

Les antiplaquettaires : Y a-t-il un risque opératoire?

- Nach G. Daniel, DMD, BSc, MSc •
- Jacques Goulet, DMD •
- Marc Bergeron, MD, FRCPC •
- Robert Paquin, DMD, FRCD(C) •
- Pierre-Éric Landry, DMD, FRCD(C) •

S o m m a i r e

L'acide acétylsalicylique a longtemps été le seul anti-inflammatoire non stéroïdien recommandé dans le traitement et la prévention des maladies thromboemboliques. Depuis quelques années, de nouveaux composés sont utilisés chez les patients atteints de maladies vasculaires. Cependant, ces médicaments sont souvent associés à une augmentation du temps de saignement et du risque opératoire. Dans la plupart des spécialités chirurgicales, on se questionne toujours sur la nécessité de cesser la thérapie antiplaquettaire en prévision d'une chirurgie électorale. Doit-on interrompre le traitement avant les interventions chirurgicales? Si oui, pour combien de temps? Si non, quels sont les risques encourus? Cet article passe en revue les divers médicaments utilisés aujourd'hui, en insistant sur leur mode d'action, leurs effets sur la fonction plaquettaire, ainsi que leur risque opératoire. Il propose également un algorithme de prise en charge fondé sur la littérature et la compréhension des mécanismes d'action de cette classe de médicaments.

Mots clés MeSH : hemorrhage/chemically induced; platelet aggregation inhibitors/adverse effects; perioperative care

© J Can Dent Assoc 2002; 68(11):683-7
Cet article a fait l'objet d'une révision par des pairs.

L'hémostase regroupe les différents mécanismes qui assurent l'arrêt de l'hémorragie en cas de rupture de la paroi vasculaire. Plusieurs éléments dont la paroi endothéliale, les plaquettes, les protéines de la cascade de coagulation et de la fibrinolyse jouent un rôle essentiel dans cette fonction. Une anomalie congénitale ou acquise de l'un ou de plusieurs de ces facteurs prédispose à des accidents hémorragiques¹ (**tableau 1**).

L'hémostase comprend un temps vasculaire, un temps plaquettaire et un temps de coagulation. Les deux premiers constituent l'hémostase primaire, dans laquelle le vaisseau, les plaquettes et des protéines plasmatiques, dont le facteur von Willebrand et le fibrinogène, interviennent. La vasoconstriction réflexe du vaisseau sanguin facilite l'adhésion et l'agrégation plaquettaires nécessaires à la formation du clou hémostatique (voir l'ill. 1, Mécanismes d'activation et d'agrégation plaquettaires, à la fin de l'article).

La coagulation ou l'hémostase secondaire permet la consolidation du clou plaquettaire par la formation du caillot

de fibrine. Enfin, la fibrinolyse débarrasse l'organisme des dépôts fibrineux.

L'agrégation plaquettaire anormale joue un rôle important dans la pathogénèse des maladies thromboemboliques dont l'infarctus du myocarde, l'ischémie cérébrale et l'insuffisance artérielle périphérique³. Bien que plusieurs agents antiplaquettaires aient été développés ces dernières années, l'acide acétylsalicylique (AAS) demeure la norme dans la prévention des maladies vasculaires⁴⁻⁶. Parmi ces agents, la ticlopidine⁷, le clopidogrel⁸ et le dipyridamole⁹ démontrent une efficacité comparable à celle de l'aspirine. Chacun de ces médicaments comporte un mécanisme d'action et une pharmacocinétique qui lui sont propres (**tableau 2**). Leurs effets sur l'hémostase primaire diffèrent également. Cet article passe en revue différents antiplaquettaires utilisés aujourd'hui en insistant sur leurs mécanismes d'action et leurs effets sur l'hémostase et évalue également le risque opératoire qu'ils présentent.

Tableau 1 Maladies systémiques associées à des troubles de l'hémostase

| Type de troubles de l'hémostase | Maladies systémiques |
|---------------------------------|--|
| Anomalies plaquettaires | |
| Quantitatives | Anémie hémolytique Anémie mégaloblastique Cirrhose hépatique et hypersplénisme Éthylisme Leucémies Lupus érythémateux disséminé Purpura thrombocytopenique idiopathique SIDA |
| Qualitatives | Anémie mégaloblastique Insuffisance rénale et syndrome urémique Maladie de von Willebrand Maladie de Bernard Soulier Maladie de Chediak-Higashi Maladie de Hermansky-Pudlak Maladie de Wiskott-Aldrich Thrombasténie de Glanzmann |
| Coagulopathies | |
| Congénitales | Déficiences du facteur VII Déficiences du facteur VIII (hémophilie A) Déficiences du facteur IX (hémophilie B) |
| Acquises | Cirrhose hépatique Déficiences en vitamine K Éthylisme |

Évaluation de la fonction plaquettaire

L'évaluation pré-chirurgicale doit inclure un questionnaire médical ciblé de tous les patients visant l'identification d'antécédents personnels et familiaux d'anomalies de l'hémostase. Il est important de noter les circonstances (traumatique vs spontané), la durée (quelques minutes vs plusieurs heures ou plusieurs jours), la sévérité (besoin de transfusion sanguine) et le type de saignement rapportés par le patient. Les désordres plaquettaires se manifestent surtout par des épistaxis, des saignements gingivaux ou des saignements muco-cutanés sous forme d'ecchymoses ou de pétéchies. Par contre, les coagulopathies sont plutôt associées à des saignements profonds et donc à un risque d'hémarthrose. Or, même si les saignements associés aux malformations vasculaires sont similaires aux saignements rencontrés dans les désordres plaquettaires, ceux-ci se localisent plutôt au niveau des vaisseaux atteints. Plusieurs maladies systémiques, dont l'insuffisance rénale¹⁰ et hépatique, les syndromes myéloprolifératifs¹¹, les collagénoses¹² et certaines néoplasies¹³, sont associées à des dysfonctions plaquettaires. Enfin, il est impératif de bien connaître les antécédents médicamenteux. De nombreux médicaments, produits naturels et aliments peuvent engendrer des dysfonctions plaquettaires variables (tableau 3) qui, à leur tour, peuvent avoir une incidence sur l'hémostase primaire^{2,14}.

Le décompte plaquettaire est la première épreuve de laboratoire requise dans l'évaluation de l'hémostase (étendue normale : $150\text{--}400 \times 10^9/\text{L}$). Des valeurs plus élevées confirment la présence d'une thrombocytose, alors que des valeurs plus basses indiquent une thrombocytopenie. Les chirurgies mineures électives sont en général contre-indiquées lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à $50 \times 10^9/\text{L}$. Enfin, des saignements spontanés peuvent être observés chez les patients dont le décompte plaquettaire est inférieur à $10\text{--}20 \times 10^9/\text{L}$.

Le temps de saignement (TS) est également utilisé dans l'étude de l'hémostase primaire. En 1951, O'Brien a défini le TS comme étant la période qui s'écoule entre la provocation d'une petite coupure sur la peau et le moment où le saignement s'arrête (normalement de 4 à 8 minutes). La grande variabilité et le manque de spécificité de ce test limitent son utilisation dans le dépistage des dyscrasies sanguines. Le TS demeure néanmoins un test diagnostique utile dans l'évaluation pré-opératoire des patients ayant souffert de troubles de l'hémostase. En plus du TS, la plupart des laboratoires médicaux utilisent le test d'agrégation plaquettaire. Ce test, effectué in vitro sur un échantillon sanguin, évalue la capacité d'agrégation des plaquettes en réponse à des inducteurs spécifiques tels que l'épinéphrine, l'adénosine-diphosphate (ADP), le collagène, la sérotonine, l'acide arachidonique et la ristocétine. Le degré de réponse à ces diverses substances précise la nature de la dysfonction plaquettaire. Depuis peu, un nouveau test diagnostique rapide et sensible, le PFA-100 (Dade-Behring, Mississauga, Ont.), s'emploie couramment en clinique pour quantifier la capacité d'activation et d'agrégation des plaquettes¹⁴.

L'acide acétylsalicylique

L'AAS demeure le seul anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) utilisé pour le traitement et la prévention des maladies thromboemboliques¹⁵. L'AAS agit en inactivant de manière irréversible (pour la durée de vie de la plaquette), l'enzyme cyclo-oxygénase (COX). Cette enzyme est responsable de la formation de prostaglandines et de thromboxane A₂ impliquées dans les mécanismes d'activation et d'agrégation plaquettaires^{16,17} (ill. 1).

La prise d'AAS a longtemps été associée à une augmentation du TS et du risque d'hémorragie post-opératoire. Dans la plupart des chirurgies électives, on recommandait l'interruption de la prise d'AAS de 7 à 10 jours avant l'intervention. Cette conduite était fondée sur des études menées en chirurgie générale qui rapportaient une augmentation des saignements per- et post-opératoires chez les patients prenant de l'AAS¹⁸⁻²¹. D'autres études, réalisées principalement en chirurgie générale et cardiovasculaire, n'ont pu démontrer une augmentation significative des pertes sanguines ou du besoin de transfusions post-opératoires²²⁻²⁶. Plusieurs facteurs expliqueraient cette divergence, dont l'hétérogénéité des populations étudiées, l'amélioration des techniques opératoires et l'utilisation de moyens locaux et systémiques de contrôle du saignement.

Ardekian et coll.²⁷ soutiennent que la prise quotidienne d'AAS, à une dose de 100 mg par jour, n'augmente pas de façon significative les saignements per- et post-opératoires lors

Tableau 2 Propriétés pharmacologiques et indications thérapeutiques des antiplaquettaires

| Médicament | Mécanisme d'action | Durée de l'effet antiplaquettaire | Indications |
|----------------------------|--|-----------------------------------|---|
| AAS | Inactivation irréversible de la cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2) | 7 à 10 jours | - Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, de l'insuffisance artérielle périphérique et de certaines formes d'ACV - Arthrites inflammatoires et dégénératives - Douleurs modérées chroniques |
| AINS non sélectifs | Inactivation réversible de la cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2) | Selon la demi-vie du médicament | - Douleurs légères à modérée - Arthrites inflammatoires et dégénératives |
| Ticlopidine ou clopidogrel | Blocage des récepteurs de l'ADP sur les plaquettes | 7 à 14 jours | - Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde et de l'ACV - Prévention secondaire de l'insuffisance artérielle périphérique (clopidogrel seulement) |
| Dipyridamole ^a | Augmente la concentration d'AMPc | 24 heures (demi-vie = 12 heures) | - Prévention secondaire de l'ACV |

AAS = acide acétylsalicylique, ACV = accident cérébro-vasculaire, AINS = anti-inflammatoire non stéroïdiens, ADP = adénosine-diphosphate, AMPc = adénosine monophosphate cyclique

^a En combinaison avec l'aspirine (Aggrenox)

Tableau 3 Principaux médicaments, produits naturels et aliments pouvant altérer la fonction plaquettaire^{15,16}**Médicaments***Anti-inflammatoires non stéroïdiens*

- AAS, ibuprofène, diclofénac, naproxen, indométhacine, diflunisal, phénylbutazone, acide méclofénamique

Antiplaquettaires

- ticlopidine, dipyridamole, clopidogrel, antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa

Anticoagulants, fibrinolytiques et antifibrinolytiques

- acide aminocaproïque, héparine, protamine

Antibiotiques

- pénicillines et dérivés
- céphalosporines et dérivés

Agents cardiovasculaires

- diltiazem, propranolol, nitroprusside, nifédipine, nitroglycérine, quinidine, furosémide

Agents psychotropes, anesthésiques et narcotiques

- fluoxétine et autres ISRS
- amitriptyline, nortriptyline, promazine, chlorpromazine
- lidocaïne
- héroïne, cocaïne

Autres

- diphénhydramine, cyclophosphamide, chlorphéniramine

Produits naturels

- *Ginkgo biloba*, ginseng

Aliments et boissons

- gingembre, ail, cumin, oignon, alcool

ASA = acide acétylsalicylique, GP = glycoprotéine, ISRS = inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

d'extractions dentaires. De plus, Sonksen et coll.²⁸ ont démontré que l'augmentation du TS engendré par la prise quotidienne d'AAS à des doses allant jusqu'à 300 mg, n'excède pas les

limites de la normale chez la majorité des patients. Ainsi, l'interruption de l'AAS en prévision d'une chirurgie dentaire n'est pas requise, dans la mesure où le risque hémorragique n'excède pas le risque thromboembolique associé à l'arrêt de ce médicament. Dans les situations où un saignement per- ou post-opératoire survient, les méthodes d'hémostases locales sont généralement très efficaces (tableau 4)²⁹.

Cependant, un risque d'hémorragie important est bien documenté chez les patients porteurs d'anomalies plaquettaires qualitatives ou quantitatives³⁰, chez les patients atteints de coagulopathies congénitales ou acquises³¹, chez les patients présentant une insuffisance rénale^{32,33} ou hépatique chronique³⁴ et chez les alcooliques^{35,36} (tableau 1). Dans ces situations, il faut demander une consultation médicale et cesser l'AAS 7 jours avant la chirurgie afin de minimiser les complications hémorragiques. Si l'arrêt de l'AAS est contre-indiqué, le patient doit recevoir des traitements spécialisés en milieu hospitalier.

Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens

Contrairement à l'AAS, les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inactivent l'enzyme COX de façon transitoire. Leur effet sur l'hémostase primaire s'exerce en fonction de leur demi-vie plasmatique³⁷. Les AINS à longue action comme le piroxicam produisent un effet prolongé qui persiste plusieurs jours suivant leur arrêt³⁸. À l'inverse, les AINS de courte action comme l'ibuprofène perdent leur effet antiplaquettaire en quelques heures.

Le TS augmente généralement lors de la prise d'AINS, mais demeure toutefois dans les limites de la normale³⁹. Pour cette raison, l'arrêt des AINS avant les chirurgies électives n'est pas requis. Cependant, comme pour l'AAS, l'effet antiplaquettaire peut être exagéré chez les patients souffrant de troubles de l'hémostase (tableau 1). Dans ce cas, il est recommandé de cesser

Tableau 4 Méthodes d'hémostases locales

| Agent | Composition | Mécanisme d'action |
|---|--|--|
| Vasoconstricteur | Épinéphrine ou lévonordéphrine | Vasoconstriction artérielle |
| Cire à os | Cire d'abeille et acide salicylique | Blocage mécanique du saignement osseux |
| Suture | Divers matériaux | Compression des tissus |
| Gelfoam (Pharmacia, Mississauga, Ont.) | Gélatine animale | Échafaudage pour la formation du clou plaquettaire |
| Surgicel (Johnson & Johnson, Guelph, Ont.) | Cellulose oxydée | Stabilisation du clou plaquettaire |
| Collagène | Collagène bovin | Activation plaquettaire |
| Colle de fibrine | Plasma riche en plaquette et thrombine | Formation du caillot de fibrine |
| Thrombostat (Pfizer, Toronto, Ont.) | Thrombine | Activation du fibrinogène |
| Electrocautére | Courant électrique | Coagulation tissulaire |
| Laser | Courant unipolaire ionisé | Coagulation tissulaire |

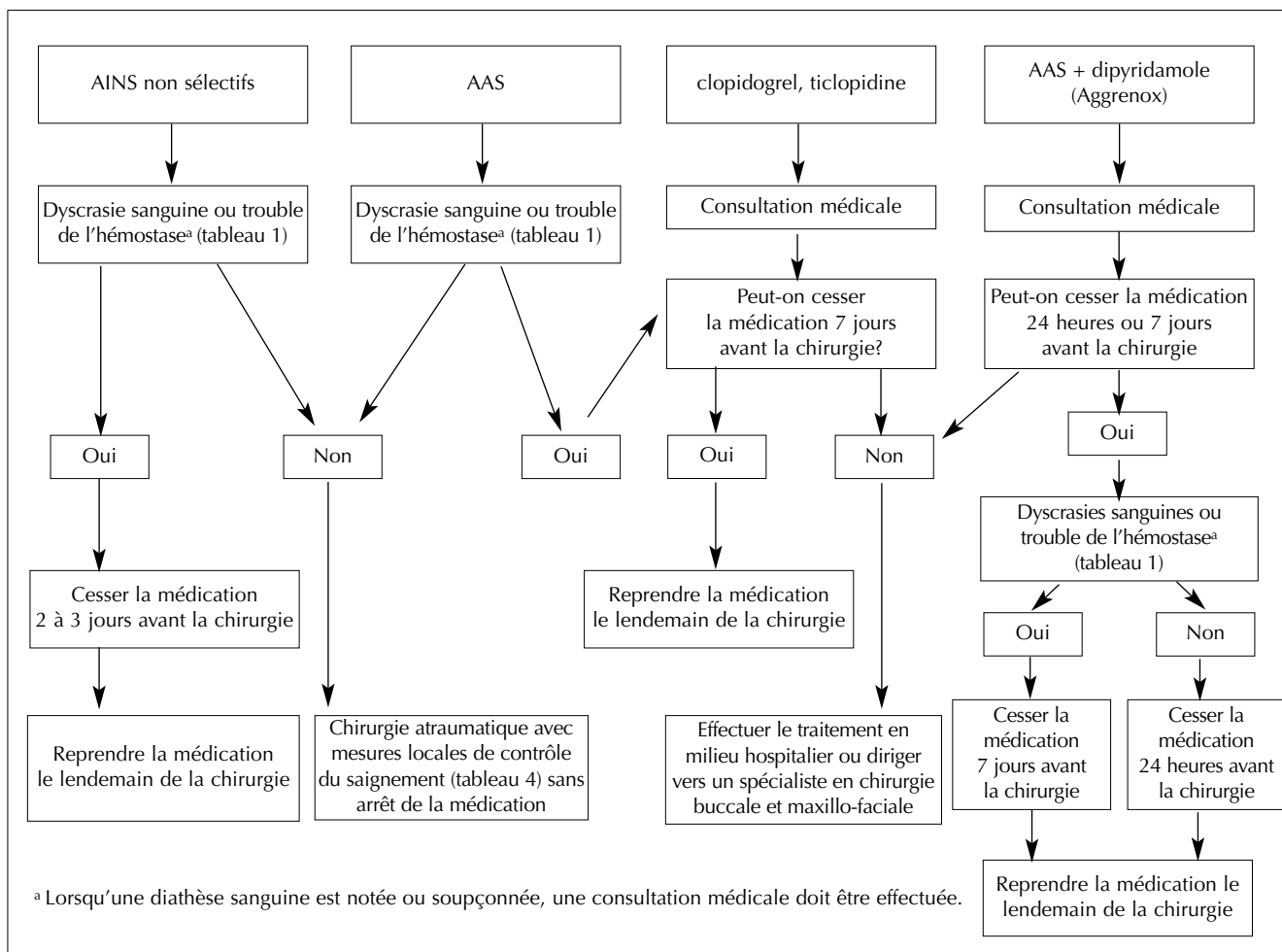


Illustration 2 : Algorithme de la conduite à suivre dans la préparation chirurgicale des patients prenant des antiplaquettares
 AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens, AAS = acide acétylsalicylique

l'AINS de 2 à 3 jours avant la chirurgie afin de minimiser le risque hémorragique.

Enfin, les AINS spécifiques à la COX-2, tels que le meloxicam, le rofécoxib et le célécoxib, n'altèrent pas les paramètres de l'hémostase, et leur interruption n'est pas nécessaire avant une chirurgie élektive⁴⁰.

Antagonistes des récepteurs de l'ADP

La ticlopidine et le clopidogrel font partie de la famille des thienopyridines. Cette classe d'antiplaquettares agit au niveau des récepteurs de l'ADP impliqués dans le mécanisme d'agrégation plaquettaire⁴¹ (ill. 1). Ces 2 médicaments sont recommandés dans la prévention secondaire des maladies thromboemboliques

chez les patients résistants ou intolérants à l'AAS et lorsqu'un risque accru d'ischémie cérébrale est identifié^{7,8,42}.

La ticlopidine semble plus efficace que l'AAS dans la prévention des accidents cérébro-vasculaires (ACV), mais son utilisation est associée à des effets secondaires importants dont la diarrhée, l'anémie et la neutropénie^{42,43}.

L'activité antiplaquettaire du clopidogrel s'avère supérieure à celle de l'AAS et de la ticlopidine. L'étude CAPRIE⁸ a confirmé la supériorité du clopidogrel sur l'AAS dans la prévention secondaire des ACV, de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance artérielle périphérique. De plus, le clopidogrel présente des effets secondaires moindres par comparaison à la ticlopidine⁴⁴. Malgré sa popularité croissante, le coût du clopidogrel en fait un médicament d'exception utilisé de façon sélective chez les patients réfractaires au traitement à l'AAS.

L'effet antiplaquettaire du clopidogrel et de la ticlopidine est irréversible et dure pour la vie de la plaquette (7 à 10 jours)⁴¹. Leur utilisation est associée à une augmentation significative des saignements post-opératoires en chirurgie cardiovasculaire^{45,46}. Quoique le risque d'hémorragie post-opératoire spécifique aux chirurgies dentaires n'ait pas été étudié, l'expérience clinique des auteurs (compte tenu de l'augmentation du risque hémorragique et de l'effet irréversible de ces médicaments) porte à favoriser leur arrêt 7 à 10 jours avant une chirurgie électorale⁴⁷. Lorsque le risque thrombotique excède le risque hémorragique et que l'arrêt du médicament ne peut être envisagé, il faut orienter le patient vers un milieu hospitalier, où l'intervention chirurgicale peut être pratiquée sous surveillance médicale et où des mesures systémiques peuvent être prodiguées au besoin^{48,49}.

Inhibiteur de la phosphodiesterase

Le dipyridamole est un antiplaquettaire de la famille des inhibiteurs de la phosphodiesterase, enzyme impliquée dans la dégradation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). L'augmentation de l'AMPc inhibe l'activation et l'agrégation plaquettaires⁶. L'activité antiplaquettaire du dipyridamole est cependant moindre que celle de l'AAS et des antagonistes des récepteurs de l'ADP. De plus, son action sur la phosphodiesterase est complètement réversible et cesse environ 24 heures après son arrêt⁵⁰. Selon l'étude European Stroke Prevention Study⁵¹, le dipyridamole semble être aussi efficace que l'AAS dans la prévention secondaire des ACV et de l'ischémie cérébrale transitoire (ICT). Toutefois, la combinaison AAS-dipyridamole s'est avérée 2 fois plus efficace que chacun de ces 2 médicaments administré seul. Cette combinaison, commercialisée sous le nom d'Aggrenox (Boehringer Ingelheim, Vancouver, B.C.), s'utilise chez certains patients ayant souffert d'ICT ou d'ACV.

Peu d'études ont mesuré les complications hémorragiques reliées à l'Aggrenox. La prise quotidienne de dipyridamole ne semble pas augmenter significativement les pertes sanguines lors d'interventions chirurgicales⁵². Cependant, des cas d'hémorragies incontrôlables ont été rapportés avec l'Aggrenox que seul l'arrêt du médicament a permis de contrôler^{53,54}. L'augmentation du risque hémorragique associé

à la prise d'Aggrenox est probablement due aux effets additifs de l'AAS et du dipyridamole, qui altèrent la fonction plaquettaire par des mécanismes indépendants.

En raison du risque opératoire associé à l'Aggrenox, on recommande l'arrêt pré-opératoire de ce médicament ainsi qu'une consultation médicale à cet effet. L'interruption du médicament pour une période de 24 heures élimine l'activité antiplaquettaire du dipyridamole contenu dans l'Aggrenox⁵⁰. Dès lors, les chirurgies dentaires peuvent être pratiquées en prenant soin d'assurer une hémostase adéquate, tel qu'indiqué chez les patients prenant de l'AAS.

Conclusion

Tous les antiplaquettaires utilisés dans la prévention secondaire des maladies thromboemboliques peuvent engendrer des complications hémorragiques per- et post-opératoires. Toutefois, l'arrêt de ces médicaments expose le patient à des accidents vasculaires au potentiel de morbidité importante. Un algorithme de prise en charge (ill. 2) est proposé qui tient compte des propriétés pharmacologiques des antiplaquettaires, de leurs effets sur l'hémostase ainsi que de l'état de santé du patient. ♦

Remerciements : Les auteurs tiennent à remercier les dentistes José S. LeBlanc et Samer Abi Nader pour leur contribution à la rédaction de cet article.

Le Dr Daniel est résident de 2^e année en chirurgie buccale et maxillo-faciale à la Faculté de médecine dentaire de l'Université Laval et au Centre hospitalier affilié (CHA)/Hôpital de l'Enfant-Jésus, Sainte-Foy, Qué.

Le Dr Goulet est résident de 5^e année en chirurgie buccale et maxillo-faciale à la Faculté de médecine dentaire de l'Université Laval et au CHA/Hôpital de l'Enfant-Jésus, Sainte-Foy, Qué.

Le Dr Bergeron est médecin spécialiste au service d'hémo-oncologie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, Sainte-Foy, Qué.

Le Dr Paquin est spécialiste en chirurgie buccale et maxillo-faciale à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus et professeur adjoint à la Faculté de médecine dentaire de l'Université Laval, Sainte-Foy, Qué.

Le Dr Landry est directeur du programme de chirurgie buccale et maxillo-faciale de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus et professeur adjoint à la Faculté de médecine dentaire de l'Université Laval, Sainte-Foy, Qué.

Écrire au : Dr Nach Daniel, Service de chirurgie buccale et maxillo-faciale, Hôpital de l'Enfant-Jésus, Université Laval, 1401, 18^e rue, Québec QC G1J 1Z4. Courriel : nachdaniel@hotmail.com

Les auteurs n'ont aucun intérêt financier déclaré dans la ou les sociétés qui fabriquent les produits mentionnés dans cet article.

Références

1. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipp TJ, Seligsohn U, editors. Williams Hematology. 6th ed. Columbus(Ohio): McGraw-Hill; 2001.
2. George JN, Shatil SJ. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. *N Engl J Med* 1991; 324(1):27-39.
3. Matsagas MI, Geroulakos G, Mikhailidis DP. The role of platelets in peripheral arterial disease: therapeutic implications. *Ann Vasc Surg* 2002; 16(2):246-58.
4. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308(6921):81-106.
5. Schrör K. Antiplatelet drugs. A comparative review. *Drugs* 1995; 50(1):7-28.

6. Dogné J-M, de Leval X, Benoit P, Delarge J, Masereel B, David JL. Recent advances in antiplatelet agents. *Curr Med Chem* 2002; 9(5):577-89.
7. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, and others. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 1(8649):1215-20.
8. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348(9038):1329-39.
9. Gibbs CR, Lip GY. Do we still need dipyridamole? *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45(4):323-8.
10. Gordge MP, Faint RW, Rylance PB, Neild GH. Platelet function and the bleeding time in progressive renal failure. *Thromb Haemost* 1988; 60(1):83-7.
11. Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood* 1984; 64(1):1-12.
12. Dorsch CA, Meyerhoff J. Mechanisms of abnormal platelet aggregation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25(8):966-73.
13. Rosove MH, Naeim F, Harwig S, Zigelboim J. Severe platelet dysfunction in hairy cell leukemia with improvement after splenectomy. *Blood* 1980; 55(6):903-6.
14. Kottke-Marchant K, Corcoran G. The laboratory diagnosis of platelet disorders. An algorithmic approach. *Arch Path Lab Med* 2002; 126(2):133-46.
15. Bennett JS. Novel platelet inhibitors. *Ann Rev Med* 2001; 52:161-84.
16. Hirata M, Hayashi Y, Ushikubi F, Yokota Y, Kageyama R, Nakanishi S, and other. Cloning and expression of cDNA for a human thromboxane A2 receptor. *Nature* 1991; 349(6310):617-20.
17. Roth GJ, Siok CJ. Acetylation of the NH2-terminal serine prostaglandin synthetase by aspirin. *J Biol Chem* 1978; 253(11):3782-4.
18. Bick RL. Alterations of hemostasis associated with cardiopulmonary bypass: pathophysiology, prevention, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost* 1976; 3(2):59-82.
19. Torosian M, Michelson EL, Morganroth J, MacVaugh H 3rd. Aspirin- and coumadin-related bleeding after coronary-artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med* 1978; 89(3):325-8.
20. Michelson EL, Morganroth J, Torosian M, MacVaugh H 3rd. Relation of preoperative use of aspirin to increased mediastinal blood loss after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76(5):694-7.
21. Ferraris VA, Ferraris SP, Lough FC, Berry WR. Preoperative aspirin ingestion increases operative blood loss after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1988; 45(1):71-4.
22. Ferraris VA, Swanson E. Aspirin usage and perioperative blood loss in patients undergoing unexpected operations. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 156(4):439-42.
23. Weksler BB, Pett SB, Alonso D, Richter RC, Stelzer P, Subramanian V, and others. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Eng J Med* 1983; 308(14):800-5.
24. Rajah SM, Salter MC, Donaldson DR, Subba Rao R, Boyle RM, Partridge JB, Watson. Acetylsalicylic acid and dipyridamole improve the early patency of aorta-coronary bypass grafts: a double blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90(3):373-7.
25. Karwande SV, Weksler BB, Gay WA Jr, Subramanian VA. Effect of preoperative antiplatelet drugs on vascular prostacyclin synthesis. *Ann Thorac Surg* 1987; 43(3):318-22.
26. Bartlett GR. Does aspirin affect the outcome of minor cutaneous surgery? *Br J Plast Surg* 1999; 52(3):214-6.
27. Ardekian L, Gaspar R, Peled M, Brenner B, Laufer D. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *J Am Dent Assoc* 2000; 131(3):331-5.
28. Sonksen JR, Kong KL, Holder R. Magnitude and time course of impaired haemostasis after stopping chronic low and medium dose aspirin in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 1999; 82(3):360-5.
29. Rogerson KC. Hemostasis for dental surgery. *Dental Clin North Am* 1995; 39(3):649-62.
30. Barbui T, Buelli M, Cortellazo S, Viero P, De Gaetano G. Aspirin and risk of bleeding in patients with thrombocytopenia. *Am J Med* 1987; 83(2):265-8.
31. Pullar T, Capell HA. Interaction between oral anti-coagulant drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a review. *Scott Med J* 1983; 28(1):42-7.
32. Escolar G, Cases A, Bastida E, Garrido M, Lopez J, Revert L, and others. Uremic platelets have a functional defect affecting the interaction of von Willebrand factor with glycoprotein IIb-IIIa. *Blood* 1990; 76(7):1336-40.
33. Thomason JM, Seymour RA, Murphy P, Brigham KM, Jones P. Aspirin-induced post-gingivectomy haemorrhage: a timely reminder. *J Clin Periodontol* 1997; 24(2):136-8.
34. Mannucci PM, Vicente V, Vianello L, Cattaneo M, Alberca I, Coccato MP, and others. Controlled trial of desmopressin in liver cirrhosis and other conditions associated with a prolonged bleeding time. *Blood* 1986; 67(4):1148-53.
35. Deykin D, Janson P, McMahon L. Ethanol potentiation of aspirin-induced prolongation of the bleeding time. *N Engl J Med* 1982; 306(14):852-4.
36. Rosove MH, Harwig SS. Confirmation that ethanol potentiates aspirin-induced prolongation of the bleeding time. *Thromb Res* 1983; 31:525-7.
37. Cronberg S, Wallmark E, Soderberg I. Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans. *Scand J Haematol* 1984; 33(2):155-9.
38. Weintraub M, Case KR, Kroening B. Effects of piroxicam on platelet aggregation. *Clin Pharm Ther* 1978; 23:134-5.
39. Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol* 1995; 35(3):209-19.
40. Leese PT, Hubbard RC, Karim A, Isakson PC, Yu SS, Geis GS. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2000; 40(2):124-32.
41. Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998; 129(5):394-405.
42. Oster G, Huse DM, Lacey MJ, Epstein AM. Cost-effectiveness of ticlopidine in preventing stroke in high-risk patients. *Stroke* 1994; 25(6):1149-56.
43. Haynes RB, Sandler RS, Larson EB, Pater JL, Yatsu FM. A critical appraisal of ticlopidine, a new antiplatelet agent. *Arch Intern Med* 1992; 152(7):1376-80.
44. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT. Double-blind study of the safety of the clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102(6):624-9.
45. Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001; 29(12):2271-5.
46. Nevelsteen A, Mortelmans L, Van de Cruys A, Merckx E, Verhaeghe R. Effect of ticlopidine on blood loss, platelet turnover and platelet deposition on prosthetic surfaces in patients undergoing aorto-femoral bypass grafting. *Thromb Res* 1991; 64(3):363-9.
47. Kövesi T, Royston D. Is there a bleeding problem with platelet-active drugs? *Br J Anaesth* 2002; 88(2):159-63.
48. Herbert JM, Bernat A, Maffrand JP. Aprotinin reduces clopidogrel-induced prolongation of the bleeding time in the rat. *Thromb Res* 1993; 71(6):433-41.
49. Calenda E, Papion H, Borg JY, Menguy E, Delaunay T, Watelet J, and others. Correction of bleeding time after administration of desmopressin in a woman treated with ticlopidine. *Presse Med* 1988; 17(40):2143.
50. Lenz TL, Hilleman DE. Aggrenox: a fixed-dose combination of aspirin and dipyridamole. *Ann Pharmacother* 2000; 34(11):1283-90.

51. Second European stroke prevention study. ESPS-2 Working Group. *J Neurol* 1992; 239(6):299–301.
52. Di Vincenzo V, Cappelletti L, Acciai N, Bosco G, Scipioni G, Zecchini F, and others. The effect of dipyridamole and aspirin on post-operative blood loss after myocardial revascularization. *J Cardiothorac Anesth* 1989; 3(5 Suppl 1):88.
53. Mittelman M, Ogarten U, Lewinski U, Djaldetti M. Dipyridamole-induced epistaxis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986; 95(3 Pt 1):302–3.
54. Bayer I, Kyzer S, Creter D, Lewinski UH. Rectal bleeding induced by Dipyridamole. *Dis Colon Rectum* 1986; 29(2):123–5.



Illustration 1 : Mécanismes d'activation et d'agrégation plaquettaire. La phase plaquettaire se divise en 3 étapes : l'adhésion, la sécrétion et l'agrégation. Lors d'un traumatisme, des récepteurs de surface tels que les glycoprotéines GPIIb/IIIa assurent l'adhésion des plaquettes aux fibres de collagène sous-endothéliales par l'intermédiaire du facteur von Willebrand (VWF). Les plaquettes subissent par la suite des changements morphologiques qui se manifestent principalement par l'apparition de pseudopodes et des changements biochimiques qui aboutissent à la sécrétion du contenu des granules cytoplasmiques dans le milieu extracellulaire. On distingue 2 types de granules : les granules denses renfermant l'adénosine-triphosphate (ATP), l'adénosine-diphosphate (ADP), la sérotonine et le calcium; et les granules alpha contenant des protéines tels que le fibrinogène (FG) et le VWF. Les molécules d'ADP sécrétées dans le milieu extracellulaire contribuent à déclencher l'agrégation plaquettaire en modifiant la configuration des récepteurs IIb/IIIa. Ces changements permettent la liaison des récepteurs IIb/IIIa aux molécules de fibrinogène ou de VWF circulantes. La cohésion et l'agrégation plaquettaires sont ainsi assurées par la formation de ponts FG ou VWF entre les récepteurs de surface GPIIb/IIIa des plaquettes. L'enzyme cyclo-oxygénase (COX) permet la transformation de l'acide arachidonique (AA) en thromboxane A₂ (TXA₂). La TXA₂ joue un rôle similaire à celui de l'ADP. Les plaquettes participent également au déclenchement de la cascade de coagulation nécessaire à la formation du caillot de fibrine, en activant le facteur X et la prothrombine. 1 = site d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont l'acide acétylsalicylique (AAS); 2 = site d'action du dipyridamole; 3 = site d'action du clopidogrel et de la ticlopidine. Illustration adaptée de George et Shatil².