

Gestion périopératoire des antiplaquettaires

Pierre Albaladejo

Pôle d'anesthésie-réanimation, CHU de Grenoble, CS10217, 38043 Grenoble

POINTS ESSENTIELS

- L'aspirine, le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrelor sont les principaux agents antiplaquettaires (AAP) prescrits actuellement
- L'aspirine augmente le risque hémorragique chirurgical. La question est de savoir si ce surrisque hémorragique est acceptable pour le geste considéré, compte tenu du risque cardio-vasculaire associé à l'interruption.
- Chez les patients porteurs de stents coronaires, le maintien de l'aspirine pendant une intervention chirurgicale est la règle.
- Chez les patients traités par clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor, compte tenu d'un surrisque hémorragique souvent inacceptable, un arrêt de 5, 7 et 5 jours, respectivement, suffit à retrouver une compétence plaquettaire suffisant pour permettre un geste invasif.
- Le risque d'événements cardiovasculaires est très élevé dans les 6 semaines suivant la mise en place d'un stent nu ou pharmaco-actif et élevé 6 mois à 1 an après la mise en place d'un stent pharmaco-actif.
- Les stents coronaires pharmaco-actifs de seconde génération sont associés à un risque de thrombose de stent inférieur à celui des stents de première génération, et proche de celui des stents nus. Ceci permettrait de réduire la période à risque de 6 mois à 3 mois après la mise en place d'un stent pharmaco-actif.
- Le risque hémorragique postopératoire d'un patient traité par un agent antiplaquettaire est aggravé par les anticoagulants.
- Il n'existe pas actuellement de surveillance biologique fiable pour guider en pré ou en postopératoire, l'interruption et la réintroduction des agents antiplaquettaires.
- Pour réduire l'impact des AAP sur le risque hémorragique chirurgical, des stratégies pharmacologiques préventives ou curatives (acide tranexamique, desmopressine) ou transfusionnelles peuvent être proposées.

Introduction

En très peu de temps, la prise en charge des patients à risque cardio-vasculaire s'est considérablement complexifiée et affinée et repose en particulier sur la prescription large de différents agents antiplaquettaires (AAP), seuls ou combinés¹. Or, les patients traités par antiplaquettaires, en raison de leur âge principalement, sont particulièrement exposés à la chirurgie ou à la réalisation de gestes invasifs (endoscopies....)². Le corollaire est que dans les cohortes de patients chirurgicaux, la proportion de patients traités par agents antiplaquettaires est élevée, quelle que soit la spécialité chirurgicale³. En conséquence, les discussions autour de la gestion périopératoire ou périprocédurale se sont multipliées mais ont toutes respecté les contraintes liées à l'arrêt et au maintien des agents antiplaquettaires :

À quel moment de l'histoire du patient est-il raisonnable d'arrêter temporairement un ou tous les AAP pour permettre la réalisation d'un geste invasif ?

Le geste proposé est-il réalisable sous un ou plusieurs agents antiplaquettaires, et si oui, lequel ou lesquels ?

Dans les situations à haut risque (d'événements cardiovasculaires et hémorragiques liés au geste), peut-on proposer une stratégie qui limite les conséquences de l'arrêt des AAP ?

Agents antiplaquettaires

Les agents antiplaquettaires sont la pierre angulaire du traitement du syndrome coronarien aigu et/ou des patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire¹. L'aspirine constitue le socle de traitement antiplaquettaire chez le patient coronarien, la première marche pour prévenir les complications thrombotiques chez le coronarien. Les thiénopyridines sont actuellement utilisées seules ou en association pour prévenir les complications cardiovasculaires chez les patients athérothrombotiques, pour prévenir les thromboses de stent coronaires et pour prévenir la survenue de complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires à long terme. Le clopidogrel est une prodrogue qui nécessite une oxydation par le cytochrome P450 pour générer un métabolite actif. Environ 50 % du clopidogrel est absorbée par le tube digestif. Seuls 15 % de cette prodrogue sont métabolisés et transformés en métabolite actif⁴. Malgré le bénéfice clair apporté par le clopidogrel, le taux d'événements cardiovasculaires reste élevé. Il apparaît d'autre part que de nombreux patients présentent une réactivité plaquettaire persistante, malgré le traitement par clopidogrel⁵. Ceci a naturellement abouti à la notion de patient « répondeur » et « non-répondeurs » ou « résistants ». Plusieurs études ont montré la relation entre l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le clopidogrel et la survenue d'événements cardiovasculaires⁶. La variabilité de réponse en termes d'inhibition de l'agrégation plaquettaire au clopidogrel est pour une grande part expliquée par l'activité métabolique du cytochrome P450. Quelles sont les options pour surmonter ces problèmes ? En raison des conséquences potentiellement dramatiques des événements cardiovasculaires, la variabilité de réponse au clopidogrel a été un important enjeu de recherche pour surmonter ce problème. Le premier point a été de s'assurer tout d'abord de la compliance du patient au traitement puisqu'on a estimé qu'une part importante de la non-réponse au traitement était liée à ce problème. Parallèlement, de nouvelles solutions pharmacologiques cherchent à répondre à ces problèmes.

Les événements résiduels après syndrome coronarien aigu (SCA) ou angioplastie ont poussé l'industrie pharmaceutique à développer de nouvelles molécules plus efficaces, avec la question inhérente au développement des nouveaux antithrombotiques qui est la balance bénéfice/risque qui doit nécessairement rester acceptable. Le développement des antiplaquettaires s'est orienté vers deux voies : les antagonistes des récepteurs P2Y12 (comme pour le clopidogrel) et les antagonistes des récepteurs plaquettaires à la thrombine (PAR-1).

Le prasugrel est une thiénopyridine au même titre que la ticlopidine ou le clopidogrel. C'est un antagoniste spécifique, irréversible du récepteur P2Y12 à l'ADP⁷. Le prasugrel est rapidement absorbé puis métabolisé par une estérase puis par de multiples types de cytochrome P450. La conséquence de ce métabolisme est une plus grande concentration de métabolites actifs, atteinte en un délai plus court que pour le clopidogrel. En conséquence, le prasugrel permet d'obtenir une inhibition de l'agrégation plaquettaire plus importante que le clopidogrel et une moindre variabilité interindividuelle. Ce profil pharmacocinétique et pharmacodynamique plus favorable a été mis à profit dans une étude de phase III appelée TRITON TIMI 38⁸. Cette étude montre qu'une dose de charge de 60 mg suivie d'une dose d'entretien de 10 mg de prasugrel réduit la fréquence des événements, un an après un SCA, comparé à un traitement conventionnel par clopidogrel⁸. La contrepartie est une augmentation du taux d'événements hémorragiques. Comme pour le clopidogrel, c'est grâce aux données de chirurgie cardiaque que l'on doit extrapoler le potentiel hémorragique du prasugrel pour la chirurgie non cardiaque. Dans l'étude TRITON TIMI 38, 437 patients ont été opérés d'une chirurgie coronaire urgente après l'inclusion. Il apparaît que lorsque le délai entre la dernière prise de prasugrel et le pontage est inférieur à 8 jours, le taux de saignement et de transfusion est plus important que pour des délais supérieurs. La proportion de patients présentant un saignement lorsque ce délai est inférieur à 8 jours est supérieure dans le groupe traité par prasugrel que dans celui traité par clopidogrel⁹. La prudence s'impose donc chez les patients traités par prasugrel (Efient®) devant être opérés d'une chirurgie non cardiaque. Ce médicament est commercialisé depuis janvier 2010, dans l'indication : «...prévention des événements athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu [...] traités par une intervention coronaire percutanée primaire ou retardée ». Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé. L'arrêt préopératoire de ce médicament, avant une chirurgie non cardiaque, s'il est justifié, doit être non pas de 5 jours comme avec le clopidogrel mais de 7 jours.

Le ticagrelor est le premier d'une nouvelle classe d'agents antiplaquettaires oraux, les cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP)¹⁰⁻¹². Comme les thiénopyridines, le ticagrelor inhibe l'action prothrombotique de l'ADP en bloquant le récepteur P2Y12. Par rapport aux thiénopyridines, il présente deux avantages pharmacologiques. Il n'a pas besoin d'activation enzymatique pour agir. Il bloque les récepteurs de façon réversible. Le pic plasmatique est de 1,5 à 3 heures. Sa demi-vie d'élimination est de 6 à 12 heures indépendamment de la dose. La principale étude qui montre l'efficacité du ticagrelor est l'étude PLATO¹³. Il s'agit d'une étude de phase III comparant l'efficacité et la sécurité du ticagrelor (90 mg × 2) au clopidogrel pendant un an chez des patients admis pour SCA. Le ticagrelor s'est avéré plus efficace que le clopidogrel sans augmentation significative du taux de saignement. En ce qui concerne le risque de saignement chirurgical, les données concernant la chirurgie coronaire urgente chez les patients de l'étude PLATO sous ticagrelor ou clopidogrel semblent rassurantes¹⁴. Une étude sur l'évolution des fonctions plaquettaires à l'arrêt du ticagrelor comparé au clopidogrel, montre que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est plus importante avec le ticagrelor mais qu'elle décroît plus rapidement que

le clopidogrel¹⁵. En conséquence, il est raisonnable d'interrompre 5 jours un traitement par ticagrelor avant une intervention à risque hémorragique. Il est à noter qu'une dyspnée ou des troubles de conduction sont décrits avec le ticagrelor.

Risque lié à l'arrêt des AAP

Historiquement, seul le risque hémorragique des AAP a été pris en compte. Très vite, l'idée qu'un arrêt des AAP était associé à un surrisque d'événement cardiovasculaire a émergée¹⁶. Plusieurs explications ont été données : rebond d'agrégation plaquettaire à l'arrêt, phénomènes inflammatoires liés à la chirurgie, thrombogénicité des stents.

Compte tenu de l'hétérogénéité des situations chirurgicales, les premières études ont été des cohortes chez le patient coronarien, divisé grossièrement en plusieurs groupes de patients : les patients coronariens stables non stentés, les patients stentés avec des stents nus, les patients stentés avec des stents actifs, et les patients aux antécédents d'accidents vasculaires cérébraux. Ces cohortes ont montré que le risque d'événement cardiaque majeur était proportionnel à la gravité du patient, des comorbidités, de la durée d'arrêt, du maintien d'un antiplaquettaire¹⁷. Ceci a abouti à des recommandations d'experts, raisonnables et encore valides : maintenir un AAP pendant l'intervention si le patient est traité par au moins un AAP pour une prévention secondaire, s'éloigner de la période la plus à risque d'événement (6 semaines après un stent nu, 6 à 12 mois après un stent actif)¹⁸. En pratique, ces recommandations peuvent évoluer compte tenu des avancées dans le domaine de la cardiologie. En effet, une partie de ces recommandations était basée sur le risque de thrombose de stent actifs pendant la première année suivant le stenting¹⁹. Or les stents de nouvelle génération ont une thrombogénicité moindre, justifiant une durée de bithérapie antiplaquettaire plus courte (3 à 6 mois)¹. Malgré l'absence de preuve directe pour le périopératoire, il est raisonnable de faire coïncider la durée de la bithérapie prévue pour un patient donné avec la période pendant laquelle une intervention n'autorise pas l'arrêt des 2 AAP.

Deux études randomisées ont testées une stratégie de maintien de l'aspirine comparée à une stratégie d'arrêt dans la phase périopératoire de chirurgie non cardiaque²⁰²¹. Dans l'étude française, comme dans l'étude suédoise, le véritable problème a été de pouvoir inclure un effectif suffisant de patients pour atteindre les objectifs initiaux. Néanmoins, ces études n'ont pas pu montrer formellement une différence d'événements cardiovasculaires ou hémorragiques entre les deux stratégies.

L'étude POISE 2 est la plus grosse étude comparant l'administration d'aspirine contre un placebo dans la période périopératoire²². Elle avait pour objectif d'évaluer l'effet d'une faible dose d'aspirine, comparée à un placebo, sur le risque à 30 jours de décès ou d'infarctus du myocarde chez des patients opérés d'une chirurgie non cardiaque. Cet essai a inclus 10 010 patients dans 135 hôpitaux de 23 pays. Dans cet essai, l'aspirine ne réduit pas le risque de décès ou d'infarctus : un décès ou un infarctus sont survenus chez 351 des 4998 patients (7,0%) du groupe aspirine et 355 des 5012 patients (7,1%) du groupe placebo (RR 0,99; IC95% 0,86-1,15; p=0,92). L'aspirine augmente le risque d'hémorragies majeures : elles

sont en effet plus fréquentes dans le groupe aspirine que dans le groupe placebo (230 patients [4,6%] vs. 188 patients [3,8%]; RR 1,23; IC95% 1,01-1,49; p=0,04). Les hémorragies concernent surtout le site opératoire (78%). Néanmoins le risque n'est augmenté que chez les patients débutant l'aspirine en préopératoire (straté « initiation »). Chez les patients qui en prennent habituellement au long cours, la poursuite de l'aspirine n'a pas augmenté significativement le risque d'hémorragies majeures. Néanmoins, cette étude pose plusieurs problèmes. 1) les patients ont été inclus en 2 strates : une strate « initiation », c'est-à-dire des patients qui n'étaient pas traités par aspirine, une strate « continuation », c'est-à-dire des patients traités par aspirine avant l'inclusion. Or, la majorité des patients, en particulier dans la première strate n'aurait pas été traités pour une indication reconnue (prévention primaire). 2) les patients stentés étaient exclus.

La substitution d'un traitement antiplaquettaire par des agents de demi-vies plus courtes a été récemment réévaluée. De courtes séries de cas ont montré la faisabilité d'une substitution par des antagonistes du récepteur GP IIb/IIIa (tirofiban²³, eptifibatide²⁴) chez des patients à très haut risque thrombotique en chirurgie non cardiaque. Le cangrelor est une agent antiplaquettaire de la même famille que le ticagrelor, mais de très courte durée d'action²⁵ (quelques minutes à quelques heures). L'efficacité et la sécurité du cangrelor ont été évaluées dans une étude randomisée et contrôlée en chirurgie cardiaque²⁶. Cependant, l'avenir du cangrelor semble incertain. La substitution du clopidogrel en monothérapie par de l'aspirine en préopératoire d'une chirurgie semble de pratique courante, mais n'a jamais vraiment été évaluée^{18 27}.

Risque lié au maintien des AAP

Historiquement, le risque périopératoire lié au maintien des AAP est une augmentation du risque hémorragique. La question est très vaste car cela concerne des situations multiples et nombreuses, qui ne peuvent être embrassées dans une seule recommandation. Finalement la seule véritable question associée au maintien des AAP avant un geste donné est de savoir si l'augmentation du risque hémorragique imputable à un AAP est acceptable. Les définitions d'un événement hémorragique mineur ou majeur se basent surtout sur le risque transfusionnel, la morbidité d'une hémorragie (hypotension, choc) et assez peu sur la nature spécifique d'un saignement chirurgical. Ces définitions ont abouti à des classifications du risque hémorragique chirurgical peu pertinentes : risque faible, intermédiaire, élevé²⁸. Dans ces listes, on observe par exemple que la hernie inguinale est classée en risque faible, et l'orthopédie en risque intermédiaire, alors que dans le premier cas, le risque fonctionnel lié à un saignement (certes peu abondant) est élevé, alors que dans le second cas, le risque fonctionnel est relativement faible (sauf saignement massif) alors que le saignement peut être proportionnellement plus élevé. De nouvelles classifications de gestes invasifs ont été établies en tenant compte de la possible réalisation de ces gestes en fonction du type d'AAP^{29 30}.

Réduire le risque hémorragique chirurgical sous AAP

Le pontage coronarien est un modèle de chirurgie très largement utilisé pour définir le niveau de risque hémorragique associé au maintien des AAP. En effet, lorsqu'un SCA se produit les stratégies de revascularisation mises en œuvre comprennent systématiquement un traitement par différents antiplaquettaires. Certains patients échappant aux stratégies de revascularisation interventionnelle doivent être revascularisés chirurgicalement dans un délai court. Cette situation impose donc d'opérer ces patients alors que la dernière prise de l'AAP est très récente. Ainsi, plusieurs études comparant différents schémas thérapeutiques d'AAP lors de prise en charge de SCA ont permis de comparer les saignements des pontages coronariens pour ces schémas thérapeutiques administrés dans un délai court avant la chirurgie. Elles ont permis de comparer le clopidogrel au placebo³¹, le prasugrel au clopidogrel⁹, le ticagrelor au clopidogrel¹⁴. Il en ressort que pour que le saignement chirurgical d'un pontage chez un patient traité par clopidogrel ou prasugrel ou ticagrelor soit similaire au saignement sous placebo, il faut attendre respectivement 5, 7 et 5 jours après l'arrêt de l'AAP. C'est à partir de ces études que les recommandations actuelles se sont fondées. Les critères de jugement sont la quantité de sang épanché dans les drains en postopératoire, la fréquence des reprises chirurgicales, la transfusion de concentrés de globules rouges, la transfusion de plaquettes. Or tous ces critères sont très dépendants des équipes chirurgicales et anesthésiques et qu'il existe une grande hétérogénéité dans les techniques d'hémostase, les seuils de transfusion en CGR, les critères de transfusion en plaquettes, et les seuils de décision de reprises chirurgicales.

Quelques études ont été réalisées pour vérifier la récupération de l'agrégation plaquetttaire après une interruption de l'AAP^{15 32 33}. Ces études confirment que les délais proposés sur la base des études cliniques (chirurgie cardiaque) sont associés à des niveaux de récupération de la compétence plaquetttaire compatibles avec la réalisation d'une chirurgie, en sachant qu'aucun seuil (comme pour l'INR) n'est parfaitement validé pour répondre à cette question.

Le saignement lié à un geste invasif est dépendant d'une part des conditions techniques de réalisation du geste (type, site, opérateur, moyens d'hémostase mis en œuvre) et d'autre part de facteurs liés au patient. Concernant les conditions techniques, plusieurs points permettent de réduire le risque hémorragique. Des techniques d'hémostase particulières ont été développées pour réduire le risque de saignement et elles doivent être utilisées, en particulier chez les patients dont le risque thrombotique lié à l'arrêt des AAP est élevé (photocoagulateur laser³⁴..., etc.).

Dans une cohorte de patients stentés et opérés, plusieurs facteurs associés à une augmentation du saignement sous AAP ont été déterminés. On retrouve les conditions techniques de réalisation du geste (urgence, classification du risque hémorragique chirurgical) et des facteurs préopératoires tels que l'insuffisance rénale¹⁷. Il faut noter que l'administration d'une dose de charge postopératoire d'AAP n'a pas été retrouvée comme facteur expliquant le saignement. En revanche l'administration conjointe d'anticoagulants soit dans le cadre de la thromboprophylaxie, soit dans le cadre de la réintroduction

d'anticoagulants prescrits en préopératoire est identifié comme un facteur indépendant de saignement postopératoire²⁷. Ce point est particulièrement important pour proposer une stratégie de réintroduction des agents antithrombotiques qui doit se fonder sur une hiérarchisation des risques hémorragiques et cardiovasculaires à couvrir. Ainsi, il n'y a pas lieu de réintroduire coûte que coûte une bithérapie antiplaquettaires en postopératoire en même temps qu'une thromboprophylaxie veineuse, au risque d'augmenter significativement le risque hémorragique. Le problème des associations d'anti-thrombotiques postopératoires et de leur réintroduction successive et raisonnée est un biais qui n'a pas été pris en compte pour expliquer le sur-risque hémorragique observé dans le bras aspirine dans l'étude POISE 2²².

L'administration d'AINS chez les patients traités par AAP est associée à une faible augmentation du risque hémorragique³⁵. L'aspirine et certains AINS peuvent entrer en compétition sur le récepteur COX 1 plaquettaires, réduisant ainsi l'action antiplaquettaires de l'aspirine³⁶.

Il existe peu de stratégies pour réverser l'action des antiplaquettaires en dehors de la transfusion plaquettaires. La demi-vie des métabolites actifs des thiénopyridines étant de quelques heures, la probabilité pour qu'une transfusion de plaquettes soit rendue inefficace est faible³⁷, à condition que le timing et la dose soient adaptés³⁸. En revanche, un doute existe sur l'inactivation possible des plaquettes transfusées chez les patients traités chroniquement par du ticagrelor^{39 40}. La desmopressine pourrait être efficace pour réverser l'action du clopidogrel⁴¹. Les agents antifibrinolytiques comme l'acide tranexamique réduisent le saignement chez les patients bénéficiant de chirurgie cardiaque, traités par aspirine mais aussi par thiénopyridines⁴².

Conclusions et perspectives

Plusieurs évolutions peuvent modifier dans l'avenir la gestion périopératoire des agents antiplaquettaires. A l'heure actuelle, la grande majorité des stents coronaires implantés sont de deuxième génération (everolimus, évérolimus, zotarolimus) avec des plateformes moins thrombogènes. La durée d'une bithérapie antiplaquettaires pourrait être réduite compte tenu du plus faible risque de thrombose de ces stents. Les triples associations d'agents antiplaquettaires ont été testées et sont associées à un très haut risque hémorragique, il n'existe donc pas à l'heure actuelle d'indication pour ces triples associations d'AAP. En revanche, une association d'agent antiplaquettaires et d'anticoagulant est indiquée chez les patients présentant de multiples pathologies cardiovasculaires (fibrillation atriale et cardiopathie ischémique). Cependant, les durées des associations sont le plus souvent courtes et peuvent être modulées avec le risque hémorragique.

References

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European heart journal* 2014;35(37):2541-619.
2. Hawn MT, Graham LA, Richman JR, Itani KM, Plomondon ME, Altom LK, et al. The incidence and timing of noncardiac surgery after cardiac stent implantation. *Journal of the American College of Surgeons* 2012;214(4):658-66; discussion 66-7.
3. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *The New England journal of medicine* 2005;353(4):349-61.
4. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Clopidogrel response variability: current status and future directions. *Thrombosis and haemostasis* 2009;102(1):7-14.
5. Campo G, Fileti L, Valgimigli M, Tebaldi M, Cangiano E, Cavazza C, et al. Poor response to clopidogrel: current and future options for its management. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2010;30(3):319-31.
6. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109(25):3171-5.
7. Raju NC, Eikelboom JW, Hirsh J. Platelet ADP-receptor antagonists for cardiovascular disease: past, present and future. *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine* 2008;5(12):766-80.
8. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzylo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 2007;357(20):2001-15.
9. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, Poston RS, Short MA, Weerakkody GJ, et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60(5):388-96.
10. Angiolillo DJ, Guzman LA. Clinical overview of promising nonthienopyridine antiplatelet agents. *American heart journal* 2008;156(2 Suppl):S23-8.
11. Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y(12) receptor antagonist, in healthy subjects. *European journal of clinical pharmacology* 2010;66(5):487-96.
12. Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist. *Cardiovascular therapeutics* 2009;27(4):259-74.
13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 2009;361(11):1045-57.
14. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57(6):672-84.
15. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120(25):2577-85.
16. Collet JP, Himbert F, Steg PG. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. *International journal of cardiology* 2000;76(2-3):257-8.
17. Albaladejo P, Marret E, Samama CM, Collet JP, Abhay K, Loutrel O, et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart* 2011;97(19):1566-72.
18. Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. *British journal of anaesthesia* 2006;97(4):580-2.
19. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccali G, Della Riva D, Bacchi-Reggiani L, Smits PC, et al. Long-Term Safety of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: Evidence From a Comprehensive Network Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;65(23):2496-507.
20. Mantz J, Samama CM, Tubach F, Devereux PJ, Collet JP, Albaladejo P, et al. 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. *British journal of anaesthesia* 2011;107(6):899-910.
21. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Jarhult J, Nyström M, Pettersson E, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *British journal of anaesthesia* 2010;104(3):305-12.
22. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *The New England journal of medicine* 2014;370(16):1494-503.
23. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocchio F, Mariani G, Nichelatti M, et al. 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. *British journal of anaesthesia* 2010;104(3):285-91.
24. Rassi AN, Blackstone E, Militello MA, Theodos G, Cavender MA, Sun Z, et al. Safety of "bridging" with eptifibatide for patients with coronary stents before cardiac and non-cardiac surgery. *The American journal of cardiology* 2012;110(4):485-90.
25. Storey RF, Oldroyd KG, Wilcox RG. Open multicentre study of the P2T receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. *Thrombosis and haemostasis* 2001;85(3):401-7.

26. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby IJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Jama* 2012;307(3):265-74.
27. Albaladejo P, Charbonneau H, Samama CM, Collet JP, Marret E, Piriou V, et al. Bleeding complications in patients with coronary stents during non-cardiac surgery. *Thrombosis research* 2014;134(2):268-72.
28. Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thrombosis research* 2002;108(1):3-13.
29. Haute Autorité de Santé. Antiagrégants plaquettaires : prise en compte des risques thrombotique et hémorragique en cas de geste endoscopique chez le coronarien, 2012.
30. Santé HAd. Antiagrégants plaquettaires : prise en compte des risques thrombotique et hémorragique pour les gestes percutanés chez le coronarien 2013.
31. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110(10):1202-8.
32. Price MJ, Teirstein PS. Dynamics of platelet functional recovery following a clopidogrel loading dose in healthy volunteers. *The American journal of cardiology* 2008;102(6):790-5.
33. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circulation. Cardiovascular interventions* 2012;5(2):261-9.
34. Karatas OF, Alkan E, Horasanli K, Luleci H, Sarica K. Photoselective vaporization of the prostate in men with a history of chronic oral anti-coagulation. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology* 2010;36(2):190-7.
35. Schjerning Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P, Fosbol E, Sorensen R, Hansen ML, et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *Jama* 2015;313(8):805-14.
36. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45(8):1295-301.
37. Pruller F, Drexler C, Archan S, Macher S, Raggam RB, Mahla E. Low platelet reactivity is recovered by transfusion of stored platelets: a healthy volunteer in vivo study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2011;9(8):1670-3.
38. Zafar MU, Santos-Gallego C, Vorcheimer DA, Viles-Gonzalez JF, Elmariah S, Giannarelli C, et al. Platelet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2013;11(1):100-6.
39. Godier A, Taylor G, Gaussem P. Inefficacy of platelet transfusion to reverse ticagrelor. *The New England journal of medicine* 2015;372(2):196-7.
40. Bonhomme F, Bonvini R, Reny JL, Poncet A, Fontana P. Impact of non-inhibited platelet supplementation on platelet reactivity in patients treated with prasugrel or ticagrelor for an acute coronary syndrome: An ex vivo study. *Platelets* 2015;26(4):324-30.
41. Levine M, Swenson S, McCormick T, Henderson SO, Thomas SH, Markland FS. Reversal of thienopyridine-induced platelet dysfunction following desmopressin administration. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology* 2013;9(2):139-43.
42. Shi J, Wang G, Lv H, Yuan S, Wang Y, Ji H, et al. Tranexamic Acid in on-pump coronary artery bypass grafting without clopidogrel and aspirin cessation: randomized trial and 1-year follow-up. *The Annals of thoracic surgery* 2013;95(3):795-802.