

Recommandations

# Bon usage des agents antiplaquettaires

| Juin 2012

## PRINCIPAUX MESSAGES

Ces recommandations ne concernent que 4 antiplaquettaires : l'aspirine, le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrelor.

**En prévention primaire**, une inhibition plaquettaire au long cours par aspirine seule (75-160 mg/j) est recommandée lorsque le risque cardio-vasculaire est élevé (risque cardio-vasculaire fatal > 5% calculé selon la table SCORE en annexe).

**En prévention secondaire**, l'inhibition plaquettaire est recommandée :

- en monothérapie par 75-325 mg/j d'aspirine (clopidogrel en cas de contre-indication à l'aspirine) après AVC<sup>1</sup> ou AIT<sup>2</sup> ou en cas de maladie coronarienne stable (y compris après pontage) ou d'AOMI<sup>3</sup> symptomatique ;
- en bithérapie (aspirine 75-160 mg/j + clopidogrel), après infarctus du myocarde (avec ou sans pose de stent) ou pose d'un stent hors contexte d'IDM<sup>4</sup> ;
- en bithérapie aspirine + prasugrel ou aspirine + ticagrelor dans les suites d'un syndrome coronarien aigu.

**En cas de chirurgie**, sous réserve de l'analyse bénéfique/risque, il est recommandé de poursuivre l'inhibition plaquettaire, dans les situations suivantes :

- cataracte ;
- chirurgie cardiaque ;
- chirurgie dentaire ;
- chirurgie dermatologique ;
- chirurgie orthopédique ;
- chirurgie vasculaire.

Il est recommandé de l'arrêter dans les chirurgies suivantes :

- amygdalectomie ;
- chirurgie urologique ;
- glaucome ;
- neurochirurgie.

En cas de nécessité de chirurgie pour un patient porteur d'un stent, lorsque celle-ci peut être différée, il conviendra de fixer une date opératoire au moins 4 semaines après la pose du stent en cas de stent nu, et d'au moins 6 mois en cas de stent actif, délai permettant d'interrompre la double inhibition plaquettaire. Si, néanmoins, une intervention urgente est requise, elle est le plus souvent réalisée sous bithérapie.

L'arrêt temporaire des antiplaquettaires expose à un risque accru d'événement vasculaire, et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

*Les recommandations de bonne pratique sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations.*

---

1 AVC : accident vasculaire cérébral

2 AIT : accident ischémique transitoire

3 AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

4 IDM : infarctus du myocarde

## INTRODUCTION

La prescription d'un traitement antiplaquettaire devrait être individualisée sur la base des facteurs de risque (au mieux évalués par une échelle de risque) et des caractéristiques cliniques (risque hémorragique...) des patients, ainsi que des propriétés pharmacologiques, des indications respectives, de la tolérance et du coût des agents antiplaquettaires.

Dans le cadre de la maladie athéroscléreuse, le traitement antiplaquettaire devrait être maintenu au long cours sauf en cas de survenue de contre-indications. Ce traitement devra être associé à une prise en charge optimale des facteurs de risque cardio-vasculaire.

## 1 PLACE DES ANTIPLAQUETTAIRES DANS LA MALADIE ATHÉROMATEUSE

### 1.1 Patient 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 en annexe).

En prévention primaire une faible dose d'aspirine (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 de médicaments susceptibles d'induire un saignement tels que les AINS ou la warfarine).

Les diabétiques à risque cardio-vasculaire élevé sont (grade B) :

- ceux ayant une microalbuminurie confirmée ou une protéinurie ou une maladie coronarienne 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 RCV peut être calculé chez les diabétiques de type 2 en prévention primaire par l'équation de risque de l'UKPDS<sup>5</sup>. 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'aspirine 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 (grade B).

De faibles doses d'aspirine (75-160 mg/j) pourraient être envisagées, en l'absence d'un risque élevé de saignement, chez les diabétiques à RCV intermédiaire : patients normoalbuminuriques 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'aspirine si le RCV fatal est entre 2,5 et 10 % (grade C).

### 1.2 Athérome infraclinique

#### 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**, l'aspirine (75-325 mg/j) pourrait réduire le risque d'événement vasculaire (grade B).

---

<sup>5</sup> <http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/index.php>

[http://www.medhyg.ch/scoredoc/scores\\_pronostiques/endocrinologie/diabete/score\\_de\\_prediction\\_du\\_risque\\_coronarien\\_pour\\_les\\_diabetiques\\_de\\_type\\_2\\_ukpds\\_56](http://www.medhyg.ch/scoredoc/scores_pronostiques/endocrinologie/diabete/score_de_prediction_du_risque_coronarien_pour_les_diabetiques_de_type_2_ukpds_56)

**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 Athéromatose symptomatique (prévention secondaire)**

### **2.1 Maladie coronarienne**

**Maladie coronarienne stable**

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

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

**Post-IDM**

Durant l'année suivant un infarctus du myocarde (IDM), il est recommandé de prescrire, soit aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j), soit aspirine (75-160 mg/j) + prasugrel (10 mg), soit aspirine (75-160 mg/j) + ticagrelor (180 mg/j) (grade A). Puis l'aspirine sera poursuivie en monothérapie au long cours.

**Après revascularisation**

La prescription de l'association aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) pendant 1 mois après angioplastie au ballon hors contexte d'infarctus du myocarde est recommandée (grade B).

La prescription d'aspirine (75-160 mg/j) au long cours après pose de stent nu est recommandée (grade A).

La prescription de l'association aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) pendant 1 mois après pose de stent nu hors contexte d'infarctus est recommandée (grade A).

La prescription de l'association aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) est recommandée pendant 6 à 12 mois après pose de stent actif (grade A).

La prescription de l'association aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) pendant 1 an après pontage coronaire en cas d'infarctus est recommandée (grade A).

La prescription d'aspirine (75-160 mg/j) au long cours en monothérapie après pontage coronarienne est recommandée (grade A).

La prescription de clopidogrel (75 mg/j) au long cours en monothérapie après pontage coronarienne en dehors d'un antécédent d'infarctus est recommandée en alternative à l'aspirine (grade B).

### **2.2 Troncs supra-aortiques et artères intracrâniennes**

**Prévention à long terme des événements vasculaires dans les suites d'un infarctus cérébral (IC) ou AIT non cardio-emboliques (athérome, lacune et étiologie indéterminée)**

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 (grade A).

Trois antiplaquettaires (l'aspirine, le clopidogrel et l'association aspirine-dipyridamole) sont recommandés dans la prévention secondaire des récurrences d'événements cérébro-vasculaires ischémiques après un accident ischémique transitoire ou un infarctus cérébral :

- aspirine 50-325 mg/j (grade A);
- aspirine 325 mg + dipyridamole 200 mg LP deux fois par jour (grade A) ;
- clopidogrel 75 mg/j (grade A).

## **Thérapeutiques interventionnelles**

- **Angioplastie carotidienne** : l'association aspirine (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 (accord professionnel).
- **Angioplastie intracrânienne** : l'association aspirine + clopidogrel est recommandée dans tous les cas de traitements endovasculaires pour une période minimale de 1 à 3 mois suivie d'une simple antiagrégation (accord professionnel).
- **Endartériectomie carotidienne** : il est recommandé de poursuivre au long cours le traitement antiplaquettaire après l'endartériectomie (grade A).

### **2.3 Autre localisation symptomatique de la maladie athéroscléreuse**

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

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

### **2.4 Artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique (AOMI)**

L'aspirine (75-325 mg/j) au long cours est recommandée en première intention (grade A).  
En cas d'intolérance à l'aspirine, le clopidogrel (75 mg/j) est recommandé.

- **Stent** : en cas d'angioplastie complexe (dégâts pariétaux, embolie nécessitant une thrombo-aspiration) ou d'angioplastie distale sous-poplitée, un double traitement antiplaquettaire (aspirine 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 (grade A).
- **Pontage** : l'aspirine (75-325 mg/j) en monothérapie commencée avant la chirurgie doit être poursuivie au long cours.

## **3 CARDIOPATHIES EMBOLIGÈNES**

### **3.1 Troubles du rythme supraventriculaires**

L'aspirine (75-325 mg/j) seule est recommandée en présence d'une contre-indication formelle aux anticoagulants (grade A).

L'association aspirine + clopidogrel ne peut pas être recommandée si la contre-indication aux AVK découle du risque hémorragique (grade B). En fonction du risque thrombo-embolique, les patients qui ne présentent pas de facteurs de risque (score CHADS<sub>2</sub> = 0) peuvent être pris en charge soit par aspirine soit par absence de traitement antithrombotique (grade A). Un score CHADS<sub>2</sub> = 1 conduit à proposer préférentiellement un traitement par AVK, l'alternative étant l'aspirine (75-325 mg/j) (grade B).

### **3.2 Foramen ovale perméable (FOP) et AVC - AIT**

- **En cas de FOP non fermé** : un traitement antiplaquettaire est recommandé uniquement en post AVC-AIT (grade A) (cf. chapitre sur les AVC).

- Après traitement interventionnel d'un FOP : dans les suites de la fermeture d'un FOP (post-AVC ou AIT), un traitement antiplaquettaire (aspirine + clopidogrel) est recommandé pendant 3 mois. Puis l'aspirine est recommandée au long cours (accord professionnel).

### **3.3 Après remplacement valvulaire par bioprothèse, chirurgicale ou percutanée, ou annuloplastie mitrale en rythme sinusal**

- Bioprothèse chirurgicale aortique ou mitrale, sans facteur de risque thrombo-embolique : l'aspirine n'est recommandée au long cours qu'en cas d'athérosclérose associée (grade C).
- Prothèse mécanique : l'adjonction d'aspirine à faible dose aux AVK peut être envisagée lorsqu'une autre indication est formelle (stent coronarien).
- Bioprothèse aortique implantée par voie percutanée (endoprothèse) : l'aspirine est recommandée (accord professionnel).

### **3.4 Cardiopathies hypokinétiques avec dysfonction ventriculaire gauche sévère**

L'inhibition plaquettaire n'est pas recommandée, sauf en cas de cardiopathie ischémique.

## **4 AUTRES MALADIES PROTHROMBOTIQUES NON ATHÉROMATEUSES**

### **4.1 Vascularites**

L'aspirine est souvent utilisée aux doses habituelles au long cours dans la maladie de Behcet et en cas de maladie de Kawasaki compliquée d'anomalies coronariennes.

### **4.2 Syndrome des antiphospholipides (SAPL)**

Compte tenu de sa faible toxicité, l'aspirine est recommandée en prévention primaire (accord professionnel). Ceci ne se justifie que pour les anticorps 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.

### **4.3 Thrombocytémie essentielle, maladie de Vaquez**

L'aspirine à faible dose est recommandée (grade B), 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.

### **4.4 Maladie thrombo-embolique 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.

## 5 SITUATIONS PARTICULIÈRES

### 5.1 Sujets âgés

L'âge  $\geq 75$  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.

- Les situations de contre-indications (ulcération gastro-intestinale, antécédent d'hémorragie intracrânienne) sont plus fréquentes et elles 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.

### 5.2 Insuffisance rénale chronique

L'aspirine 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 (grade B).

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.

### 5.3 Grossesse

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

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

Il n'est pas recommandé de donner de l'aspirine en prévention de fausses couches à répétition inexplicables (grade A).

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

En cas de fécondation *in vitro*, l'aspirine ne doit pas être utilisée en pratique courante pour augmenter le taux de succès (grade B).

---

<sup>6</sup> SAPL : syndrome des anti-phospholipides

## **Indications non obstétricales de l'aspirine chez les femmes enceintes**

- **Prothèse valvulaire à haut risque**

L'aspirine (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) (grade B).

- **Patiente déjà sous aspirine**

L'aspirine 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<sup>e</sup> 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 (accord professionnel).

### **5.4 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 aspirine et clopidogrel est recommandée pour une période de 1 à 3 mois suivie d'un traitement par aspirine pour une période de 6 à 12 mois (accord professionnel).

### **5.5 Patient HIV**

L'aspirine 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 (Accord professionnel).

## **6 LIMITES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

### **6.1 Reprise des antiplaquettaires après complications hémorragiques cérébrales**

Un traitement antiplaquettaire doit être discuté en tenant compte du risque ischémique par rapport à celui de la récurrence hémorragique (accord professionnel).

### **6.2 Le risque de récurrence hémorragique extracérébrale et le bénéfice de la reprise des antiplaquettaires**

Après une hémorragie digestive, en prévention cardio-vasculaire secondaire, il est recommandé de ne pas interrompre le traitement antiplaquettaire, tel qu'indiqué par la situation cardio-vasculaire, avec la dose d'aspirine minimale efficace (grade B).

L'adjonction systématique d'un IPP<sup>7</sup> en cas d'hémorragie digestive représente une balance bénéfice/risque favorable dans le respect des RCP<sup>8</sup>, en évitant l'association clopidogrel-oméprazole ou ésoméprazole.

En prévention primaire et chez le patient à haut risque (risque absolu d'événement CV fatal  $\geq$  5%), une réévaluation individuelle du rapport bénéfice/risque associée à une surveillance accrue est recommandée.

### **6.3 Gestion du risque périopératoire**

---

<sup>7</sup> IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

<sup>8</sup> RCP : résumé des caractéristiques du produit (AMM)



- Chirurgie « lourde », toutes spécialités confondues

La poursuite de l'aspirine chez les patients à haut risque CV doit faire l'objet d'une réflexion bénéfique/risque personnalisée.

- Ophthalmologie

L'aspirine (prévention primaire ou secondaire) peut être poursuivie en périopératoire de la chirurgie de la cataracte, mais pas du glaucome (grade B). L'interruption du clopidogrel est préférable lorsqu'elle est possible.

- Urologie

Il est recommandé d'interrompre les antiplaquettaires avant chirurgie chez les patients à faible risque CV (accord professionnel).

Pour les patients à haut risque de complication thrombotique, c'est à l'équipe médico-chirurgicale en charge du patient de décider au cas par cas de la balance bénéfique/risque de l'une ou l'autre attitude.

- Chirurgie vasculaire

Il est recommandé de poursuivre l'aspirine à faible dose (75 mg/j) lors d'une chirurgie vasculaire, quel que soit le site, en prévention primaire et secondaire (grade A).

Il est recommandé d'interrompre le clopidogrel en cas de bithérapie aspirine-clopidogrel, 5 jours avant une chirurgie vasculaire des membres inférieurs.

- Neurochirurgie

Les antiplaquettaires seront habituellement arrêtés 5 jours avant le geste opératoire (grade B).

- Orthopédie

Il est recommandé de poursuivre l'aspirine durant la période périopératoire en chirurgie orthopédique (Grade A).

- ORL

Il est recommandé d'interrompre l'aspirine 5 jours avant une amygdalectomie (grade C).

- Chirurgie dentaire

Il est recommandé de poursuivre l'aspirine, donnée en prévention secondaire, en périopératoire de chirurgie dentaire (accord professionnel).

- Dermatologie

Il est recommandé de poursuivre les antiplaquettaires lors de chirurgie dermatologique (grade B).

- Chirurgie cardiaque

En chirurgie coronarienne, avec ou sans circulation extracorporelle, il est recommandé de poursuivre l'aspirine, si possible à faible dose (75 mg) (grade B). Il est recommandé d'arrêter le clopidogrel et le prasugrel au moins 48 heures avant l'intervention (grade B).

- Stent

*Stent actif*

Il est recommandé de ne pas arrêter la bithérapie antiplaquettaire dans les 6 à 12 mois suivant la pose d'un stent actif (grade A).

En cas de chirurgie programmée, dans un délai d'au moins 6 mois après la pose du stent, celle-ci pourra être réalisée sous aspirine seule.

En cas de délai plus court et d'arrêt de la bithérapie, ou en cas d'arrêt de toute antiagrégation plaquettaire quel que soit le délai, la reprise du traitement devra être la plus précoce possible.

*Stent nu*

Il est recommandé de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire durant les 4 premières semaines suivant la pose d'un stent nu (grade A).

En cas de chirurgie programmée, dans un délai d'au moins 4 semaines après la pose du stent, la chirurgie pourra être réalisée sous aspirine seule.

En cas de délai plus court et d'arrêt de la bithérapie, ou en cas d'arrêt de toute antiagrégation plaquettaire quel que soit le délai, la reprise du traitement devra être la plus précoce possible.

## **7 TESTS D'INHIBITION PLAQUETTAIRE**

La place des tests d'agrégabilité plaquettaire dans la surveillance des patients pour lesquels un traitement antiplaquettaire a été mis en place dans les suites de récurrence d'événement ischémique est indéterminée à ce jour.

## ANNEXE

**Table SCORE** pour l'Europe du Sud : risque cardio-vasculaire fatal à 10 ans (%) en fonction du sexe, de l'âge, du tabagisme, de la pression artérielle systolique et de la cholestérolémie totale.

