative 'bridging' strategy with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors to prevent perioperative stent thrombosis in patients with drug-eluting stents who undergo surgery necessitating interruption of thienopyridine administration. *EuroIntervention* 2013; 9: 204-11.
- 96. Samama CM, Thiry D, Elalamy I.**
Perioperative activation of hemostasis in vascular surgery patients. *Anesthesiology* 2001 ; 94 : 74-8.
- 97. Grines CL, BonowRO, Casey DE.**
Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Dent Assoc* 2007; 138: 652-5.
- 98. Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI.**
Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1060-70.
- 99. Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, Tsirlis A, Giannoglou G.**
Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. *Am J Cardiol* 2011; 108: 964-7.
- 100. Abdel Samie A, Theilmann L.**
Endoscopic procedures in patients under clopidogrel/dual antiplatelet therapy: to do or not to do? *J Gastrointestin Liver Dis* 2013; 22: 33-6.
- 101. Abdel Samie A, Stumpf M, Sun R, Theilmann L.**
Biliary-pancreatic endoscopic and surgical procedures in patients under dual antiplatelet therapy: a single-center study. *Clin Endosc* 2013; 46: 395-8.

- 102. Mason JO, Gupta SR, Compton CJ.**
Comparison of hemorrhagic complications of warfarin and clopidogrel bisulfate in 25-gauge vitrectomy versus a control group. *Ophthalmology* 2011; 118: 543-7.
- 103. RAJAGOPALAN S, FORD I, BACHOO P.**
Platelet activation, myocardial ischemic events and postoperative non-response to aspirin in patients undergoing major vascular surgery. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2028-35.
- 104. CHASSOT PG,**
Précis d'anesthésie cardiaque 2013 - Annexe B, chapitre 3 : les antiplaquettaires en chirurgie cardiaque et non-cardiaque. p 56-7.
- 105. P. Fontana, P. Albaladejo, C-M Samama.**
Gestion périopératoire des nouveaux antiplaquettaires. *Le praticien en anesthésie réanimation* (2011) 15, 188-93.
- 106. CHASSOT PG, MARCUCCI C.**
Thérapie antiplaquettaire. Potentiels et dangers des nouveaux agents. *Cardiovasc* 2010; 9:9-12.
- 107. MERRITT JC, BHATT DL.**
The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17:21-7.
- 108. ANDERSON SD, SHAH NK, YIM J, EPSTEIN BJ.**
Efficacy and safety of ticagrelor: A réversible P2Y12 receptor antagonist. *Ann Pharmacother* 2010; 44:524-37.
- 109. GAGLIA MA, MANOUKIAN SV, WAKSMAN R.**
Novel antiplatelet therapy. *Am Heart J* 2010; 160:595-604.
- 110. GURBEL PA, BLIDEN KP, BUTLER K.**
Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2009; 120:2577-85.
- 111. HALL R, MAZER CD.**
Antiplatelet drugs: A review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg* 2011; 112:292-318.

112. **HTUN WW, STEINHUBL SR.**
Ticagrelor: the first novel reversible P2Y12 inhibitor. *Expert Opin Pharmacol* 2013; 14:237-45.
113. **Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, Berry DJ, Brown DL.**
Frequency of myocardial infarction, pulmonary embolism, deep venous thrombosis, and death following primary hip or knee arthroplasty. *Anesthesiology* 2002;96 : 1140-6.
114. **Ausset S, Auroy Y, Lambert E, Vest P, Plotton C, Rigal S et al.**
Cardiac troponin I release after hip surgery correlates with poor longterm cardiac outcome. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:158-64.
115. **Feringa HH, Karagiannis SE, Vidakovic R, Elhendy A, ten Cate FJ, Noordzij PG et al.** The prevalence and prognosis of unrecognized myocardial infarction and silent myocardial ischemia in patients undergoing major vascular surgery. *Coron Artery Dis* 2007;18:571-6.
116. **BARASH P, AKHTAR S.**
Coronary stents : factors contributing to perioperative major adverse cardiovascular events. *Br J Anaesth* 2010 ; 105 (S1) : i3-i15.
117. **BERGER PB, BELLOT V, BELL MR.**
An immediate invasive strategy for the treatment of acute myocardial infarction early after noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2001; 87:1100-2.
118. **BRILAKIS ES, BANERJEE S, BERGER PB.**
Perioperative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2145-50.
119. **P.-A. Chulliata, L. Lorgisb, C. Richardb, C. Pernetb, A.-C. Lagrostb, A.-L. Merelb et al.**
Infarctus et période péri-opératoire : quel bilan ? Quel traitement ? Quelle surveillance ? *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 56 (2007) 42-7.
120. **P. Coriat, J. Amour.**
Mécanisme et prévention des complications coronariennes de la chirurgie non cardiaque. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 26 (2007) 1116-22.
121. **P. Coriat.**
Ischémie coronarienne per- et postopératoire : diagnostic, traitement et prévention. *Conférences d'actualisation* 2000, p. 83-97.

- 122. Task force members.**
European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and others societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2007; 28: 2375–2414.
- 123. DAVI G, PATRONO C.**
Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2482–94.
- 124. ANGIOLILLO DJ, UENO M, GOTO S.**
Basic principles of platelet biology and clinical implications. *Circ J* 2010; 74:597–607.
- 125. FALK E, SHAH PK, FUSTER V.**
Coronary plaque disruption. *Circulation* 1955; 92:657–71.
- 126. ALBALADEJO P, SAMAMA CM.**
Patients under antiplatelet therapy. *Best Practice Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24:41–50.
- 127. PATRONO C, ROCCA B.**
The future of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 2010; 61:49–61.
- 128. CAMPBELL CL, SMYTH S, MONTALESCOT G, STEINBUHL SR.**
Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007; 297:2018–24.
- 129. JAMBOR C, VON PAPE KW, SPANNAGL M.**
Multiple Electrode whole blood Aggregometry, PFA-100, and in vivo Bleeding Time for the point-of-care assessment of aspirin-induced platelet dysfunction in the preoperative setting. *Anesth Analg* 2011; 113:31–9.
- 130. JAMBOR C, WEBER CF, GERHARDT K.**
Whole blood multiple electrode aggregometry is a reliable point-of-care test of aspirin-induced platelet dysfunction. *Anesth Analg* 2009; 109:25–31.
- 131. ZISMAN E, ERPORT A, KOHANOVSKY E.**
Platelet function recovery after cessation of aspirin: preliminary study of volunteers and surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:617–23.

- 132. ATTC – Antithrombotic Trialist's Collaboration.**
Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71–86.
- 133. ATTC – Antithrombotic Trialist's Collaboration.**
Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849–60.
- 134. SEREBRUANY VL, STEINHUBL SR, BERGER PB.**
Analysis of risks of bleeding complications after different doses of aspirin in 192'036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005; 95:1218–22.
- 135. WRIGHT RS, ANDERSON JL, ADAMS CD, et al.**
2011 ACCF/AHA focused update of the Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1920–59.
- 136. GARCIA RODRIGUEZ LA, CEA-SORIANO L, MARTIN-MERINO E.**
Discontinuation of low-dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. *BMJ* 2011; 343.
- 137. KEARNEY PM, BAIGENT C, GODWIN J.**
Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of athero-thrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332:1302–8.
- 138. EISENSTEIN EL, ANSTROM KJ, KONG DF.**
Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297:159–68.
- 139. GURBEL PA, TANTRY US.**
Combination antithrombotic therapies. *Circulation* 2010; 121:569–83.
- 140. KUSHNER FG, HAND M, SMITH SC.**
2009 focused update: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with STElevation myocardial infarction and ACC/AHA/SCAI Guidelines on percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2205–41.

- 141. MEHTA SR, YUSUF S, PETERS RJ.**
Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-33.
- 142. SABATINE MS, CANNON CP, GIBSON CM.**
Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179-89.
- 143. YUSUF S, ZHAO F, MEHTA SR.**
Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
- 144. EIKELBOOM JW, MEHTA SR, ANAND SS.**
Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:774-82.
- 145. BHATT DL, FOX KA, HACKE W.**
Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-17.
- 146. ACHAR S.**
Pharmacokinetics, drug metabolism, and safety of prasugrel and clopidogrel. *Postgrad Med* 2011; 123 :73-9.
- 147. PATTI G, GRIECO D, DICUONZO G.**
High versus standard clopidogrel maintenance dose after percutaneous coronary intervention and effects on platelet inhibition, endothelial function, and inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:771-8.
- 148. ANDERSSON C, LYNGBAEK S, NGUYEN CD.**
Association of clopidogrel treatment with risk of mortality and cardiovascular events following myocardial infarction in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012; 308:882-9.
- 149. PRICE MJ, TEIRSTEIN PS.**
Dynamics of platelet functional recovery following a clopidogrel loading dose in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2008; 102:790-5.

- 150. PRICE MJ, WALDER JS, BAKER BA.**
Recovery of platelet function after discontinuation of prasugrel or Clopidogrel maintenance dosing in aspirin-treated patients with stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:2338–43.
- 151. CATTANEO M.**
New P2Y12 inhibitors. *Circulation* 2010; 121:171–9.
- 152. MONTALESCOT G, BARRAGAN P, WITTENBERG O.**
Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344:1895–903.
- 153. BOERSMA E HARRINGTON RA, MOLITERNO DJ.**
Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359:189–98.
- 154. DE LUCA G, GRAZIA U, CASSETTI E.**
Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1668–73.
- 155. DESAI NR, BHATT DL.**
The state of periprocedural antiplatelet therapy after recent trials. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010 ; 3 :571–83.
- 156. WINCHESTER DE, WEN X, BREARLEY WD.**
Efficacy and safety of glycoprotein lib/IIIa inhibitors during elective coronary revascularization: A meta-analysis of randomized trials performed in the era of new stents and thienopyridines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1190–9.
- 157. HIRSCH J, GUYATTG, ALBERS GW.**
Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133:71S–109S.
- 158. BIONDI ZOCCAI GG, LOTRIONTE M, ANSELMINO M.**
Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials appraising the impact of cilostazol after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2008; 155:1081–9.
- 159. LEE SW, PARK SW, KIM YH.**
A randomized, double-blind, multicenter comparison study of triple antiplatelet therapy with dual antiplatelet therapy to reduce restenosis after drug-eluting stent implantation in long coronary lesions. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1264–70.

- 160. JEONG YH, LEE SW, CHOI BR.**
Randomized comparison of adjunctive cilostazol versus high maintenance dose Clopidogrel in patients with high post-treatment platelet reactivity. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1101–9.
- 161. WIVIOTT SD, ANTMAN EM, BRAUNWALD E.**
Prasugrel. *Circulation* 2010; 122:394–403.
- 162. MEGA JL, CLOSE SL, WIVIOTT SD.**
Genetic variants in ABCB1, CYP2C19, and cardiovascular outcomes following treatment with clopidogrel and prasugrel. *Lancet* 2010; 376:1312–9.
- 163. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MCCABE CH.**
Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001–15.
- 164. MURPHY SA, ANTMAN EM, WIVIOTT SD.**
Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON–TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008; 29:2473–9.
- 165. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, ANGIOLILLO DJ.**
Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel – thrombolysis in myocardial infarction 38. *Circulation* 2008; 118: 1626–36.
- 166. ROE MR, ARMSTRONG PW, FOX KA.**
Prasugrel versus clopidogrel for ACS patients managed without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367: 1297–309.
- 167. GURBEL PA, ERLINGE D, OHMAN EM.**
Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization. *JAMA* 2012; 308:1785–94.
- 168. WIVIOTT SD, NESAI N, MURPHY SA.**
Efficacy and safety of intensive antiplatelet therapy with prasugrel from TRITONTIMI 38 in a core clinical cohort defined by worldwide regulatory agencies. *Am J Cardiol* 2011; 108:905–11.

- 169. SHARMA AK.**
Oral antiplatelet therapy in PCI patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75:S7-14.
- 170. TESTA L, BHINDI R, VAN GAAL WJ.**
What is the risk of intensifying platelet inhibition beyond clopidogrel ? A systematic review and a critical appraisal of the role of prasugrel. *Q J Med* 2010; 103:367-77.
- 171. ABERGEL E, NIKOLSKY E.**
Ticagrelor: An investigational oral antiplatelet treatment for reduction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6:963-77.
- 172. GURBEL PA, BLIDEN KP, BUTLER K.**
Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies. The RESPOND study. *Circulation* 2010; 121:1188-99.
- 173. CANNON CP, HARRINGTON RA, JAMES S.**
Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study. *Lancet* 2010; 375:283-93.
- 174. WALLENTIN L, BECKER RC, BUDAJ A.**
Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-57.
- 175. WALLENTIN L, JAMES S, STOREY RF.**
Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010; 376:1320-8.
- 176. MAHAFFEY KW, WOJDYLA DM, CARROLL K.**
Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011; 124:544-54.
- 177. HELD C, ASENBLAD N, BASSAND JP.**
Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:672-84.

- 178. VARENHORST C, ALSTRÖM U, SCIRICA BM.**
Factors contributing to the lower mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1623-30.
- 179. GOGARTEN W, VANDERMEULEN E, VAN AKEN H.**
Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:999-1015
- 180. HAMM CW, BASSAND JP, AGEWALL S.**
ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32:2999-3054.
- 181. STEG PG, JAMES SK, ATAR D.**
ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33:2569-619.
- 182. GAGLIA MA, WAKSMAN R.**
Overview of the 2010 Food and Drug Administration cardiovascular and renal drugs Advisory Committee meeting regarding ticagrelor. *Circulation* 2011; 123:451-6.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافَّةِ أدوارها في كل الظروف والأحوال

بأدلاً وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأسْتُرَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، بأدلاً رِعايتي الطبية للقريبِ والبعيدِ، للصالحِ

والطالحِ، والصديقِ والعدوِ.

وأن أثارِبَ على طلبِ العلمِ، أسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاهِ.

وأن أوقِرَ من عِلْمِي، وأُعَلِّمَ من يصغرنِي، وأكونَ أخاً لكلِّ زميلٍ في المهنةِ الطبيَّةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مُصدِّقَ إيماني في سِرِّي وَعَلائيتي ،

نَفِيَّةً مِمَّا يشينها تَجَاهَ اللهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

واللهِ على ما أقولُ شهيد



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 78

سنة 2014

تدبير علاج مضاد الصفائح
قبل العملية الجراحية
عند 60 حالة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../ 2014
من طرف

السيد ياسين زمراني

المزداد بتاريخ 17 أكتوبر 1987 بأولاد التايمة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

علاج مضاد الصفائح - تدبير - قبل العملية الجراحية - خطر النزيف - خطر الجلطات - حمض
الصفصاف - كلوبيدوجريل.

اللجنة

الرئيس

د. تويتي

السيد

أستاذ في أمراض المسالك البولية

المشرف

ج. علوي سليم

السيد

أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير

م. علوي

السيد

أستاذ مبرز في جراحة الأوعية الدموية

الحكام

ع. عاشور

السيد

أستاذ مبرز في الجراحة العامة