

Bon usage des agents antiplaquettaires

Argumentaire

| Juin 2012

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| BON USAGE DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES | 1 |
| 1. PHARMACOLOGIE GENERALE DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES..... | 7 |
| 1.1. MODE D’ACTION..... | 7 |
| 1.2. LES DIFFERENTS AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES | 8 |
| 1.2.1. ASPIRINE (ASA) | 8 |
| 1.2.2. DIPYRIDAMOLE (DPM) | 8 |
| 1.2.3. TICLOPIDINE (TCD)..... | 8 |
| 1.2.4. CLOPIDOGREL (CGL)..... | 9 |
| 1.2.5. PRASUGREL (PGL) | 9 |
| 1.2.6. TICAGRELOR (TGL) | 10 |
| 1.3. PHARMACOLOGIE COMPAREE DES PRINCIPAUX AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES DISPONIBLES EN FRANCE | 10 |
| 1.4. INTERACTION DU CLOPIDOGREL AVEC LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (IPP) | 11 |
| 2. PLACE DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES DANS LA MALADIE ATHEROMATEUSE | 12 |
| 2.1 PREVENTION PRIMAIRE CHEZ LE PATIENT A RISQUE CARDIOVASCULAIRE..... | 12 |
| 2.1.1 LE DIABETIQUE | 12 |
| 2.2. ATHEROMATOSE ASYMPTOMATIQUE DECOUVERTE DANS LE CADRE D’UN DEPISTAGE | 24 |
| 2.2.1. PLAQUES CAROTIDES | 24 |
| 2.2.2. ISCHEMIE SILENCIEUSE MYOCARDIQUE, CAS PARTICULIER DU DIABETIQUE | 24 |
| 2.2.3. AOMI..... | 25 |
| 2.3. ATHEROMATOSE SYMPTOMATIQUE (PREVENTION SECONDAIRE) | 26 |
| 2.3.1. CORONAROPATHIE..... | 26 |
| 2.3.2. TRONCS SUPRA AORTIQUES ET ARTERES INTRACRANIENNES | 36 |
| 2.3.3. PREVENTION SECONDAIRE APRES UN INFARCTUS CEREBRAL (LACUNE) OU AIT LIE A UNE MICROANGIOPATHIE | 43 |
| 2.3.4. MALADIE ATHEROSCLEREUSE | 43 |
| 2.3.5. ARTERIOPATHIE OBLITERANTE DES MEMBRES INFERIEURS SYMPTOMATIQUE (AOMI)..... | 45 |
| 2.3.6. AORTE ET SES BRANCHES | 49 |
| 3. CARDIOPATHIES EMBOLIGENES | 49 |
| 3.1. TROUBLES DU RYTHME SUPRAVENTRICULAIRES | 49 |
| 3.2. FORAMEN OVALE PERMEABLE | 53 |
| 3.3. APRES REPARATION VALVULAIRE PAR BIOPROTHESE, CHIRURGICALE OU PERCUTANEE, OU ANNULOPLASTIE MITRALE EN RYTHME SINUSAL | 54 |
| 3.3.1. BIOPROTHESE CHIRURGICALE AORTIQUE OU MITRALE, SANS FACTEUR DE RISQUE THROMBOEMBOLIQUE (ABSENCE D’ANTECEDENT THROMBO-EMBOLIQUE, PAS DE FA, PAS DE TROUBLE DE LA COAGULATION, FEVG CONSERVEE) | 55 |
| 3.3.2. PATIENTS PORTEUR D’UNE PROTHESE MECANIQUE | 57 |
| 3.3.3. BIOPROTHESE PERCUTANEE TAVI (ENDOPROTHESE)..... | 58 |
| 3.3.4. PLASTIE VALVULAIRE MITRALE SANS FACTEUR DE RISQUE THROMBOEMBOLIQUE..... | 59 |
| 3.4. CARDIOPATHIES HYPOKINETIQUES AVEC DYSFONCTION VG SEVERE | 59 |
| 4. AUTRES MALADIES PROTHROMBOTIQUES NON ATHEROMATEUSES | 60 |
| 4.1. LES VASCULARITES..... | 60 |
| 4.1.1. MALADIE DE BEHCET..... | 60 |
| 4.1.2. MALADIE DE KAWASAKI | 60 |
| 4.1.3. ARTERITE GIGANTO-CELLULAIRE | 61 |
| 4.2. TROUBLES DE L’HEMOSTASE | 61 |
| 4.2.1. SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES | 61 |

| | |
|--|-----------|
| 4.2.2. THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE, MALADIE DE VAQUEZ | 63 |
| 4.3. MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE | 64 |
| 5. PATHOLOGIES ARTERIELLES AUTRES (NON ATHEROMATEUSES, NON THROMBOTIQUES OU INFLAMMATOIRES) | 64 |
| 5.1. DISSECTION DES TRONCS SUPRA AORTIQUES ET ANEURISMES INTRACRANIENS..... | 64 |
| 5.2. PATIENT PORTEUR D'UNE ENDOPROTHESE POUR CAUSE NON ATHEROMATEUSE | 66 |
| 6. SITUATIONS PARTICULIERES..... | 69 |
| 6.1. SUJETS AGES | 69 |
| 6.2. PATIENT INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE..... | 71 |
| 6.2.1. ACTION ANTI-AGREGANTE..... | 71 |
| 6.2.2. RISQUE HEMORRAGIQUE | 72 |
| 6.2.3. PROGRESSION DE L'IR | 72 |
| 6.2.4. THROMBOSE DE GREFFON RENAL..... | 72 |
| 6.2.5. THROMBOSE D'UN ACCES VASCULAIRE D'HEMODIALYSE | 72 |
| 6.2.6. PREVENTION CARDIOVASCULAIRE AU COURS DE L'IR | 72 |
| 6.3. GROSSESSE | 74 |
| 6.3.1. INDICATIONS | 74 |
| 6.3.2. TOLERANCE..... | 76 |
| 6.4. PATIENT HIV | 77 |
| 7. LIMITES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI | 79 |
| 7.1. REPRISE DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES APRES COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES | 79 |
| 7.1.1. COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES CEREBRALES | 79 |
| 7.1.2. ESTIMATION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE DE LA REPRISE DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES APRES COMPLICATION HEMORRAGIQUE EXTRACEREBRALE | 81 |
| 7.2. COPRESCRIPTION AVEC LES IPP | 82 |
| 7.3. GESTION DU RISQUE PERI-OPERATOIRE..... | 83 |
| 7.3.1. CHIRURGIE « LOURDE », TOUTES SPECIALITES CONFONDUES..... | 83 |
| 7.3.2. OPHTALMOLOGIE | 84 |
| 7.3.3. UROLOGIE | 85 |
| 7.3.4. CHIRURGIE VASCULAIRE | 85 |
| 7.3.5. NEUROCHIRURGIE..... | 86 |
| 7.3.6. ORTHOPEDIE | 86 |
| 7.3.7. ORL..... | 86 |
| 7.3.8. CHIRURGIE DENTAIRE..... | 87 |
| 7.3.9. DERMATOLOGIE | 87 |
| 7.3.10. CHIRURGIE DIGESTIVE ET GYNECOLOGIQUE..... | 87 |
| 7.3.11. CHIRURGIE CARDIAQUE | 87 |
| 7.3.12. CHIRURGIE CHEZ UN PATIENT PORTEUR DE STENT CORONAIRE | 88 |
| 7.4. TESTS VISANT A EVALUER L'EFFICACITE DE L'ANTI AGREGATION PLAQUETTAIRE | 88 |

GROUPE DE TRAVAIL

ARTIGOU Jean-Yves, Président, cardiologue, Bobigny
ARNOULD Marc-Antoine, chargé de projet, cardiologue, Paris
BOUDALI Lotfi, ANSM
CHANU Bernard, diabétologue, Bondy
CHOLLEY Bernard, anesthésie-réanimation, Paris
DOUCET Jean, gériatrie, Rouen
DRICI Milou, pharmacologue, Nice
DUMARCET Nathalie, ANSM

GOEBEL Françoise, ANSM
HELFT Gérard, cardiologie, Paris
LIARD François, médecin généraliste, Saint-Epain,
MASSOT Julien, anesthésie-réanimation, Paris
MONSUEZ Jean-Jacques, cardiologue, Sevrans
ROSA Anne, anesthésie-réanimation, Paris
ROUDAUT Raymond, cardiologue, Pessac
SIBON Igor, neurologue, Bordeaux
SCHVED Jean-François, hématologue, Montpellier
VALENSI Paul, diabétologue, Bondy

GROUPE DE LECTURE

AZORIN Jacques, chirurgie vasculaire, Bobigny
BAGHERI Haleh, pharmacologue, Toulouse
BELFORT Paola, généraliste, Paris
BELIN Catherine, neurologue, Bobigny
CAMELOT Gabriel, chirurgie vasculaire, Besançon
CARRIE Didier, cardiologue, Toulouse
CHEVALIER Bernard, cardiologue, Massy
CUISSSET Thomas, cardiologue, Marseille
DECOENE Christophe, anesthésiste-réanimateur, Lille
DEMERENS Thierry, CNAM, Paris
DEPOIX Jean-Pol, anesthésiste-réanimateur, Paris
DERAY Gilbert, néphrologue, Paris
FERRIERES Jean, cardiologue, Toulouse
FRIOCOURT Patrick, interniste, Blois
DE KORWIN Jean-Dominique, interniste, Nancy
LECOMPTE Thomas, hématologue, Nancy

LEGER Philippe, anesthésiste-réanimateur, Paris
LEHOT Jean-Jacques, anesthésiste-réanimateur, Bron
LESCLOUS Philippe, chirurgien-dentiste, Nantes
MAS Jean-Louis, neurologue, Paris
MOULIN Philippe, endocrinologue, Lyon
MOUNIER-VEHIER Claire, généraliste, Lille
RICHARD Christian, anesthésiste-réanimateur, Kremlin-Bicêtre
SAMAMA Marc, anesthésiste-réanimateur, Paris
SEGAUD Patrick, généraliste, Niort
TRINH-DUC Albert, urgentiste, Agen
VEXIAU Patrick, endocrinologue, Paris
WAHL Denis, cardiologue, Nancy
ZICCARELLI Christian-Joseph, cardiologue, Orléans

COMITE DE VALIDATION

AMBROSI Pierre, Président, thérapeute, cardiologue, Marseille
BALLEREAU Françoise, pharmacien, Nantes
BOUQUET Sylvain, généraliste, Villepinte
GOICHOT Bernard, médecin Interniste, Strasbourg
DE KORWIN Jean-Dominique, médecin Interniste, Nancy

MANCERON Véronique, médecin Interniste, Colombes
RICHE Christian, pharmacologue, Brest
SANTANA Pascale, généraliste, Paris
STAHL Jean-Paul, médecin interniste, Grenoble
SYLVESTRE Patrick, généraliste, Serfontain

METHODE GENERALE

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée. Les recommandations de bonne pratique et les références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature, et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments concernés.

Le groupe de travail de l'ANSM a regroupé des experts de compétence, de mode d'exercice (hospitalo-universitaires, hospitaliers ou libéraux) et d'origine géographique divers, ainsi que des représentants de l'ANSM. Les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe et l'encadrement d'un responsable de projet.

Plusieurs sociétés savantes ont été consultées pour relire ces recommandations : Association de Recherche en Anesthésie Cardiovasculaire, Société de Chirurgie Vasculaire De Langue Française, Association des Anesthésistes Réanimateurs de Chirurgie Vasculaire Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (S.F.A.R.), Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), Collège Français des Anesthésistes Réanimateurs (CFAR), Société Française de Cardiologie (SFC), Fédération Française de Cardiologie (FFC), Société de Chirurgie Vasculaire (SCV), Société de Chirurgie Vasculaire de Langue Française, Collège Français de Chirurgie Vasculaire, Association de Cardiologie Ile de France, Association pour l'Information Cardiologique (APIC), Nouvelle Société Française d'Athérosclérose (nSFA), Collège Français de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire, Collège Français de Chirurgie Vasculaire, ALFEDIAM (Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques), Société Française d'Endocrinologie (SFE), Société Française de Gériatrie et de Gérontologie, Société Française d'Hématologie (SFH), Collège Français des Hématologistes, Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE), Société Française de Médecine Générale (SFMG), Collège des Médecins Généralistes, Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI), Société de Néphrologie (SN), Société Française de Neurochirurgie, Société Française de neurologie, Société Française Neurovasculaire, Société Française de Médecine Vasculaire.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données *Medline*, *Embase*, *Pascal* et *Cochrane*. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après janvier 1985.

Une recherche manuelle a permis de compléter ces deux recherches automatisées.

Au total, 543 références d'articles originaux, revues de la littérature ou ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par l'ANAES (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations - 2000). Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau infra).

Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé par le groupe de travail. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations de bonne pratique (RBP) de l'ANSM.

Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES

| Niveau de preuve scientifique des études | Force des recommandations (grade) |
|--|---|
| Niveau 1 : - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées | A Preuve scientifique établie |
| Niveau 2 : - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte | B Présomption scientifique |
| Niveau 3 : - Etudes cas-témoin Niveau 4 : - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) | C Faible niveau de preuve scientifique |

GLOSSAIRE

| | |
|--------|--|
| AAA : | anévrisme de l'aorte abdominal |
| AIT : | accident ischémique transitoire |
| ALR : | anesthésie loco-régionale |
| AOMI : | artériopathie oblitérante des membres inférieurs |
| AVCI : | accident vasculaire cérébral ischémique |
| AVK : | antivitamines K |
| CEC : | circulation extra-corporelle |
| CV : | cardiovasculaire |
| EMA : | agence européenne du médicament |
| FA : | fibrillation auriculaire |
| HIC : | hémorragie intracrânienne |
| HSA : | hémorragie sous-arachnoïdienne |
| IC : | infarctus cérébral |
| IC : | intervalle de confiance |
| IDM : | infarctus du myocarde |
| IMS : | ischémie myocardique silencieuse |
| IPP : | inhibiteur de la pompe à protons |
| IPS : | index de pression systolique |
| ISRS : | inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine |
| OD : | odds ratio |
| RCIU : | retard de croissance intra-utérine |
| RCV : | risque cardiovasculaire |
| RD : | rétinopathie diabétique |
| RRR : | réduction du risque relatif |
| SA : | semaine d'aménorrhée |
| SCA : | syndrome coronaire aigu |
| SRA : | système rénine-angiotensine |
| TSA : | troncs supra-aortiques |

1. PHARMACOLOGIE GÉNÉRALE DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES

1.1. MODE D'ACTION

Le mode d'action des agents antiplaquettaires est complexe, et fait intervenir divers mécanismes comme le résume la figure 1. En effet, lors d'une lésion de l'endothélium vasculaire, les fibres de collagène sous-jacentes attirent les plaquettes par leur affinité pour les récepteurs plaquettaires de type GPIa/IIa. D'autres récepteurs plaquettaires sont activés par la thrombine (facteur IIa). D'autre part, les plaquettes activées libèrent de l'ADP qui va activer les récepteurs plaquettaires de type P2Y₁ et P2Y₁₂. Lorsque ces récepteurs sont activés, ils vont à leur tour activer les récepteurs de type GPIIb/IIIa, ainsi que la cyclo-oxygénase COX1 qui va libérer du thromboxane A₂ à partir des phospholipides membranaires plaquettaires, le tout concourant à une agrégabilité plaquettaire accrue et à la libération de facteurs d'activation encore plus importants.

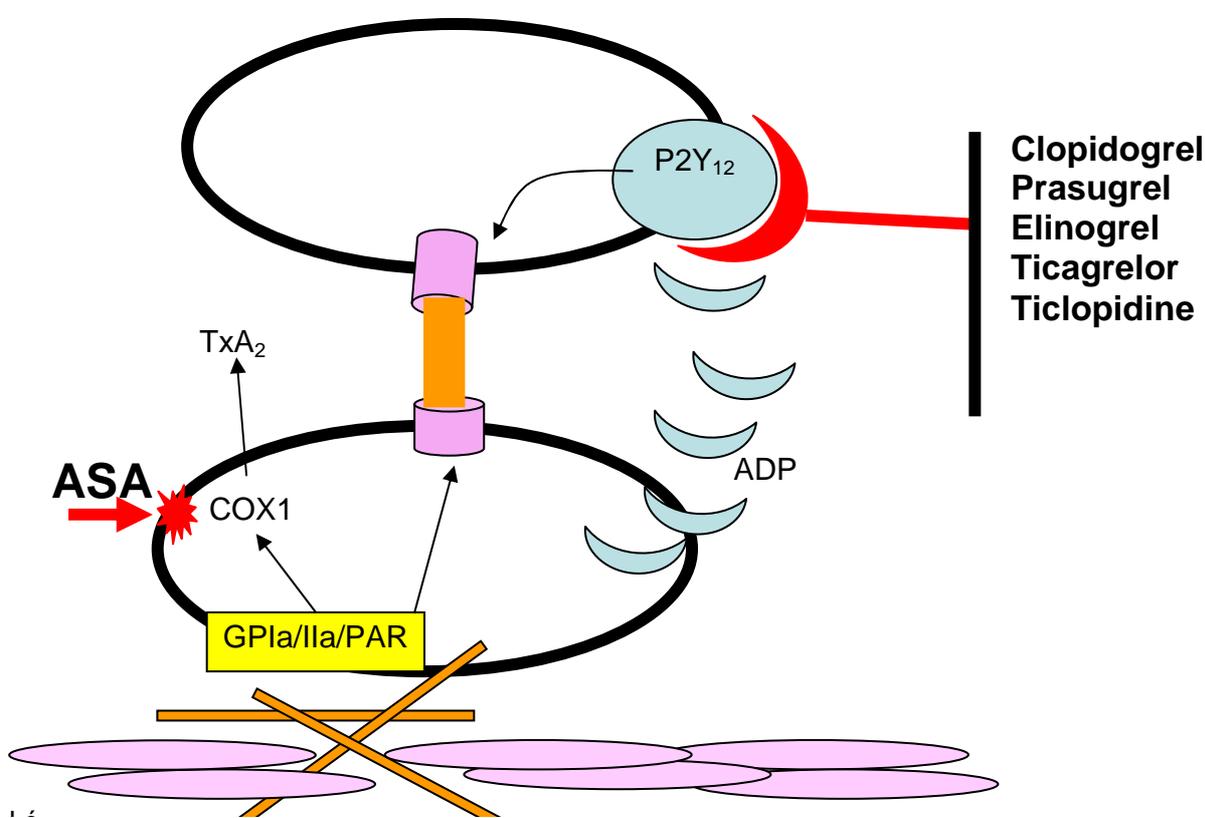


Figure 1 : Mode d'action des antiplaquettaires

Les plaquettes sont à l'origine du clou hémostatique initial au site de la lésion vasculaire. Elles participent aussi aux thromboses pathologiques à l'origine de l'infarctus du myocarde et des accidents thrombo-emboliques cérébraux et périphériques vasculaires.

De puissants inhibiteurs des fonctions plaquettaires développés ces dernières années méritent le qualificatif « d'antiplaquettaires » plutôt que celui d'anti-agrégants plaquettaires. Ces médicaments agissent de manière spécifique sur différentes fonctions plaquettaires et lorsqu'ils sont co-administrés, peuvent produire un effet pharmacodynamique additif, voire synergique. Ce sont des médicaments particulièrement utilisés lors des angioplasties vasculaires et des poses de stent, car ils participent à l'obtention d'un taux plus faible de thromboses et d'événements récurrents, tel que le syndrome coronarien aigu qui associe une instabilité de l'équilibre homéostatique de la coagulation et des fonctions plaquettaires.

1.2. LES DIFFÉRENTS AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES

1.2.1. Aspirine (ASA)

Elle agit en se fixant de façon irréversible sur la COX 1 de la plaquette dont l'activité est inhibée durant toute sa durée de vie. La COX est une hémoprotéine glycoprotéine qui existe sous 3 isoformes (COX-1, -2 et -3). La COX 1 libère du thromboxane (ThxA₂), qui est un puissant vasoconstricteur et inducteur de l'agrégation plaquettaire.

L'ASA acétyle de manière sélective le groupement hydroxyle d'un résidu sérine (Ser 530) situé à 70 acides aminés de la portion C terminale de la COX1. Cela produit un groupement autour de l'oxygène de la Ser 530 qui est encombrant et empêche l'accès de l'acide arachidonique aux sites de fixation actifs, entraînant une inhibition irréversible de la COX-1 [1]. Comme les plaquettes ne synthétisent pas de nouvelles protéines et que l'inhibition de la COX1 est irréversible, l'action de l'ASA sur les plaquettes est permanente durant toute leur durée de vie.

Une dose quotidienne d'ASA de 75 mg est suffisante pour induire une inactivation complète de la COX1. Les doses d'ASA utilisées vont de 50 à 500 mg par jour. Bien qu'une certaine dose-dépendance de l'inhibition de l'agrégabilité plaquettaire soit observée *in vitro* à partir de 100 mg, les doses supérieures à 100 mg n'augmentent pas l'effet anti-thrombotique en clinique. Parmi les causes invoquées serait l'inhibition concomitante de la prostacycline avec des doses d'ASA supérieures à 100 mg. De plus fortes doses sont aussi associées à une augmentation de la toxicité de l'ASA, en particulier les saignements gastro-intestinaux.

1.2.2. Dipyridamole (DPM)

Le DPM modifie les fonctions plaquettaires en augmentant leur contenu en AMP cyclique (AMPc). Les mécanismes impliqués dans cette augmentation sont une inhibition des phosphodiésterases plaquettaires (qui participent habituellement à la dégradation d'AMPc) et/ou un blocage de l'uptake de l'adénosine, qui stimulerait alors l'adénylyl cyclase plaquettaire. Le grand recul que nous avons sur ce médicament permet de dire qu'il n'apporte que peu, voire pas, de bénéfice antithrombotique en monothérapie.

1.2.3. Ticlopidine (TCD)

Les plaquettes présentent deux types de récepteurs purinergiques P2Y₁ et P2Y₁₂. Tous deux sont des récepteurs à l'ADP. La TCD est une prodrogue d'un principe actif de la classe des thiényridines, qui inhibe les récepteurs de type P2Y₁₂. La TCD est biotransformée par le foie en un métabolite actif en faisant intervenir le système des CYP 450. Elle est absorbée rapidement et intensément et est donc fortement biodisponible. Comme toutes les thiényridines, elle inhibe de manière permanente le récepteur P2Y₁₂ à l'ADP en formant un pont disulfure. Sa demi-vie est courte, mais sa durée d'action est longue. Un délai de 8 à 11 jours est nécessaire pour obtenir une inhibition maximale de l'agrégabilité plaquettaire. Cette inhibition persiste quelques jours après l'arrêt du médicament. La dose habituelle est de 250 mg deux fois par jour précédée parfois par une dose de charge de 500 mg.

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à la TCD sont les nausées, vomissements et diarrhées. Le plus sévère est la neutropénie, qui est apparue chez ~ 2,5% des patients au cours du développement du médicament. Des cas d'agranulocytose sont décrits dans les trois premiers mois de traitement. C'est la raison pour laquelle une surveillance de la formule numération sanguine doit être effectuée dans les premiers mois de traitement, avec arrêt immédiat de la TCD en cas de chute des neutrophiles. La surveillance des plaquettes est recommandée en raison des thrombopénies observées. De rares cas de purpura thrombotique thrombocytopénique ont été rapportés avec la TCD, associés à une mortalité relativement élevée (18% à 57% selon les études), dont l'incidence varie entre 1/1600 à 1/4800 patients lorsque le médicament est utilisé après stent coronarien.

La TCD est aussi efficace que l'ASA dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux thrombotiques. A cause de sa mauvaise tolérance, elle a été largement remplacée par le clopidogrel.

1.2.4. Clopidogrel (CGL)

Très proche structurellement de la TCD, le clopidogrel a une action progressive. C'est une thiéno-pyridine sous forme de pro-drogue, dont 85% est hydrolysée *in vivo* par des estérases en dérivés inactifs carboxyliques. Les 15 % restants sont oxydés en un métabolite actif par un processus enzymatique à 2 « étapes » impliquant principalement les CYP 450 3 A4/5 et CYP 450 2 C9 mais aussi les CYP 2 B6, CYP 1 A2 et CYP 2 C19. Le métabolite actif du clopidogrel est un inhibiteur irréversible des récepteurs P2Y₁₂ en formant un pont disulfure avec les résidus cystéine de ce récepteur ce qui le rend inactif. L'ADP ne peut plus s'y fixer pour stimuler l'activation plaquettaire et l'agrégation.

La proportion de 15% de clopidogrel transformé est faible (comparativement par exemple à l'intégralité du prasugrel absorbé qui est activé) et soumise à des variations interindividuelles qui expliquent les variations parfois observées de l'agrégabilité plaquettaire et qui ont donné naissance au concept de « résistance au clopidogrel ». De nombreux facteurs génétiques ou médicamenteux peuvent influencer l'activité des cytochromes et moduler la biotransformation du clopidogrel en métabolite actif. Des données *in vitro* établissent très clairement que le polymorphisme génétique du CYP 2 C19 influence l'activité métabolique du clopidogrel et que l'activité métabolique du CYP 3 A4 diminue son efficacité. Toutefois, les données cliniques résultant de grands essais sont discordantes, et la plupart n'ont pas la puissance requise pour conclure de manière définitive.

Le clopidogrel est plus puissant que la TCD et avec un meilleur profil de tolérance (rares cas de leucopénie et thrombocytopénie).

La dose habituelle est de 75 mg par jour, avec ou sans dose de charge (300 à 600 mg par jour). Le médicament est plus efficace que l'ASA dans la prévention secondaire des accidents thrombo-emboliques cérébraux, et la combinaison CPL-ASA est supérieure à l'ASA seule pour la prévention de l'ischémie récurrente chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu.

La supériorité de la combinaison, bien que modeste en valeur absolue (alentour de 1%), suggère un effet synergique puisque les modes d'action de l'ASA et du CGL sont différents.

Il existe une grande variabilité interindividuelle dans la capacité du CGL à inhiber l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et certains patients présentent une « résistance » au clopidogrel. Cette grande variabilité est due en partie au phénomène de polymorphisme génétique du système des CYP 450 qui est impliqué dans son activation métabolique, et en particulier celui du CYP 450 2 C19.

Les patients traités avec du clopidogrel et qui présentent un allèle associé à une perte de fonction du 2 C9 semblent avoir à la fois une agrégabilité plaquettaire moins inhibée et une fréquence plus importante d'événements cardiovasculaires [2]. Le clopidogrel est aussi métabolisé par le CYP 450 3 A4. Même si objectivé pharmacologiquement (certains substrats compétiteurs du 3 A4 sont associés à une activité pharmacodynamique amoindrie du clopidogrel), le polymorphisme génétique du 3A4, ne semble pas avoir d'incidence sur le résultat clinique en termes d'événements cardiaques.

1.2.5. Prasugrel (PGL)

Comme les deux produits précédents, le PGL est une pro-drogue qui a besoin d'une biotransformation hépatique pour libérer son principe actif. Toutefois, l'apparition de l'effet est plus rapide que celle de la TCD ou du CGL et l'inhibition de l'agrégabilité plaquettaire est moins variable et plus prédictible *in vitro*.

En effet, alors qu'une partie du CGL est activée en un métabolite actif, l'absorption du PGL est complète et rapide, et tout le PGL absorbé participe à la libération de son principe actif, qui va bloquer le récepteur PY₂₁₂ de manière irréversible comme dans le cas du CGL. L'effet est prolongé après arrêt

du traitement, ce qui peut poser des problèmes en cas d'intervention chirurgicale motivée par l'urgence.

Le PGL est plus efficace que le CGL en termes de protection des infarctus du myocarde et thromboses de stents, mais au prix d'accidents hémorragiques plus nombreux. C'est la raison pour laquelle il est contre-indiqué en cas d'antécédent d'AVC, et qu'une dose plus faible (5 mg) est préconisée dans la plupart des pays (mais pas en France) en cas de poids du patient < 60 Kg ou d'âge > 75 ans ou encore d'insuffisance rénale. Bien que le CYP 2 C19 participe au métabolisme du PGL, le polymorphisme génétique n'est pas associé *in vitro* ou en clinique à une modification de son efficacité et le PGL représente donc l'alternative à la résistance au clopidogrel. Toutefois, la surveillance de signes ou de symptômes évocateurs de réaction d'hypersensibilité chez les patients avec une allergie connue aux thiényopyridines est recommandée avec le PGL comme avec le CGL car ils partagent tous deux des réactions d'hypersensibilité incluant des angioœdèmes, avec parfois des phénomènes de sensibilité croisée.

1.2.6. Ticagrélol (TGL)

Le TGL est un inhibiteur direct et réversible du récepteur PY₂₁₂ (ce n'est pas une pro-drogue et il n'a pas besoin d'être métabolisé pour être actif). Ces deux propriétés pharmacologiques le distinguent donc des TCD, CGL et PGL.

Il est absorbé rapidement ; la concentration maximale de ticagrélol est obtenue au bout d'1,5h après son administration et celle de son principal métabolite actif au bout de 2,5h. Sa biodisponibilité est de 36% environ. Le ticagrélol et son métabolite sont fortement liés aux protéines plasmatiques (> 99%) et sa demi-vie est de 7 heures. Il doit également être administré deux fois par jour et inhibe l'agrégation plaquettaire plus rapidement et de manière plus régulière que le CGL. Il est plus efficace pour prévenir la morbi-mortalité cardiovasculaire que le clopidogrel, à tolérance hémorragique grave identique, bien que les accidents non graves soient supérieurs à ceux du CGL. Sa cinétique est linéaire jusqu'à 600 mg, ainsi que celle de son métabolite actif.

Comme la fixation est réversible, la récupération des fonctions plaquettaires peut être présente avant que celles-ci soient régénérées. Elle est plus rapide après arrêt que celle observée après l'arrêt du clopidogrel. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite est plus stable et importante sous ticagrélol que sous clopidogrel chez les patients résistants au clopidogrel. Le ticagrélol est un substrat du CYP 450 3 A4 et le la P-glycoprotéine (PGP). De ce fait des précautions d'emploi sont nécessaires lors de co-administrations médicamenteuses. Ainsi le ticagrélol est contre-indiqué avec les inhibiteurs puissants du CYP 450 3 A4 (kétoconazole, clarithromycine, ritonavir, etc ...). Le kétoconazole par exemple, multiplie l'exposition au ticagrélol par 7. La co-prescription d'inhibiteurs modérés (comme le diltiazem, fluconazole, érythromycine, amprénavir...) fait l'objet de précautions d'emploi. La co-administration d'autres substrats du 3 A4 comme la ciclosporine ou la quinidine qui peuvent voir leur concentration augmenter doit être très prudente. C'est pour cette raison aussi que la co-administration de simvastatine est déconseillée. Le fait que le TGL soit substrat de la Pgp doit faire monitorer la digoxinémie des patients auxquels le ticagrélol est administré. Inversement, les activateurs enzymatiques puissants du 3 A4 (phénytoïne, phénobarbital, rifampicine...) diminuent fortement les concentrations de ticagrélol. Enfin la dyspnée et les pauses ventriculaires sont des effets indésirables apparaissant plus fréquemment sous ticagrélol que sous clopidogrel, probablement à cause de la disponibilité augmentée de l'ADP [3].

1.3. PHARMACOLOGIE COMPARÉE DES PRINCIPAUX AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES DISPONIBLES EN FRANCE

Quinze pour cent du clopidogrel absorbé va participer à la libération du principe actif après action du CYP 2 C19 (et du 3 A4/5, entre autre). De manière comparative, la quasi-totalité du prasugrel va être métabolisé par le CYP 3 A et 2 B6 en principe actif (avec une faible participation des CYP 2 C9 et 2 C19). Les caractéristiques génotypiques du CYP 2 C19 étant variables dans la population [2] (la perte de fonction du CYP 450 2C19 a une prévalence estimée dans la population caucasienne de 2 à 3 %), il en résulte une action pharmacodynamique plus stable du prasugrel que celle du clopidogrel [4], ce qui peut avoir des conséquences cliniques. Une analyse en sous groupes de l'étude TRITON-TIMI 38 [5] montre que les patients porteurs d'un génotype de métabolisation réduite du CYP 2 C19 ont plus

d'événements indésirables cardiovasculaires sous clopidogrel que sous prasugrel alors que ce génotype est sans influence chez les patients métaboliseurs intensifs.

Le prasugrel est plus actif et son action plus prédictible que le clopidogrel, mais comporte aussi un risque collatéral hémorragique plus grand. Le ticagrelor ne nécessite pas d'activation métabolique, et son métabolisme ne fait pas intervenir le CYP 2 C19, mais le CYP 3 A4. Il est aussi plus actif que le clopidogrel (même si cette assertion n'apparaît pas clairement dans la population nord américaine) mais présente plus d'effets indésirables.

1.4. INTERACTION DU CLOPIDOGREL AVEC LES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS (IPP)

Une faible partie du clopidogrel étant métabolisée en principes actifs par le CYP 2C19, l'adjonction d'un traitement IPP potentiellement inhibiteur du CYP 2C19 (comme l'oméprazole...) peut théoriquement perturber l'efficacité du clopidogrel. Que cela soit avéré ou non, la prescription des IPP dans ces conditions doit répondre à des principes assez stricts, relevant de recommandations médicales.

Les IPP au travers des recommandations

La co-prescription d'IPP en prévention des complications hémorragiques gastro-duodénales est fréquente, mais ne porte pas sur tous les malades à risque hémorragique digestif majoré et, à l'inverse, certains malades sans risque majoré reçoivent un IPP [6].

Les recommandations de l'AFSSAPS de 2007 [7] stipulent, dans le cadre de la prévention des lésions digestives induites par l'aspirine à faible dose (<300 mg/j) qu' « *Il n'y a pas actuellement d'argument suffisant pour recommander l'association systématique d'un gastroprotecteur lors de l'utilisation d'aspirine à faible dose. Si les associations Asa+clopidogrel ou anticoagulants oraux augmentent le risque digestif, il n'y a pas de preuve de l'efficacité des IPP dans ces situations. En revanche chez des patients ayant eu une hémorragie digestive lors d'un traitement par ASA et devant le poursuivre, il est recommandé d'associer systématiquement un IPP, après avoir recherché, et traité si nécessaire, une infection par Helicobacter pylori (Grade A)* ».

Toutefois, l'association antiplaquettaire-IPP est fréquente en pratique clinique et recommandée par différentes guidelines chez les patients traités par bithérapie antiplaquettaire pour prévenir des hémorragies digestives.

Des études récentes ont suggéré que les IPP interféraient de manière délétère avec les propriétés antiplaquettaires du clopidogrel. Comme le clopidogrel doit être métabolisé par le CYP 2 C19 pour libérer son principe actif, et que ce cytochrome peut être inhibé *in vitro* par différents IPP, il est possible que cette inhibition diminue l'effet antiplaquettaire. Ainsi, l'oméprazole, le plus utilisé des IPP, est oxydé avec une plus grande affinité par le CYP 2 C19 que les autres IPP. Il a donc une plus grande capacité d'interaction avec le clopidogrel que les autres. Cela peut se traduire par une diminution de l'efficacité clinique ce qui peut être problématique dans certaines indications comme la pose d'un stent « actif ». De nombreuses études concernent cette problématique mais elles comportent de nombreux biais méthodologiques. En effet, si les études « pharmacologiques » menées *in vitro* sont cohérentes et démontrent une interaction résultant en une moindre efficacité du clopidogrel, les études cliniques manquent de puissance ou d'homogénéité des critères de jugement (qui sont le plus souvent composites, et différents d'une étude à l'autre).

Les complications hémorragiques gastro-intestinales sont une complication importante des traitements antiplaquettaires, et cela ne doit pas être occulté. Récemment, une étude prospective [8] et randomisée consistant à administrer de l'oméprazole (20 mg) ou du placebo en plus de l'association clopidogrel-aspirine a conclu à une diminution très significative des accidents gastro-intestinaux (0,34 [0,18-0,63] ; $p < 0,001$), et cela sans interaction clinique apparente entre le clopidogrel et l'oméprazole vis-à-vis de la protection des accidents cardiovasculaires. Toutefois, la puissance de l'essai n'est pas adéquate pour exclure une telle interaction clinique. En effet l'apport du clopidogrel réduit l'apparition d'accidents cardiovasculaires de manière modeste (1% en valeur absolue) par rapport à l'aspirine seule, et la puissance des évaluations cliniques prospectives n'est

généralement pas suffisante pour extrapoler les résultats d'un échantillon observé aux millions de patients qui sont concernés.

Initialement, l'interaction IPP-clopidogrel a été décrite par une augmentation d'effets indésirables cardiaques chez des patients traités par l'antiplaquettaire en post-angioplastie et qui avaient reçu des IPP. Trois études monocentriques dont une seule de taille suffisante [9] l'a confirmée. Cela n'a pas été confirmé dans le registre Fast-Mi en 2009 [10]. Les résultats issus des données des Veterans Hospitals aux Etats-Unis sont variables, certains soulignant un risque augmenté d'accidents cardiovasculaires avec l'ensemble des médicaments de la classe des IPP, d'autres uniquement avec l'oméprazole. Enfin les méta-analyses [11] ne confirment que la protection vis-à-vis des hémorragies digestives et sont discutables concernant les conséquences cliniques de ce type d'interaction médicamenteuse avec un sur-risque éventuellement associé aux IPP (qui pourrait contrebalancer le bénéfice clinique apporté par le clopidogrel). Fait important, ce sur-risque disparaît lorsque des antisécrétoires de type anti-H2 sont prescrits en lieu des IPP.

Un tel effet délétère de cette interaction médicamenteuse n'est pas confirmé dans une étude évaluant l'utilisation du clopidogrel dans les infarctus du myocarde récents sur une large population française [12] (3170 patients). L'adjonction des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas associée à une augmentation du risque intra-hospitalier, de mortalité, de récurrence d'infarctus, d'AVC, de saignements ou de transfusions, et ce, quel que soit le type d'inhibiteur de pompe à protons utilisé ou le génotype 2C19 considéré. Toutefois, un effet délétère chez les patients porteurs de deux allèles défectueux du 2C19 ne peut pas être exclu là encore, en raison d'un manque de puissance de l'étude.

De manière pragmatique, et en se basant sur le fait que deux études confirment le fait que l'oméprazole diminue l'exposition au métabolite actif du clopidogrel, et en soulignant les conséquences cliniques d'une telle interaction, l'EMA a récemment publié un communiqué (*Public Statement* : 17 March 2010 ; EMA/174948/2010) stipulant une interaction cliniquement significative entre le clopidogrel d'une part, et deux IPP : l'oméprazole et l'ésooméprazole, sans extrapoler aux autres IPP, ni aux autres agents antiplaquettaires.

Il est donc prudent avant d'associer des IPP de faire une évaluation du risque gastro-intestinal, d'utiliser préférentiellement les IPP qui ont moins d'interférence avec le clopidogrel, de séparer éventuellement l'administration des IPP et celle du clopidogrel pour minimiser le risque d'interactions (par exemple des IPP peuvent être données avant le petit-déjeuner et le clopidogrel au coucher), bien que cela soit très discuté [13].

Et enfin, si le risque hémorragique gastro-intestinal n'est pas très élevé, il reste toujours possible de considérer la classe des anti-H2 (ranitidine, etc...) à la place des IPP.

2. PLACE DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES DANS LA MALADIE ATHÉROMATEUSE

2.1 PRÉVENTION PRIMAIRE CHEZ LE PATIENT À RISQUE CARDIOVASCULAIRE

2.1.1 LE DIABÉTIQUE

2.1.1.1. *Evaluation du risque cardiovasculaire*

Le diabète est en progression en France comme dans l'ensemble du monde. La forme la plus fréquente est le diabète de type 2, caractérisé par une résistance à l'insuline et une carence relative de sécrétion d'insuline, qui survient essentiellement chez l'adulte mais peut apparaître dès l'adolescence. Le diabète de type 1, causé par la destruction des cellules bêta du pancréas et une insulino-pénie profonde ou absolue, est moins fréquent. Les autres formes de diabète, à l'exception du diabète gestationnel transitoire en règle, sont exceptionnelles. Selon l'étude ENTRED (échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) 2007-2010 [14], la prévalence du diabète traité pharmacologiquement a été estimée à 4,4% de la population résidant en France, pourcentage auquel il convient d'ajouter la prévalence du diabète diagnostiqué et non traité pharmacologiquement et celle du diabète non diagnostiqué. Le diabète de type 1 représente 5,6% de l'ensemble de la population adulte diabétique et le diabète de type 2 en représente près de 91,9%. L'augmentation de

prévalence du diabète a été estimée en moyenne à + 6% par an entre 2000 et 2009 [15]. Le suivi (2001-2006) de mortalité d'une cohorte de personnes diabétiques traitées pharmacologiquement et d'âge moyen 64 ans a montré que la mortalité, toutes causes confondues et à âge égal, était plus élevée que dans la population non diabétique (ratio 1,45), avec une surmortalité d'un facteur 2,19 pour les décès liés à une cardiopathie ischémique et d'un facteur 1,76 pour les décès liés à une maladie cérébrovasculaire [16].

La maladie cardiovasculaire constitue la cause prédominante de mortalité prématurée chez les diabétiques. Le diabète augmente le risque de maladie coronaire, d'accident vasculaire cérébral et d'artériopathie périphérique, d'un facteur 2 à 4. L'augmentation du risque est indépendante des autres facteurs de risque cardiovasculaire mais s'ajoute au risque associé à ces facteurs (MRFIT [17]). Le risque d'infarctus du myocarde est 3 à 5 fois plus élevé chez les diabétiques de type 2 que chez les non diabétiques. Chez les diabétiques de type 1, le risque d'événements cardiovasculaires est aussi augmenté et serait 10 fois supérieur à celui d'une population non diabétique appariée pour l'âge [18].

En France le suivi de la cohorte ENTRED (diabétiques traitées pharmacologiquement, âge moyen 64 ans, suivi effectué entre 2001 et 2006) a mis en évidence une surmortalité liée à une cardiopathie ischémique d'un facteur 2,19 et à une maladie cérébro-vasculaire d'un facteur 1,76 par rapport à la population non diabétique [14]. Après revascularisation coronaire, les diabétiques requièrent plus souvent des revascularisations répétées et ont un plus mauvais pronostic après angioplastie coronaire, comparativement aux non diabétiques.

Certaines études suggèrent que le risque cardiovasculaire serait aussi élevé chez les diabétiques de type 2 sans antécédent d'infarctus que chez les coronariens non diabétiques [19]. Toutefois ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études.

En réalité, tous les diabétiques indemnes d'antécédent ou de manifestation cardiovasculaire n'ont pas un risque cardiovasculaire (RCV) élevé et le risque est considérablement réduit par le contrôle glycémique, tensionnel et lipidique intensifié [20]. Les facteurs à prendre en compte dans l'estimation du RCV sont l'âge, l'ancienneté du diabète, les niveaux lipidiques et tensionnels, l'existence d'une néphropathie même débutante définie par la présence d'une micro-albuminurie au-dessus de 30 mg/l et l'existence d'une artériopathie périphérique [21]. Le RCV peut être calculé chez les diabétiques de type 2 en prévention primaire par l'équation de risque de l'UKPDS qui est facilement accessible (<http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/index.php>) et plus appropriée aux diabétiques de type 2 que l'équation de Framingham. Cette équation fournit le risque d'accidents vasculaires cérébraux fatals ou non fatals, et aussi le risque d'accidents coronaires fatals ou non fatals. Si l'un des deux risques dépasse 10%, le patient est considéré à haut risque. Le nombre de diabétiques de type 1 inclus dans les études de prévention cardiovasculaire 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.

2.1.1.2. Rôle de l'hyperagrégation plaquettaire

Le risque athéromotique accru des patients diabétiques est lié à leur état pro-inflammatoire et pro-thrombotique. Les plaquettes des patients diabétiques présentent une adhésivité et une agrégation exagérées ainsi qu'une hypersensibilité aux agonistes.

Chez les diabétiques de type 2, l'insulinorésistance altère la coagulation et la fonction plaquettaire, contribuant ainsi à l'état pro-thrombotique. L'insulinorésistance augmente les taux circulants de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) [22]. Elle est également associée à une augmentation de l'expression et de la production de différents facteurs de la coagulation qui favorisent l'adhésion plaquettaire à la paroi vasculaire [23,24,25]. Les effets de l'insulinorésistance sur la fonction plaquettaire seraient liés au taux du calcium cytosolique, un médiateur de l'activation plaquettaire [26].

L'hyperglycémie altère la fonction plaquettaire et la fonction endothéliale et participe ainsi à l'état pro-thrombotique des diabétiques. Elle provoque une augmentation de la réactivité plaquettaire et de la synthèse de thromboxane. La glycation protéique et la formation de produits de glycation avancée (AGE) seraient les mécanismes sous-jacents [27]. La glycation des protéines de la membrane

plaquettaire peut provoquer l'expression accrue de récepteurs tels que ceux à la sélectine P et à la glycoprotéine IIb/IIIa, facilitant les interactions plaquettaires. L'hyperglycémie provoque également la glycation non enzymatique des lipoprotéines de faible et de très faible densités (LDL et VLDL) qui à leur tour peuvent induire une dysfonction plaquettaire.

Les altérations endothéliales associées à l'hyperglycémie et à l'insulinorésistance conduisent à une production accrue de facteur tissulaire, un puissant agent procoagulant, et à des altérations de la coagulation soluble et des facteurs fibrinolytiques.

2.1.1.3. Résistance à l'aspirine chez les diabétiques et ses déterminants

L'aspirine inhibe la synthèse plaquettaire de thromboxane A2 en acétylant un résidu sérine en position 530 sur le site actif de la cyclooxygénase-1 [28]. La résistance à l'aspirine (RA) implique une inhibition inadéquate ou absente de cette voie. La question de l'efficacité de l'aspirine comme agent antiplaquettaire est de plus en plus souvent posée chez les diabétiques de type 2. En effet, malgré le traitement antiplaquettaire, les diabétiques restent à risque élevé d'événements ischémiques comparativement aux non diabétiques.

La persistance d'une forte réactivité plaquettaire sous traitement anti-agrégant est plus fréquente chez les diabétiques [29]. La RA, explorée chez 48 diabétiques, a été trouvée associée à des taux d'HbA1c $\geq 8\%$ et à l'obésité [30]. Dans une étude comparant la fréquence de la RA chez 31 diabétiques de type 2 et 48 contrôles sains, la RA était significativement plus fréquente chez les diabétiques [31]. Plus récemment [32], la RA et ses déterminants ont été explorés dans une série de 108 patients diabétiques et 67 sujets contrôles par agrégamétrie d'impédance plaquettaire. Parmi ces 173 patients, 44 prenaient 300 mg/j d'aspirine et les autres 100 mg/j. Chez les diabétiques la RA est significativement plus forte et un état de résistance à l'aspirine plus fréquent que chez les contrôles (43,5 % vs 26,9 %, $p < 0,01$); la RA est fortement corrélée au taux d'HbA1c et plus faiblement à la glycémie à jeun et à l'index de masse corporelle. En analyse multivariée l'état de résistance à l'aspirine est significativement associé chez les diabétiques à un taux d'HbA1c $\geq 7\%$ et à l'utilisation d'une faible dose d'aspirine.

Dans une étude en double aveugle [33], contrôlée, randomisée, les effets de l'aspirine ont été testés sur l'activation plaquettaire induite par l'hyperglycémie aiguë chez des diabétiques de type 2. Les 40 patients inclus ont pris 100 mg/j d'aspirine ou un placebo pendant 15 jours. Un clamp hyperglycémique de 4 heures a alors été effectué. Chez les patients sous placebo, l'hyperglycémie aiguë augmente l'activation plaquettaire induite par le shear stress et ce phénomène n'est pas prévenu par le prétraitement par l'aspirine, malgré l'inhibition complète de la cyclooxygénase-1. Ainsi l'hyperglycémie aiguë peut provoquer, chez les diabétiques de type 2, une augmentation de l'activation plaquettaire résistante à l'aspirine.

Les mécanismes pouvant rendre compte de la résistance à l'aspirine chez les diabétiques sont synthétisés dans le tableau suivant.

Tableau 1 : Les anomalies plaquettaires au cours du diabète et leurs conséquences (d'après [34])

| Cause | Mécanisme | Conséquence | Implications cliniques |
|-----------------------|---|---|--|
| Hyperglycémie | Expression accrue de P-sélectine plaquettaire | Adhésion plaquettaire accrue | Bénéfice du contrôle glycémique (hypoglycémies néfastes dans ACCORD) |
| | Activation protéine kinase C plaquettaire | Activation plaquettaire | |
| Insulino-résistance | Phosphorylation du récepteur insuline/IGF-1, et en aval de IRS-1 et de la protéine kinase B | Elévation du Ca^{++} intraplaquettaire : - dégranulation - agrégation | Bénéfice des thiazolidinediones (sensibilisation à l'insuline) |
| | Réduction de sensibilité plaquettaire au NO et à la prostacycline | Majoration des conséquences de la dysfonction endothéliale | |
| Facteurs métaboliques | Obésité | Augmentation du nombre et | Hyperréactivité plaquettaire, |

| | | | | |
|--------------------------|--|--|---|---|
| | | | du volume plaquettaire, leptinémie élevée, stress oxydatif élevé, Ca++ plaquettaire élevé | |
| associés | Hyperlipidémie | | Elévation des VLDL des apolipoprotéines E, diminution du cholestérol | résistance au clopidogrel. Contrôle du poids et du LDL cholestérol. |
| | Inflammation | | Elévation du PAF (platelet activating factor) libéré par les leucocytes | |
| | Stress oxydatif augmenté | | Activation produits de glycosylation avancés (AGE) et leurs récepteurs (RAGE) Elévation Ca++ plaquettaire | |
| Dysfonction plaquettaire | Surexpression des récepteurs P2Y12 et GpIIb/IIIa | | Adhésion et agrégation accrues | Moindre réponse à l'aspirine et clopidogrel |
| | Turn-over plaquettaire accéléré | | Nombre important de plaquettes réticulées (volumineuses, hyperactives) | |
| Dysfonction endothéliale | Diminution NO et PGI2 | | Déséquilibre balance TXA2/PGI2 | Vasoconstriction, agrégation |

Des études prospectives sont nécessaires pour explorer plus précisément le rôle du contrôle glycémique, de la dose d'aspirine et de sa fréquence d'administration (en une ou deux prises par jour) dans la résistance à l'aspirine.

2.1.1.4. Effets anti-agrégants de l'aspirine ou d'une bithérapie antiplaquettaire chez les diabétiques

- **En prévention primaire**

Dans une forte proportion de patients diabétiques une faible dose d'aspirine (75 à 160 mg/jour), comme recommandée par plusieurs institutions, n'inhibe pas complètement la fonction plaquettaire. Après une semaine de traitement par 150 mg/j d'aspirine, l'adhésivité et la réactivité plaquettaires sont réduites chez 78,6% des volontaires sains et seulement 14,1% des diabétiques (p=0,003) [31]. Parmi les diabétiques répondant mal à 100 mg/j d'aspirine, 44 % présenteraient une plus forte inhibition plaquettaire à la dose de 300 mg/j [33]. Dans l'étude ASPECT (Aspirine-Induced Platelet Effect), l'augmentation de la dose d'aspirine jusqu'à 325 mg/j réduit la fonction plaquettaire et la prévalence de la résistance à l'aspirine chez des diabétiques, sans réaliser toutefois un effet adéquat sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP [35].

Ces études suggèrent que l'efficacité anti-agrégante de l'aspirine requiert des doses plus fortes chez les diabétiques. Cependant le bénéfice d'un effet anti-agrégant plaquettaire plus puissant sur les événements cliniques reste à démontrer dans cette population. Il peut être proposé d'évaluer l'efficacité biologique du traitement anti-agrégant en cours si un événement cardiovasculaire survient sous traitement.

- **Chez les patients coronariens**

Comme il a été développé précédemment, les diabétiques, qui constituent le quart des coronariens, sont atteints d'une « dysfonction plaquettaire », qui majore l'athéromatose et limite l'efficacité des traitements antiplaquettaires, induisant une hyperactivité plaquettaire dont les différents mécanismes ont été identifiés (Tableau 2).

L'aspirine reste le traitement antiplaquettaire de choix dans la prévention primaire et secondaire cardiovasculaire du diabétique. En prévention secondaire, elle réduit la survenue d'événements cardiovasculaires dans la même proportion indépendamment de la présence d'un diabète ou non, le risque étant supérieur dans le premier cas (Tableau 2)

Tableau 2 : Survenue d'événements cardiovasculaires en prévention secondaire avec l'aspirine dans la méta-analyse de l'Antithrombotic Trialists Collaboration

| | Sans aspirine | Avec aspirine | p= |
|-----------------|---------------|---------------|----------|
| Non diabétiques | 16,4% | 12,8% | <0,00001 |
| Diabétiques | 22,3% | 18,5% | <0,002 |

Une étude observationnelle menée sur une cohorte de 2 499 patients ayant fait un syndrome coronarien aigu et recrutés dans 11 hôpitaux du Royaume-Uni [36] a comparé la réduction de mortalité sous aspirine et clopidogrel chez les diabétiques et les non diabétiques, l'aspirine ayant été prescrite à la dose moyenne d'environ 100 mg/j et le clopidogrel à la dose de 75 mg/j. Après deux années de suivi, la mortalité est non significativement réduite par le clopidogrel chez les diabétiques et les non diabétiques, elle n'est pas modifiée significativement par l'aspirine chez les diabétiques tandis qu'elle est réduite de 48 % ($p < 0,001$) par l'aspirine chez les non diabétiques. L'interaction entre diabète et prise d'aspirine est significative ($p = 0,037$). Bien que critiquable comme toute étude observationnelle du fait de l'absence de prise en compte de biais potentiels et de facteurs de confusion inconnus, cette étude suggère la nécessité de stratégies antiplaquettaires plus efficaces chez les diabétiques après un syndrome coronarien aigu. Elle conforte les résultats de la méta-analyse des Anti-Thrombotic Trialists [37]. Par ailleurs, L'étude CURRENT/OASIS-7 montre un bénéfice identique de l'aspirine à faible ou forte dose, le risque hémorragique étant majoré dans le second cas.

Chez les patients coronariens, l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP est plus forte chez les diabétiques de type 2 que chez les non diabétiques, à l'état basal et jusqu'à 24h après une dose de charge de 300 mg de clopidogrel ajouté au traitement précédent par 250 mg/j d'aspirine et également après plusieurs mois de traitement combiné par 100 mg/j d'aspirine et 75 mg/j de clopidogrel [38].

Par contre, dans une série de 402 patients coronariens dont 101 étaient diabétiques, l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, mesurée au moins deux heures après prise combinée d'une dose de charge de 100 mg d'aspirine et de 600 mg de clopidogrel avant angioplastie coronaire, est similaire chez les diabétiques et les non diabétiques [39].

Dans une étude qui a inclus 151 patients diabétiques ayant une maladie coronaire stable, 60 patients (40%) non répondeurs ou semi-répondeurs à 100 mg/j d'aspirine ont été randomisés en deux groupes, un qui a reçu 300 mg/j d'aspirine et l'autre 100 mg/j d'aspirine associée à 75 mg/j de clopidogrel [40]. Les tests d'agrégation, répétés deux semaines plus tard, montrent que l'altération de la réponse à l'aspirine régresse significativement dans les deux groupes, mais que le traitement combiné induit une plus forte inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP que le traitement par 300 mg/j d'aspirine ($p = 0,002$) et permet d'atteindre l'inhibition plaquettaire souhaitée chez davantage de patients ($p < 0,005$). Cette étude suggère l'intérêt du renforcement de la dose d'aspirine à 300 mg/j ou de l'addition du clopidogrel à l'aspirine 100 mg/j chez les diabétiques répondant de façon inadéquate aux faibles doses d'aspirine. Dans l'étude OPTIMUS [41] (Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus), 40 diabétiques de type 2 coronariens ayant une réponse antiplaquettaire sous-optimale à la bithérapie antiplaquettaire par 75 mg/j d'aspirine et une dose standard de clopidogrel ont reçu, en plus de l'aspirine, après randomisation, du clopidogrel pendant 30 jours à dose standard (75 mg/j) ou à plus forte dose (150 mg/j). L'agrégation plaquettaire induite par l'ADP est significativement réduite sous 150 mg/j de clopidogrel comparativement au groupe traité par 75 mg/j ($p = 0,002$). Cependant, la réponse au clopidogrel demeure sous-optimale chez 60% des patients recevant 150 mg/j.

Deux autres approches ont été explorées concernant les avantages respectifs de l'aspirine et du clopidogrel, seuls ou combinés.

L'étude CAPRIE (Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events), qui a inclus 19 185 malades en post-IDM ou AVC ou atteints d'artérite des membres inférieurs, montre que le clopidogrel réduit modestement le risque d'événements secondaires (IDM, AVC ou décès vasculaire) par rapport à l'aspirine (5,32 vs 5,83%, $p = 0,043$), et que ce bénéfice est plus important dans le sous-groupe des diabétiques (15,6 vs 17,7%, $p = 0,042$). En revanche, l'étude CHARISMA [47] (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) ne montre pas

d'avantage à traiter les diabétiques par une association aspirine-clopidogrel au long cours, en dehors de la période post IDM ou revascularisation percutanée.

Enfin l'analyse du sous-groupe des diabétiques de TRITON-TIMI 38 montre qu'à la différence des non diabétiques, la réduction d'événements coronaires sous prasugrel n'est pas à l'origine d'un surcroît de complications hémorragiques (cf chapitre coronaropathie).

Ces données suggèrent que pour atteindre l'effet anti-agrégant plaquettaire souhaité, des doses plus fortes d'aspirine ou un traitement combinant l'aspirine à une plus forte dose de clopidogrel sont nécessaires chez les coronariens diabétiques que chez les coronariens non diabétiques. Cependant le bénéfice de cette démarche en termes de réduction des complications cardiovasculaires reste à établir.

Effet dose de l'aspirine

La dose quotidienne moyenne d'aspirine dans les essais de prévention primaire impliquant les diabétiques était de 50 à 650 mg. Selon la méta analyse des ATT, la réduction du risque cardiovasculaire sous de faibles doses d'aspirine (75 à 160 mg/jr) était aussi grande que sous de fortes doses (500 à 1500 mg/jr) et plus ample qu'avec des doses inférieures à 75 mg/jr.

Même si la résistance à l'aspirine apparaît plus forte chez les diabétiques, ces données sont insuffisantes pour recommander de plus fortes doses d'aspirine chez les diabétiques. L'évaluation de la réactivité plaquettaire et de la réponse aux traitements antiplaquetitaires par des tests standardisés pourrait être utile dans la prise en charge des patients diabétiques ayant une résistance à l'aspirine et pour l'élaboration d'une relation dose-réponse à l'aspirine chez les patients diabétiques ou non diabétiques. Ces tests pourraient être utilisés dans de grands essais cliniques.

2.1.1.5. Résultats des essais d'intervention avec l'aspirine et des méta-analyses chez les diabétiques

Plusieurs méta-analyses des essais menés avec l'aspirine ont été réalisées. Dans une méta-analyse publiée en 2010 [42], étaient éligibles les études de prévention primaire contrôlées, randomisées, prospectives, chez les diabétiques dont la durée de suivi est d'au moins 12 mois. Sept études incluant au total 11 618 patients diabétiques ont été retenues. Les résultats indiquent que l'aspirine n'est pas associée à une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs, de la mortalité totale, de la mortalité cardiovasculaire, des AVC ni des infarctus du myocarde. Il n'est pas mis en évidence de risque accru d'hémorragie majeure sous aspirine. Une analyse en méta-régression a été réalisée pour apprécier l'influence du sexe sur ces données. Une association significative est trouvée entre le sexe masculin et l'incidence des infarctus du myocarde ou des AVC, suggérant que l'aspirine est associée à une plus forte réduction des infarctus chez les hommes diabétiques et à une diminution des AVC chez les femmes diabétiques.

Dans la méta-analyse des Antithrombotic Trialists [43], fondée celle-ci sur les données individuelles des patients, six essais thérapeutiques d'aspirine en prévention primaire dans la population générale ont été inclus. Selon cette méta-analyse l'aspirine réduirait de 12 % les événements cardiovasculaires (RR 0,88 [IC 0,82-0,94]), la plus forte réduction portant sur les infarctus non mortels (RR 0,77 [0,67-0,89]). L'aspirine a un effet faible et non significatif sur la mortalité coronarienne et sur les AVC avec une réduction du risque d'AVC ischémiques de 14 % et une augmentation du risque d'AVC hémorragiques de 32 %. Une tendance en faveur d'un effet différent de l'aspirine selon le sexe est observée, avec une réduction de 23 % des événements coronariens chez les hommes mais avec une absence de réduction chez les femmes. A l'inverse l'aspirine n'a pas d'effet sur les AVC chez les hommes mais réduit les AVC chez les femmes de 23 %. Les résultats sont en fait nettement influencés par ceux de l'étude WHS et ne peuvent être considérés comme définitifs. Une telle influence du sexe sur les effets de l'aspirine n'a pas été observée dans les études de prévention secondaire. Chez les diabétiques l'aspirine réduit non significativement de 12% les événements cardiovasculaires alors qu'elle réduit significativement de 13% ces événements chez les non diabétiques, la significativité n'étant pas atteinte chez les diabétiques possiblement du fait de leur faible nombre.

Dans une méta-analyse nord-américaine récente [44], 9 études de prévention cardiovasculaire avec l'aspirine ont été retenues. Un faible pourcentage de patients avait un antécédent cardiovasculaire. Dans six de ces études, les patients diabétiques représentent une partie de la cohorte, de 1 ou 2 % dans les études TPT, BMD et PHS, ou au maximum 22 % dans l'étude PPP. Deux études récentes, la JPAD et la POPADAD, et l'étude ETDRS, plus ancienne, ont inclus seulement des patients diabétiques. Ces études ont inclus principalement ou exclusivement des diabétiques de type 2, tandis que l'étude ETDRS a également inclus des diabétiques de type 1. Dans ces 9 études la dose d'aspirine varie de 100 mg un jour sur deux à 650 mg/jour. La durée moyenne des études est de 3,7 à 10,1 années. Les patients à risque d'hémorragie digestive accru du fait d'un antécédent d'ulcère gastro-duodéal en sont exclus. Les résultats de cette méta-analyse indiquent que l'aspirine est associée à une réduction non significative de 9 % des infarctus mortels ou non mortels et de 15 % des AVC.

Au total, ces données confirmées par plusieurs méta-analyses suggèrent que l'aspirine réduit modestement l'incidence des infarctus et des AVC chez les diabétiques en prévention primaire mais les conclusions ne peuvent être définitives dans la mesure où le nombre d'événements dans les études disponibles est faible et la plupart des données retenues dans ces méta-analyses sont extraites d'essais plus larges, ce qui est susceptible d'induire un biais potentiel. Quant aux possibles différences selon le sexe, d'autres études sont nécessaires pour clarifier ce phénomène.

Deux études importantes sont actuellement menées pour apprécier les effets d'une faible dose d'aspirine dans la prévention cardiovasculaire primaire, spécifiquement chez les patients diabétiques. L'étude italienne ACCEPT-D (Aspirine and simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes) compare en ouvert la prise d'aspirine 100 mg/j à l'absence de prise d'aspirine chez 5 170 diabétiques de plus de 50 ans qui prennent simultanément la simvastatine [45]. L'étude ASCEND [46] (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes), menée au Royaume Uni, évalue, chez 10 000 diabétiques de type 1 ou de type 2 âgés de plus de 40 ans, les effets de la prise de 100 mg/j d'aspirine versus placebo et simultanément, selon un double plan factoriel, les effets d'une supplémentation en acides gras omega 3. Les résultats seront particulièrement importants notamment pour apprécier pour la première fois un bénéfice éventuel du traitement anti-agrégant chez les diabétiques de type 1.

- **Le cas des diabétiques avec néphropathie**

L'étude CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) qui a inclus 15 603 patients ayant une maladie cardiovasculaire symptomatique ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire a testé l'effet de 75 mg/j de clopidogrel versus placebo, en ajout de l'aspirine (75 à 160 mg/j). Une analyse post-hoc récente de cette étude a comparé les effets de ce traitement chez les non diabétiques et chez les diabétiques avec ou sans néphropathie [47]. Chez les diabétiques avec néphropathie, l'incidence des complications hémorragiques n'est pas modifiée par le clopidogrel mais la mortalité cardiovasculaire et totale est significativement augmentée tandis que ces deux critères ne sont pas modifiés par le clopidogrel chez les diabétiques sans néphropathie et chez les non diabétiques. Ces données suggèrent que le clopidogrel pourrait être délétère chez les patients avec néphropathie diabétique. Un des mécanismes invoqués pourrait être lié au fait que le clopidogrel est une pro-drogue qui nécessite une conversion en son métabolite actif par la voie du cytochrome P-450 et que les patients insuffisants rénaux ont une plus faible clairance métabolique de nombreux médicaments. Un autre mécanisme pourrait impliquer les effets pléiotropes du clopidogrel notamment sur l'inflammation. Ces données suggèrent que chez les patients avec dysfonction rénale, les effets du clopidogrel pourraient être réduits par une activation augmentée des chémokines.

2.1.1.6. Risque hémorragique sous aspirine

Les essais de prévention primaire ou secondaire dans des populations mixtes de diabétiques et de non diabétiques indiquent qu'une faible dose d'aspirine est associée à un risque annuel d'AVC hémorragique de 1 pour 10 000 sujets [48].

En ce qui concerne les hémorragies extracrâniennes, essentiellement gastro-intestinales, selon la méta-analyse des ATT [49], l'aspirine est associée, en prévention primaire, à une augmentation de

54% (RR = 1.54 ; IC95%=1.30-1.82) du risque. L'augmentation du risque absolu serait de l'ordre de 3 pour 10 000 sujets d'âge moyen par an, renforcée lorsque le risque cardiovasculaire est élevé. Le risque est augmenté de 55 % chez les diabétiques comparativement aux non diabétiques. Ces estimations du risque hémorragique ne peuvent être étendues à la population générale dans la mesure où les patients ayant un antécédent d'ulcère digestif étaient exclus de la méta-analyse.

Le risque d'hémorragie gastro-intestinale est apparu plus élevé chez les personnes âgées avec des taux annuels de 1 à 10 pour 1000 sujets [50].

2.1.1.7. Agents antiplaquettaires et rétinopathie diabétique

Dans l'étude de l'ETDRS [51] (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), une étude randomisée qui a évalué l'effet de l'aspirine (660 mg/j) sur la progression de la rétinopathie diabétique (RD) et qui a inclus 3 711 patients présentant des stades relativement évolués de RD, aucun effet bénéfique de l'aspirine sur la progression de la RD n'a pu être démontré. Mais cette étude montre l'absence d'effet délétère de l'aspirine chez ces patients, en particulier l'aspirine n'augmente ni le risque d'hémorragie intra vitréenne en cas de RD compliquée de néovascularisation pré rétinienne (RD proliférante), ni le risque hémorragique en cas de chirurgie de la cataracte. On peut donc considérer que l'aspirine, et plus généralement les agents antiplaquettaires, même si les classes les plus récentes n'ont pas été évaluées par une étude comparable à l'ETDRS, n'ont probablement pas d'effet bénéfique majeur sur la progression de la RD, mais ne sont pas contre-indiqués chez le diabétique, même s'il a une RD proliférante.

Par contre, les agents antiplaquettaires peuvent également poser problème dans le contexte d'une chirurgie oculaire, notamment dans la chirurgie de la cataracte et la vitrectomie. Leur présence peut faire craindre un risque hémorragique pouvant aboutir à la cécité. Mais l'arrêt, même bref des agents antiplaquettaires peut avoir des conséquences thromboemboliques graves. Le risque hémorragique, anesthésique et chirurgical doit donc être mis en balance avec le risque thrombotique, ce qui sera détaillé à la fin de cet argumentaire, dans le chapitre traitant du risque péri-opératoire (chapitre 7.3.2)

2.1.1.8. Quels sont les diabétiques qui devraient recevoir de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire ?

En prévention primaire une faible dose d'aspirine (75 à 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 RCV 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 cardiovasculaire précoce ;

- ceux ayant un RCV fatal > 5 % à 10 ans si un score de risque est utilisé.

L'aspirine ne doit pas être recommandée chez les diabétiques à faible risque cardiovasculaire : aucun des facteurs de risque ci-dessus, risque d'événement cardio-vasculaire fatal à 10 ans < 2,5 % si un score de risque est utilisé.

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

Influence du traitement concomitant

Le contrôle multifactoriel du risque cardiovasculaire incluant le contrôle glycémique, tensionnel (avec prescription d'un bloqueur du SRA) et lipidique (avec prescription d'une statine) et des mesures d'hygiène de vie (diététique, activité physique, sevrage tabagique) a montré son efficacité dans la réduction du risque cardiovasculaire chez les diabétiques. La mise en place de ces mesures doit être considérée lorsque la prescription d'aspirine est envisagée. Si ces traitements concomitants sont effectifs et atteignent leurs objectifs, alors le nombre de patients à risque suffisamment élevé pour justifier la prise d'aspirine devrait s'abaisser ou du moins l'aspirine devrait être considérée avec restriction compte tenu des effets secondaires potentiels.

2.1.2 Les autres facteurs de risque curables (HTA, Dyslipidémie, Tabac)

Les agents antiplaquettaires en prévention primaire ont été évalués dans 7 essais.

Une première étude publiée en 1975 [52] a concerné une population gériatrique traitée par sulphinpyrazone (n=142) vs placebo (n=150) pendant 43 mois. L'incidence de la mortalité vasculaire ou de cause inconnue, des événements cardiovasculaires et de la mortalité non vasculaire est comparable dans les 2 groupes.

Les 6 autres essais, tous randomisés ont été réalisés avec l'aspirine chez des sujets d'âge moyen, mais 4 essais sur 6 ont inclus également des patients de 70 à 80 ans. Deux essais (HOT et PPP) ont inclus des hommes et des femmes. Le dernier essai (WHS) n'a concerné que des femmes. Les autres agents antiplaquettaires n'ont jamais été étudiés.

Tableau 3 : Caractéristiques principales des essais de prévention primaire avec l'aspirine.

| Etudes | Durée (ans) | Nombre sujets | Âge (ans) | Sexe | Dose aspirine |
|----------|-------------|----------------------------------|--------------------|-----------|-------------------|
| BMD [53] | 5,8 | 5 139 (ratio Asp/contrôle = 2/1) | < 60-79 | H | 500 mg/j |
| PHS [54] | 5 | 2 2071 | 40 – 84 (m = 53) | H | 325/2j vs placebo |
| TPT [55] | 6,8 | 2 540 | 45 – 69 (m = 57,5) | H | 160 vs placebo |
| HOT [56] | 3,8 | 18 790 | 50 – 80 (m = 61,5) | H/F | 75/j vs placebo |
| PPP [57] | 3,6 | 4 495 | 50 – 80 (m = 64,4) | H/F 43/57 | 100/j |
| WHS [58] | 10 | 39 876 | > 45 (m = 54,6) | F | 100/2j vs placebo |

Tableau 4 : Risque relatif (et intervalle de confiance à 95%) des événements cardiovasculaires dans les essais de prévention primaires avec l'aspirine.

| Etudes | Evènements coronariens | Mortalité coronarienne | AVC mortels et non mortels | Mortalité toutes causes |
|--------|------------------------|------------------------|----------------------------|-------------------------|
| BMD | 0,96 (0,73-1,24) | 0,94 (0,66-1,35) | 1,17 (0,80-1,71) | 0,88 (0,72-1,09) |
| PHS | 0,61 (0,50-0,74) | 0,64 (0,42-0,99) | 1,22 (0,93-1,59) | 0,95 (0,79-1,15) |
| TPT | 0,76 (0,57-1,03) | 1,06 (0,66-1,71) | 0,69 (0,38-1,27) | 1,03 (0,79-1,36) |
| HOT | 0,64 (0,49-0,85) | 1,00 (0,48-2,10) | 0,99 (0,78-1,24) | 0,93 (0,79-1,09) |
| PPP | 0,75 (0,45-1,26) | 0,86 (0,39-1,93) | 0,68 (0,36-1,28) | 0,80 (0,57-1,13) |
| WHS | 0,91 (0,80-1,03) † | 0,95 (0,74-1,22) ‡ | 0,83 (0,69-0,99) | 0,95 (0,85 -1,06) |

† Evènements cardiovasculaires majeurs ‡ Mortalité cardiovasculaire

Les 2 essais les plus anciens, British Male Doctors Trial (BMD) [53] et Physician's Health Study (PHS) [54] publiés respectivement en 1988 et 1989 ont concernés des sujets sans facteur de risque cardiovasculaire associé. Pour ces 2 essais, l'objectif principal de réduction de la morbidité et/ou de la mortalité cardiovasculaire chez les patients traités par aspirine, n'a pas été atteint. Une réduction significative de 44 % des infarctus du myocarde et de 39 % des événements coronaires totaux est cependant retrouvée dans PHS. Une augmentation non significative des AVC mortels ou non mortels est retrouvée dans les 2 essais et dans PHS est observée une multiplication par 2,14 (IC95%= 0,96-4,77) du risque d'AVC hémorragique. L'analyse couplée de ces 2 études a permis cependant de mettre en évidence une réduction très significative des infarctus du myocarde non mortel (- 29%), sans différence toutefois pour la mortalité cardiovasculaire (- 2 %), mais aussi une augmentation des AVC non mortels (+ 21%) à la limite de la significativité statistique. Ces 2 essais ne sont pas en tous

points comparables, en particulier la dose d'aspirine utilisée et l'âge des patients étudiés étaient différents. En outre le premier essai a été réalisé en ouvert, le second en double aveugle.

Trois autres essais de prévention ont concernés des patients à haut risque de cardiopathie ischémique (TPT) [55], des patients hypertendus (HOT) [56], ou des patients ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire dont diabète, HTA, obésité et hypercholestérolémie (PPP) [57]. Les 2 premiers ont été réalisés en aveugle, le 3^{ème} en ouvert. Dans ces 3 essais, une réduction de la survenue des événements coronaires (infarctus mortel et non mortel + mort subite) est observée, significative uniquement dans HOT. Une réduction non significative des AVC mortels et non mortels est observée dans TPT et PPP.

Une méta-analyse de ces 5 premiers essais de prévention primaire réalisée par l'US Preventive Services Task Force retrouve une réduction significative de 28 % du risque de survenue d'événements coronaires mortels ou non [IC = 0,60-0,87]. La mortalité coronaire n'est diminuée significativement que dans l'étude PHS, mais la méta-analyse retrouve une diminution de 13 % toutefois non significative (IC95%=0,70-1,09). La survenue des AVC mortels ou non n'est pas modifiée (RR = 1,02 ; IC = 0,85-1,23), mais le risque d'AVC hémorragique est multiplié par 1,4 [IC = 0,9 - 2,0] en grande partie du fait d'une augmentation importante quoique non significative dans PHS (RR = 2,14 ; IC95%=0,96-4,77). Finalement, la mortalité totale est réduite de 7% atteignant presque le seuil de significativité statistique (IC95%=0,84–1,02) compatible avec une réduction légère lors d'un traitement de 3 à 7 ans. Le principal écueil du traitement réside dans le sur-risque de complications hémorragiques graves, intra crâniennes d'une part et gastro-intestinales d'autre part, dont le risque est multiplié par 1,7 (IC95%=1,4-2,1).

A partir des résultats de la méta-analyse des 5 premiers essais, l'US Task Force a estimé le bénéfice et le risque du traitement par aspirine en prévention primaire chez les hommes et les femmes en fonction du niveau de risque d'événement coronaire à 5 ans calculé à partir de l'équation de Framingham [59].

Tableau 5 : Bénéfices et risques estimés de l'aspirine selon le niveau de risque coronarien à 5 ans

| | 1 % | 3 % | 5 % |
|--|---------|----------|-----------|
| Morts toutes causes évitées | 0 | 0 | 0 |
| Evènements coronaires évités | 3 (1-4) | 8 (4-12) | 14 (6-20) |
| AVC ischémiques évités | 0 | 0 | 0 |
| AVC hémorragiques provoqués | 1 (0-2) | 1 (0-2) | 1 (0-2) |
| Saignements digestifs provoqués | 3 (2-4) | 3 (2-4) | 3 (2-4) |

Pour 1000 patients ayant un risque d'événements coronaires de 5 % à 5 ans, le traitement par l'aspirine permettrait de prévenir 6 à 20 infarctus du myocarde mais pourrait provoquer jusqu'à 2 AVC hémorragiques et 2 à 4 hémorragies gastro-intestinales graves. Pour un risque de 1 % à 5 ans, le traitement ne préviendrait que 1 à 4 infarctus du myocarde avec les mêmes risques hémorragiques que précédemment. A partir de cette estimation, l'US Task Force a recommandé la prescription d'aspirine à faible dose (75 mg/j) en prévention primaire chez les hommes et les femmes ayant un risque coronaire respectivement supérieur à 3 % et 5 % à 5 ans. En effet, la diminution du risque d'événements coronaires est probablement plus faible chez les femmes. Chez les sujets âgés, le risque hémorragique est plus important mais le bénéfice cardiovasculaire est probablement plus important du fait d'une diminution plus importante des AVC ischémiques dont l'incidence augmente avec l'âge.

Dans sa mise à jour de 2004 [60], l'AHA reprend les conclusions de l'US Task Force Report concernant les indications de l'aspirine chez les patients à haut risque coronarien, mais recommande ce traitement chez les patients ayant un risque supérieur ou égal à 10 % à 10 ans plutôt que de 3 % à 5 ans, dans le but d'améliorer la probabilité du rapport risque bénéfice du traitement.

La Women's Health Study (WHS) [58] concerne près de 40 000 femmes âgées de plus de 45 ans en bonne santé apparente, traité en double aveugle par aspirine à faibles doses contre placebo. Le critère principal de réduction d'un 1^{er} événement cardiovasculaire majeur n'a pas été atteint (RR = 0,91 ; p = 0,13). Parmi les critères secondaires, il est observé une réduction significative des AVC totaux (RR = 0,83 ; IC95%=0,69-0,99), des AVC non mortels (RR = 0,81 [IC = 0,67-0,97]), et des accidents ischémiques transitoires (RR = 0,78 ; IC95%= 0,64-0,94). En revanche, il n'y a pas eu de

modifications de l'incidence des événements coronariens ni de la mortalité cardiovasculaire. L'incidence des AVC hémorragique n'est pas non plus significativement augmentée (RR = 1,24 ; IC95%=0,82-1,87). La mortalité totale est diminuée de façon non significative. Il est cependant intéressant de relever que dans les analyses en sous-groupes, le traitement par aspirine a permis de réduire significativement l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs (critère principal) de 26 % (IC95%=0,59-0,92 ; p = 0,008) ainsi que l'incidence de l'infarctus du myocarde de 34 % (IC = 0,44 - 0,97] ; p = 0,04) chez les patients de plus de 65 ans. La diminution de 30 % des AVC dans ce sous-groupe est à la limite de la significativité (IC95%=0,49-1,00 ; p = 0,05). Ce sous-groupe qui représente un peu plus de 10 % de la population totale, concentre près de un tiers des événements cardiovasculaires. Cependant, la diminution de 44 cas des événements cardiovasculaires majeurs est à mettre en balance avec une augmentation de 16 cas d'hémorragie gastro-intestinale sévère (nécessité d'une transfusion). La méta-analyse réalisée par les auteurs de cet essai dans la même publication, rassemblant les données de la WHS, et celles des femmes des études HOT et PPP, ne met pas en évidence de réduction du risque d'infarctus du myocarde (RR = 0,99 ; IC = 0,83-1,19), mais une diminution significative des AVC ischémiques (RR = 0,81 ; IC95%=0,69-0,96). Un résultat inverse est observé dans la méta-analyse concernant les hommes ayant participé aux 5 autres essais de prévention.

L'AHA dans ses recommandations concernant la prévention primaires des AVC ischémiques, a pris en compte les résultats de la WHS. Ces résultats sont en faveur de l'utilisation de l'aspirine en prévention d'un 1^{er} AVC chez les femmes de plus de 65 ans. La recommandation formulée dans la mise à jour de 2002 n'est cependant pas modifiée.

En Europe, les sociétés savantes ont recommandé en 2003 d'apprécier le risque cardiovasculaire en utilisant le modèle SCORE [61] (Systematic CORonary Risk Evaluation) qui permet d'estimer le risque de survenue à 10 ans d'un 1^{er} événement athéromateux mortel chez les sujets apparemment sains (prévention primaire). Il est basé sur les données de 12 études de cohorte européennes, réunissant 205 178 sujets examinés entre 1970 et 1988 avec un suivi de 2,7 million années-patients et 7 934 décès cardiovasculaires. L'estimation de la mortalité CV a été préférée à celle des événements combinés totaux (fatal et non fatal), car plus précise et plus spécifique. L'utilisation du risque de mortalité a en outre l'avantage de permettre un recalibrage du modèle de calcul en tenant compte de l'évolution de la mortalité cardiovasculaire dans chaque pays.

Les patients ayant déjà eu un événement clinique, les diabétiques de type 2 ou de type 1 avec micro-albuminurie, ou ayant un facteur de risque très élevé, sont d'emblée considérés comme à haut risque (≥ 5 %) et relèvent automatiquement d'une prise en charge intensive.

En France, l'estimation du risque de mortalité cardiovasculaire doit être réalisée en utilisant la charte des populations à faible risque (voir document accessible sur www.escardio.org). L'estimation du risque prend en compte l'âge, le sexe, l'existence d'un tabagisme actif, la pression artérielle systolique en mm Hg et soit le taux de cholestérol total en mmol/L, soit le rapport cholestérol total sur cholestérol HDL. Cependant ce modèle ne s'applique qu'aux patients âgés de 40 à 65 ans. Il a de plus l'inconvénient de considérer comme ayant un risque augmenté tous les patients ayant une hypercholestérolémie supérieure à 8 mmol/L ou un rapport cholestérol total/cholestérol HDL supérieur à 7.

Une méta-analyse de 9 essais cliniques [62] randomisés de l'aspirine en prévention primaire portant sur 102 621 sujets (52 145 sous aspirine, 50 476 sous placebo) a comparé le bénéfice thérapeutique au risque hémorragique en l'absence de manifestation cardiovasculaire préalable. Au décours d'un suivi de 6,9 ans, l'aspirine réduit la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (IDM, AVC, décès de cause cardiovasculaire) avec un RR=0,90 (Tableau 6), mais ne réduit pas de manière statistiquement significative chacune des composantes de ce critère composite.

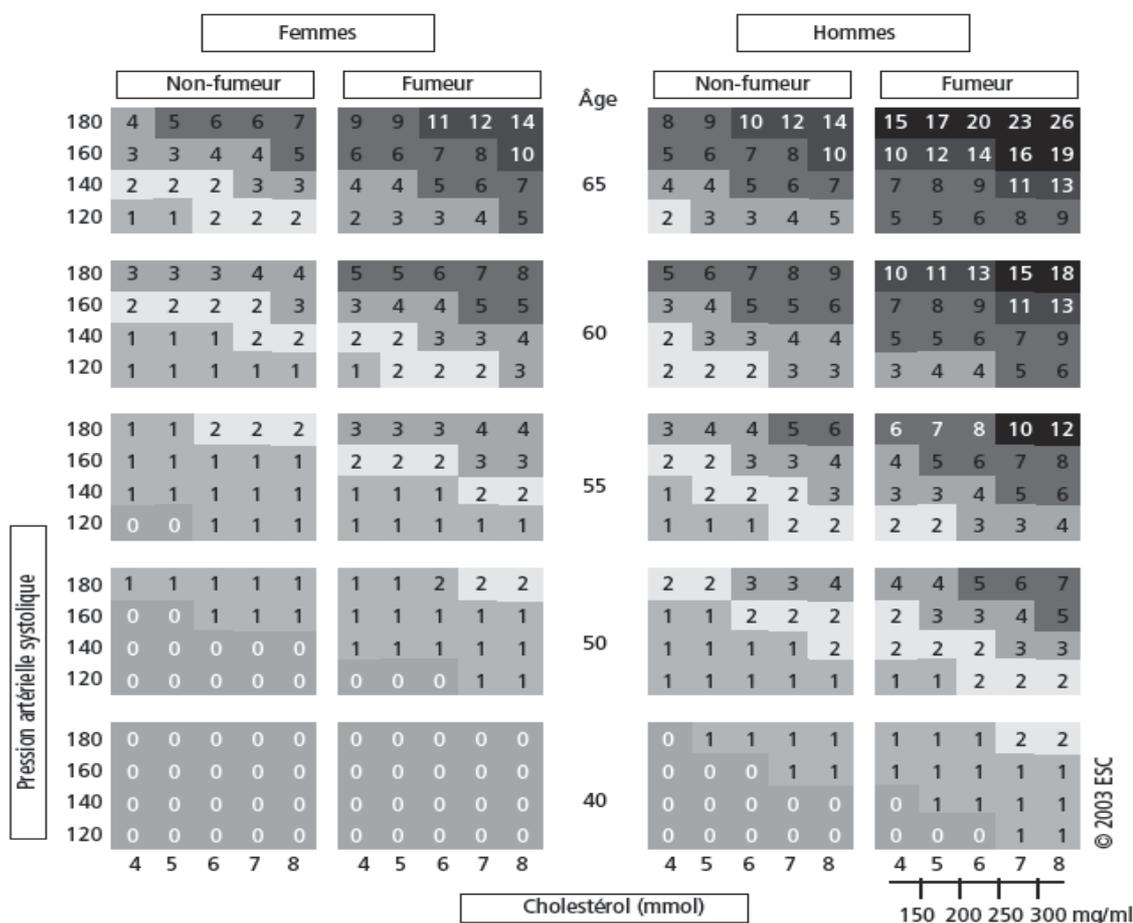
En revanche, le risque d'AVC hémorragique est majoré (RR=1,35) ainsi que la survenue de saignements majeurs (RR=1,65). Ainsi, le traitement de 1000 sujets par l'aspirine en prévention primaire évite 2,9 événements cardiovasculaires majeurs au prix de 2,8 hémorragies sévères.

Tableau 6 : Méta-analyse de l'aspirine en prévention primaire. MCE : événements cardiovasculaires majeurs (IDM, AVC, décès d'origine cardiovasculaire).

| Particularités | | Aspirine MCE/total | Placebo MCE/total | RR |
|----------------|-------------|------------------------------|-------------------------------|-------------|
| BDT | | 289/3429 | 147/1710 | 0,98 |
| PHS | | 307/11037 | 370/11034 | 0,83 |
| TPT | | 228/2545 | 260/2640 | 0,88 |
| HOT | HTA | 388/9399 | 425/9391 | 0,91 |
| PPP | | 45/2226 | 64/2269 | 0,72 |
| WHS | femmes | 477/19 934 | 522/19 942 | 0,91 |
| POPADAD | diabétiques | 106/638 | 108/638 | 0,97 |
| JPAD | diabétiques | 56/1262 | 67/1277 | 0,86 |
| AAA | 65% fumeurs | 134/1675 | 136/1675 | 0,99 |
| Total | | 2 029 / 52 145 (3,9%) | 2 099 / 50 476 (4,15%) | 0,90 |

En 2004, le groupe de travail de l'ANAES sur les méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global, recommandait de limiter le choix du modèle de risque à une ou deux équations, celle de Framingham recalibré semblant pour la majorité (mais non l'unanimité) du groupe préférable à celle du projet SCORE. La comparaison des niveaux de risque de mortalité supérieurs à 5 % estimés par le système SCORE avec celui des niveaux de maladies cardiovasculaires supérieurs à 10 % estimés par l'équation de Framingham recalibré (équation de Laurier) permet de constater une relative superposition pour les sujets âgés de plus de 60 ans. Mais du fait d'une plus forte mortalité liée à des événements cardiovasculaires chez les sujets les plus âgés, le modèle SCORE conduit à une surestimation du risque chez les sujets de 65 ans et plus et au contraire à une sous-estimation du risque chez les sujets de moins de 55 ans, comparativement à l'équation de Laurier.

Table SCORE pour l'Europe du Sud : 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 61



Afin de tenir compte des données de la littérature concernant les résultats des essais de prévention primaire des maladies cardiovasculaires avec les agents antiplaquettaires et de la situation française vis-à-vis de ce risque, la prescription d'aspirine à la dose de 75-160 mg/j peut être envisagée chez les patients ayant un risque de survenue à 10 ans d'un 1^{er} événement cardiovasculaire supérieur ou égal à 10 %, évalué à l'aide de l'équation de Laurier (Framingham recalibré) ou un risque de survenue à 10 ans d'un 1^{er} événement athéromateux mortel supérieur à 5% selon la charte des populations à faible risque du modèle SCORE.

2.2. ATHÉROMATOSE ASYMPTOMATIQUE DÉCOUVERTE DANS LE CADRE D'UN DÉPISTAGE

2.2.1. Plaques carotides

L'athérosclérose des troncs supra-aortiques est responsable d'environ 30% des infarctus cérébraux [63]. La plupart des sténoses carotidiennes identifiées sont asymptomatiques [64]. Elles sont rarement découvertes sur l'identification d'un souffle carotidien à l'examen clinique mais fréquemment au cours d'un examen écho-doppler effectué dans le cadre du bilan de retentissement de facteurs de risque cardiovasculaire ou d'extension de la maladie athéroscléreuse. La proportion de patients présentant une sténose carotidienne asymptomatique augmente au cours du vieillissement. Ainsi une sténose carotidienne asymptomatique serait observée chez 0.5% des patients dans la sixième décennie et 10 % chez les patients de plus de 80 ans [65,66].

Une sténose carotidienne peut avoir un profil évolutif très variable d'un patient à l'autre pouvant rester stable au fil des ans ou évoluer de manière lente ou rapide. Ce profil évolutif est actuellement imprédictible à l'échelle individuelle même si certaines caractéristiques d'imagerie permettent d'identifier des « plaques à risque » [67].

La présence d'une sténose carotidienne asymptomatique supérieure à 60 % est associée à une augmentation du risque d'infarctus cérébral de l'ordre de 2% par an [68]. Les études observationnelles ont mis en évidence une diminution de ce risque historique annuel à moins de 1% par an au cours des 10 dernières années. Cette réduction semble être la conséquence d'une amélioration de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et de l'utilisation plus large de thérapeutiques telles que les agents antiplaquettaires et les statines.

En outre, il est important de souligner que les patients présentant une sténose carotidienne asymptomatique ont un risque accru d'infarctus du myocarde, évalué à 7% par an [69].

L'aspirine est la seule molécule ayant été étudiée en prévention primaire des infarctus cérébraux associés à la présence de sténoses carotidiennes asymptomatiques. L'étude MACE a mis en évidence chez les patients présentant une sténose carotidienne asymptomatique mais hémodynamiquement significative une réduction du risque d'IDM (26% vs 9%) [70-71-72], sans modification du risque d'IC, dans le groupe de patients traités par aspirine. En revanche l'étude ACBS menée sur 372 patients ayant une sténose supérieure à 50% n'a pas montré la supériorité de l'aspirine sur la prévention des AIT, IC et IDM par rapport au placebo [73-74].

Le bénéfice potentiel de l'endartériectomie pour les sténoses carotidiennes asymptomatiques supérieures à 60% a été rapporté [75,76]. Le bénéfice de cette chirurgie serait en partie dépendant de la poursuite d'un traitement anti-agrégant au long cours [77,67,78].

L'aspirine à la dose de 75 à 325 mg/j pourrait réduire le risque d'événement vasculaire (IC, IDM ou mort vasculaire) chez les patients présentant une sténose carotidienne asymptomatique.

2.2.2. Ischémie silencieuse myocardique, cas particulier du diabétique

Plusieurs études ont montré que la prévalence de la maladie coronaire silencieuse est élevée chez les diabétiques asymptomatiques. Lorsque le diabète s'accompagne d'au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, l'ischémie myocardique silencieuse (IMS), recherchée par une épreuve d'effort, une scintigraphie myocardique ou une échocardiographie combinée à une épreuve

d'effort ou à un stress pharmacologique, affecte 20 à 30 % des patients selon les séries. Lorsqu'une coronographie est réalisée chez ces patients avec IMS, elle met en évidence des sténoses coronaires significatives dans 30 à 70 % des cas. L'existence d'une IMS et surtout de sténoses coronaires asymptomatiques altère significativement le pronostic cardiovasculaire.

Le bénéfice du dépistage de l'IMS a récemment été remis en cause par une étude qui a randomisé 1100 diabétiques en un groupe chez qui l'IMS était dépistée et un groupe qui n'a pas eu ce dépistage. Cette étude confirme que la présence d'une ischémie sévère à la scintigraphie myocardique prédit un taux plus élevé d'événements cardiovasculaires. Mais ce taux est comparable dans les deux groupes. Il faut noter toutefois que très peu de patients ayant une IMS ont été coronarographiés et revascularisés et que le nombre de revascularisations coronaires secondaires était plus élevé dans le groupe n'ayant pas eu le dépistage de l'IMS (DIAD [79]).

Pour améliorer la rentabilité du dépistage de l'IMS, celui-ci devrait maintenant être réservé aux diabétiques ayant les plus hauts niveaux de risque, en particulier ceux avec néphropathie ou artériopathie des membres inférieurs ou athérome carotidien.

Les patients diabétiques ayant une maladie coronaire silencieuse devraient être considérés comme des patients à haut risque et bénéficier d'un contrôle étroit de leurs facteurs de risque, à savoir contrôle glycémique, tensionnel et lipidique. Cette approche multifactorielle s'est avérée capable de réduire de plus de 50 % l'incidence des complications cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2 micro-albuminuriques [80].

L'impact de l'agrégabilité plaquettaire sur le pronostic cardiovasculaire n'a pas été testé spécifiquement chez les patients avec maladie coronaire silencieuse. Toutefois, la présence de sténoses coronaires significatives devrait conduire à la prescription d'un traitement antiplaquettaire comme chez les patients avec maladie coronaire stable. La bithérapie antiplaquettaire est recommandée si une revascularisation coronaire est réalisée.

2.2.3. AOMI

L'AOMI asymptomatique, démontrée par l'existence d'un index de pression systolique (IPS) inférieur à 0,9 multiplie par un facteur 3 le risque d'événements cardiovasculaires [81], tant chez la femme que chez l'homme.

On dispose de deux études effectuées dans cette population : l'une chez des patients diabétiques (étude POPADAD [82]), l'autre effectuée dans la population générale (Etude AAA [83]). Dans l'étude POPADAD 1 276 diabétiques ont été randomisés en double aveugle selon un double plan factoriel pour recevoir de l'aspirine, un anti-oxydant, les deux ou un placebo. Les patients devaient avoir un IPS inférieur à 0,99 et aucune autre maladie cardiovasculaire patente. Il n'y a eu aucun bénéfice de l'aspirine dans cette étude après 8 ans de suivi, avec 18,3% d'événements cardiovasculaire dans le groupe recevant de l'aspirine contre 18,3% dans le groupe témoin. La seconde étude a ciblé 28980 hommes et femmes de 50 à 75 ans dans la population générale écossaise pour finalement randomiser 3 350 sujets ayant un IPS inférieur à 0,95 (11,6%). Ces sujets ont été randomisés pour recevoir 100 mg/j d'aspirine ou un placebo et ont été suivi en moyenne 8,2 ans. Il n'y a eu aucune différence d'incidence de survenue d'événements cardiovasculaires dans les deux groupes (1,37% patients-année dans le groupe aspirine contre 1,33 dans le groupe témoin). Par contre il y a eu une augmentation de 70% d'hémorragies majeures dans le groupe aspirine (0,25% patients-année dans le groupe aspirine contre 0,15 dans le groupe témoin).

Ces deux études vont à l'encontre d'un bénéfice et donc de la prescription d'aspirine chez les patients artéritiques asymptomatiques. Soulignons néanmoins que la limite de ces deux études est d'avoir pris des critères d'IPS élevés, puisque la définition retenue est usuellement un IPS inférieur à 0,9.

A l'heure actuelle chez le patient ayant un IPS abaissé et n'ayant jamais été symptomatique pour une AOMI (et n'ayant aucune autre localisation athéroscléreuse patente) il n'y a pas d'indication à la prescription d'aspirine systématique sauf si le risque est élevé.

2.3. ATHÉROMATOSE SYMPTOMATIQUE (PRÉVENTION SECONDAIRE)

2.3.1. Coronaropathie

Les antiplaquettaires ont une place essentielle dans la prise en charge de la maladie coronaire. Ils constituent un des piliers de la prise en charge en urgence, associés aux anticoagulants et à la revascularisation coronaire (angioplastie ou thrombolyse). Ce texte se limite à l'usage des agents antiplaquettaires chez le patient coronarien stable en dehors de la période aiguë (dans l'année suivant l'infarctus). Si la littérature est riche sur le sujet, c'est finalement pour cette pathologie que les résultats et les conclusions sont les plus consensuels. Néanmoins l'apparition de nouvelles molécules (prasugrel, ticagrelor...), et d'autres à venir (cangrelor...), visant notamment à pallier la variabilité de réponse au clopidogrel, (-développée dans le chapitre pharmacologie-), a quelque peu complexifié la situation. Sont successivement passées en revue la place des antiplaquettaires dans la coronaropathie stable, qu'il y ait ou non un antécédent d'infarctus du myocarde, après angioplastie avec ou sans pose de stent (stents nus ou actifs), et enfin après réalisation de pontages aorto-coronaires.

2.3.1.1. Utilisation des agents antiplaquettaires chez le coronarien stable

Aspirine

L'aspirine est le médicament le plus utilisé en cardiologie. Elle a fait l'objet de nombreuses études, avec pas moins de 75 essais randomisés dans les quarante dernières années. La plupart sont repris dans la méta-analyse de l'ATC [37] de 2002, réactualisée en 2009 [84], qui recoupe 287 études (environ 200 000 patients, dont 135 000 à haut risque cardiovasculaire). L'intérêt d'une anti-agrégation plaquettaire par aspirine est certaine, pour ce type de patients, puisqu'elle permet comparativement au placebo une réduction significative du taux d'événements cardiovasculaires graves (-22%, $p < 0,001$), des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI) (-25%, $p < 0,001$), des décès cardiovasculaires (décès CV) (-15%, $p = 0,0001$), ainsi que des infarctus du myocarde (IDM) (-26%, $p < 0,001$). Malgré le nombre important d'essais, une seule étude randomisée existe comparant l'aspirine (75 mg/j) au placebo en prévention secondaire [85]. Les investigateurs rapportent une réduction de 34% du taux d'IDM (OR : 0,738 ; IC95%=0,409-0,910] ; $p = 0,005$), mais aussi une amélioration significative du critère composite « IDM/AVCI/décès CV » (OR : 0,644 ; IC95%=0,496-0,836 ; $p = 0,001$) et non significative des critères AVCI ou mortalité de toutes causes.

La dose optimale d'aspirine n'a jamais fait l'objet d'études spécifiques randomisées à grande échelle. Néanmoins, nous pouvons nous appuyer sur plusieurs études, bien reprises dans une revue de la littérature [86] Les résultats sont en faveur des plus petites doses, puisque la réduction des événements ischémiques est de 19% pour des doses > 500 mg/j, de 26% pour des doses quotidiennes comprises entre 160 et 325 mg, alors qu'elle s'élève à 32% pour des doses plus faibles (75-100 mg/j).

Tableau 7 : Doses d'aspirine (études prospectives randomisées)

| Etude | Type | Critère principal | Comparatif Dose d'aspirine | % survenue du critère principal |
|-------------------|---|-----------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Hoffman 1991. | [87] Suivi d'IDM Randomisée Multicentrique Suivi : 2 ans | Décès/nouvel IDM | 30 mg/j (n=179) | 7,3% |
| | | | 60 mg/j (n=245) | 8,7% |
| | | | 1000 mg/j (n=277) | 11,2% |
| Husted 1989. | [88], IDM phase aiguë Randomisée Suivi : 3 mois | Décès CV/IDM fatal | non Placebo (n=97) | 20,6 |
| | | | 100 mg/j (n=99) | 15,1 |
| | | | 1000 mg/j (n=97) | 23,7 |
| O'Connor 1996. | [89], IDM phase aiguë, avec thrombolyse Randomisée Suivi : intrahospitalier | Décès | 81 mg/j (n=79) | 1,3% |
| | | | 325 mg/j (n=83) | 4,8% |

Tableau 8 : Différentes doses d'aspirine (études rétrospectives)

| Etude | Type | Suivi | Critère principal | Comparatif Dose d'aspirine | % survenue du critère principal |
|----------------------------|-------------------------|--------|-------------------|--|---------------------------------|
| Quinn [90], 2004 (PURSUIT) | IDM avec ou sans sus ST | 6 mois | Décès/ID M/AVC | <150 mg/j (n=6128) >150 mg/j (n=14341) | 6,2% 6,6% |
| Peters [91], 2003 (CURE) | IDM sans sus ST | 9 mois | Décès/ID M/AVC | 75-100 mg/j (n=2695) 100-200 mg/j (n=1525) 200-325 mg/j (n=2071) | 10,5% 9,8% 13,6% (p<0,05) |

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

Clopidogrel

L'étude de l'intérêt du clopidogrel chez le coronarien stable découle d'une extrapolation du bénéfice de celui-ci dans le post-infarctus.

L'étude pivot est l'étude CAPRIE [92]. Cette étude randomisée, de plus de 19 000 patients a comparé le clopidogrel 75 mg/j à l'aspirine 325 mg. Elle s'adressait à des patients à haut risque cardiovasculaire (ATCD d'IDM, d'AVC, ou AOMI avérée). Elle a permis de montrer en prévention secondaire, que l'effet du clopidogrel sur la réduction des événements ischémiques est comparable à celui de l'aspirine, avec même un effet bénéfique significatif sur le critère combiné AVC/IDM/décès CV (5,32%/an sous clopidogrel vs 5,83%/an sous aspirine, p=0,043). Néanmoins dans le sous-groupe des patients coronariens de CAPRIE, l'aspirine reste supérieure au clopidogrel.

La prescription de clopidogrel au long cours en monothérapie (75 mg/j) est recommandée chez le patient coronarien stable, en alternative à l'aspirine.

Association aspirine + clopidogrel

Chaque molécule étant bénéfique sur la réduction des événements ischémiques, les bénéfices à tirer de l'association de ces deux molécules ont été étudiés. L'étude majeure est l'étude CHARISMA [93]. Cette étude prospective, randomisée, en double aveugle, de 15 603 patients, compare l'association aspirine + clopidogrel à l'aspirine seule chez des patients dits à hauts risque cardiovasculaire (prévention primaire et secondaire). Il n'est pas montré de bénéfice au long cours à mener une bithérapie antiplaquettaire dans cette population (réduction non significative sur le critère combiné décès CV/IDM/AVC à 28 mois (6,8% vs 7,3%, p=0,22)). Néanmoins, une analyse en sous-groupe [94] se limitant aux patients les plus à risque avec une coronaropathie avérée, ou une AOMI, ou une atteinte cérébrovasculaire indique un intérêt à la bithérapie antiplaquettaire (6,9% vs 7,9%, RR : 0,88 [IC = 0,77 - 0,998] p=0,046). Lorsque les patients sont encore plus à risque, par exemple avec antécédents d'IDM, ou d'AVC ischémique, ou d'AOMI symptomatique (n=9478), le bénéfice est encore plus important (HR : 0,83 ; IC95%=0,72-0,96 ; p=0,01) [94]. Toutefois, alors qu'il n'est pas constaté de sur risque hémorragique sur la population de l'étude CHARISMA (1,7% vs 1,3%, RR 1,25 ; IC95%=0,97-1,61 ; p=0,09), il existe plus de saignements mineurs chez les patients à plus haut risque (2% vs 1,3% (HR : 1,60 ; IC95%=1,16-2,20 ; p=0,004), alors que les saignements majeurs (hémorragie entraînant le décès, hémorragie cérébrale, choc hémorragique, hémorragie nécessitant transfusion ou geste chirurgical) ne sont pas significativement plus fréquents (1,7% vs 1,5%, HR : 1,12 ; IC95%=0,80-1,53 ; p=0,50).

Il n'est pas montré de bénéfice au long cours à mener une bithérapie antiplaquettaire sauf cas particuliers.

Ticlopidine [95,96]

Son efficacité est certaine, mais ses effets secondaires (nausées, rash cutanés, et aplasie médullaire (chez 2,4% des patients)) expliquent son faible usage en pratique clinique, en l'absence d'allergie au clopidogrel.

Prasugrel, ticagrelor, cangrelor

Il n'y a actuellement aucune donnée dans la littérature concernant ces molécules chez le patient coronarien stable n'ayant pas présenté d'antécédent d'infarctus dans l'année précédente.

Il n'est pas recommandé de prescrire du ticagrelor, prasugrel ou cangrelor au long cours chez le patient coronarien stable.

2.3.1.2. Utilisation des agents antiplaquettaires dans l'année après infarctus du myocarde (avec ou sans sus-décalage du segment ST).

La distinction entre infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage persistant du segment ST n'implique pas de différence concernant la prescription des agents antiplaquettaires. Ces patients seront donc assimilés par la suite. La prise en charge à la phase aiguë, qui est une situation rencontrée en milieu spécialisé ne sera pas traitée.

Aspirine [97]

Si l'aspirine réduit le risque de survenue d'infarctus et de décès chez le coronarien stable, elle présente également un intérêt majeur chez le patient présentant un infarctus du myocarde. A la phase aiguë, administrée par voie veineuse, elle permet une réduction du nombre de décès et d'IDM en cas d'angor instable. Par la suite, elle permet une réduction du taux de décès, d'IDM, d'AVC, comme pour le coronarien stable.

La prescription d'aspirine au long cours (75-160 mg/j) est recommandée chez le patient avec antécédent d'IDM de moins d'un an, dans le cadre d'une bithérapie antiplaquettaire.

Clopidogrel

Il n'existe pas d'essai randomisé comparant le clopidogrel à l'aspirine dans le syndrome coronaire aigu. Le premier essai à comparer l'association aspirine + clopidogrel et l'aspirine seule est l'étude CURE [98] (12 562 patients avec IDM sans sus-décalage du segment ST, aspirine + placebo vs aspirine + clopidogrel, durée de l'association d'un mois).

Les données principales de l'analyse statistique sont résumées dans le tableau ci-dessous, et montre une positivité sur le critère principal (critère composite), avec surtout une efficacité sur la réduction du nombre d'IDM.

Tableau 9 : Résultats étude CURE

| Critère de jugement | Aspirine+clopidogrel | Aspirine+placebo | RR (IC 95%) | P |
|---|----------------------|------------------|------------------|--------|
| Critère principal (Décès CV/IDM/AVC) | 9,3% | 11,4% | 0,8 (0,72-0,90) | <0,001 |
| Décès toutes causes | 5,7% | 6,2% | 0,93 (0,81-1,07) | NS |
| IDM non fatal | 5,2% | 6,7% | 0,77 (0,67-0,89) | <0,001 |
| AVC | 1,2% | 1,4% | 0,86 (0,63-1,18) | NS |

Tableau 10 : Sur-risque hémorragique (étude CURE)

| Critère de jugement | Aspirine+clopidogrel | Aspirine+placebo | RR (IC 95%) | P |
|---|----------------------|------------------|------------------|--------|
| Saignement majeur | 3,7% | 2,7% | 1,37 (1,13-1,67) | <0,001 |
| Saignement nécessitant une transfusion | 2,8% | 2,2% | 1,32 (1,04-1,62) | <0,05 |
| Saignement entraînant le décès | 0,2% | 0,2% | 0,74 (0,34-1,61) | NS |

Une sous-étude de la précédente (PCI-CURE), chez les patients de CURE bénéficiant d'une angioplastie (n=2658), a testé à la fois l'intérêt de la dose de charge de clopidogrel, et l'intérêt de la

poursuite de la bithérapie antiplaquettaire pendant un an. Les principaux résultats sont rapportés ci-dessous, et sont nettement en faveur de l'association prolongée de l'aspirine et du clopidogrel, ainsi que de la dose de charge de clopidogrel avant angioplastie, en cas de d'IDM.

Tableau 11 : Résultats étude PCI-CURE

| | Placebo | Clopidogrel | P | RR |
|--|---------|-------------|------|------------------|
| Décès CV/IDM/revascularisation urgente à 30 jours | 6,4% | 4,5% | 0,01 | 0,65 [0,46-0,92] |
| Décès CV/ IDM lors du suivi | 3,9% | 3,1% | 0,03 | 0,72 [0,53-0,96] |

La prescription de l'association aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel 75 mg/j est recommandée chez le patient avec antécédent d'IDM pendant un an après infarctus.

Ticlopidine

Il existe deux études randomisées ayant comparé la ticlopidine à l'aspirine en monothérapie à la phase aiguë du syndrome coronaire. Il s'agit de l'étude STAMI, et de celle menée par Sadowski. Il n'existe pas d'intérêt à prescrire la ticlopidine plutôt que l'aspirine en monothérapie.

Tableau 12 : Ticlopidine contre aspirine à la phase aiguë d'infarctus

| Etude | Type Population | Drogues comparées | OR, IC 95% |
|----------------------|---|---|---|
| Sadowski [99] | Randomisée, suivi de 3 mois 320 patients, dont 204 IDM et 116 angor de repos | Ticlopidine (n=154) vs aspirine (n=166) | Récurrence angineuse/IDM/décès : 0,67 [0,36-1,24] AVC : aucun cas IDM : 0,6 [0,3-1,18] Décès CV : 1,08 [0,31-3,80] Décès toutes causes : 1,08 [0,31-3,80] |
| Stami [100] | Randomisée 1470 patients avec IDM ST+ | Ticlopidine 250 mg 2/j (n=734) vs aspirine 80 mg2/j (n=736) | IDM/AV/Décès CV : 0,69 [0,38-1,26] AVC : 1,34 [0,3-5,9] IDM : 2,19 [1,01-4,76] Décès CV : 1,20 [0,37-3,94] Décès toutes causes : 1,40 [0,45-4,37] |

Prasugrel [101,102]

C'est une thiéno-pyridine de troisième génération. Son action est comparable à celle du clopidogrel, puisqu'elle bloque de façon irréversible les récepteurs P2Y12. Sa métabolisation hépatique qui ne nécessite qu'une seule étape est plus rapide et constante que celle du clopidogrel. Actuellement, son AMM repose sur l'étude TRITON-TIMI 38 [103], (= 13 608 patients en phase aiguë d'un IDM, avec ou sans sus-décalage du segment ST, nécessitant tous une angioplastie, randomisation entre un bras prasugrel et un bras clopidogrel, tous les patients recevant de l'aspirine). Le prasugrel était administré avec une dose de charge de 60 mg, puis une dose d'entretien de 10 mg/j, et le clopidogrel avec une dose de charge de 300 mg, puis une dose d'entretien de 75 mg/j. A 15 mois, les résultats sont en faveur du prasugrel, puisqu'il entraîne une réduction significative des événements ischémiques. Le taux de thrombose de stent est lui aussi réduit de 52%, quel que soit le type de stent (nu ou actif).

Tableau 13 : Résultats de l'étude Triton : prasugrel vs clopidogrel

| Critère de jugement | % traités | % groupe témoin | RR (IC 95%) | P |
|---|-----------|-----------------|------------------|---------|
| Critère principal (Décès CV/IDM/AVC) | 9,9% | 12,1% | 0,81 [0,7-0,90] | <0,001 |
| Décès toutes causes | 3% | 3,2% | 0,95 [0,78-1,16] | NS |
| IDM non fatal | 7,3% | 9,5% | 0,76 [0,67-0,85] | <0,001 |
| AVC | 1% | 1% | 1,02 [0,71-1,45] | NS |
| Thrombose de stents | 1,1% | 2,4% | 0,48 [0,36-0,64] | p<0,001 |

Il semble que les populations bénéficiant le plus de l'association aspirine + prasugrel soient les diabétiques, et les patients présentant un sus décalage du ST [104,105]. Une limite forte est à apporter à cette étude, car le fait de randomiser les patients après réalisation de la coronarographie,

donc au moment de l'angioplastie est probablement en défaveur du clopidogrel dont le délai d'efficacité est plus long que le prasugrel. De plus, la dose de charge de 300 mg de clopidogrel est en deçà des habitudes pratiques (en général 600 mg). De nombreux essais sont en cours sur le prasugrel, toujours dans le cadre de l'infarctus, les plus attendus étant ACCOAST, TRIGGER-PCI, et TRILOGY ACS.

Le prasugrel est contre-indiqué en cas d'antécédent d'AVC ou d'AIT. Son utilisation chez les patients de plus de 75 ans ou de moins de 60 kg est déconseillée à la posologie habituelle, mais peut être envisagée à posologie réduite. En effet, il a été constaté chez ces patients un sur-risque hémorragique.

En pratique, son association avec l'aspirine est recommandée pendant un an. Les données manquent pour discuter de sa prolongation au-delà, ou sa poursuite en monothérapie, ou encore les sujets âgés... Quoiqu'il en soit, en dehors de la phase aiguë, le prasugrel est une alternative intéressante au clopidogrel en cas d'antécédent de thrombose de stent sous clopidogrel, ou peut être lorsqu'il est avéré par des tests adaptés que l'inhibition plaquettaire n'est pas suffisante sous clopidogrel (études en cours).

La prescription de l'association aspirine (75-160 mg/j) + prasugrel 10 mg/j est recommandée après IDM pendant un an, lorsque le prasugrel a été choisi à la phase aiguë comme inhibiteur du récepteur P2Y12.

Ticagrelor ou cangrelor

Ils font partie d'une nouvelle classe thérapeutique, différente de celle des thiéno-pyridines, conduisant elle aussi au blocage des récepteurs P2Y12, mais sans métabolisme hépatique, et avec une action réversible. Le ticagrelor se présente sous forme orale, alors que la cangrelor se présente lui sous une forme parentérale.

L'étude princeps pour le ticagrelor est l'étude PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) [106]. Elle a concerné 18 624 patients avec IDM, randomisés entre clopidogrel et ticagrelor, en plus de l'aspirine que recevaient tous les patients. L'administration du clopidogrel se faisait avec une dose de charge de 300 ou 600 mg, puis une dose d'entretien de 75 mg, le ticagrelor étant lui administré par une dose de charge de 180 mg suivi d'une dose d'entretien de 90 mg deux fois par jour. A un an, la réduction du nombre d'événements ischémiques est en faveur du ticagrelor comme le résume le tableau ci-dessous.

Tableau 14: Ticagrelor vs. clopidogrel. Etude PLATO

| Critère de jugement | Ticagrelor | Clopidogrel | RR (IC 95%) | P |
|---|------------|-------------|------------------|--------|
| Critère principal (Décès CV/IDM/AVC) | 9,8% | 11,7% | 0,84 (0,77-0,92) | <0,001 |
| Décès toutes causes | 4,5% | 5,9% | 0,78 (0,69-0,89) | p<0,05 |
| IDM non fatal | 5,8% | 6,9% | 0,84 (0,75-0,95) | p<0,05 |
| AVC | 1,5% | 1,3% | 1,18 (0,91-1,52) | NS |
| Thrombose de stents | 2,2% | 2,9% | 0,75(0,59-0,95) | p<0,05 |

Toutefois, les résultats sont à relativiser, car les doses de charge de clopidogrel étaient assez hétérogènes (300 à 600 mg), et la dose d'entretien de 75 mg donnée une fois par jour. L'observance des patients doit donc être importante, la prise étant biquotidienne, car le risque de complications graves en cas d'oubli, notamment de thrombose de stents, pourrait être accru.

Les études portant sur le cangrelor sont les études CHAMPION [107] (Cangrelor vs Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition) PCI, et CHAMPION PLATFORM [108], dont les résultats semblent prometteurs, que nous ne détaillerons pas ici, le cangrelor n'étant pas encore disponible dans notre pratique quotidienne.

L'intérêt de ces molécules réside en partie sur leur caractère réversible, ce qui les rend particulièrement intéressantes pour des patients tritonculaires ou avec une sténose du tronc

coronaire gauche, qui nécessitent une revascularisation urgente, pour lesquels il ne sera pas nécessaire de temporiser en attendant le retour à une activité agrégante.

La prescription de l'association aspirine (75-160 mg/j) + ticagrelor (180 mg/j) est recommandée après IDM pendant un an, lorsque le ticagrelor a été choisi à la phase aiguë comme inhibiteur du récepteur P2Y12.

2.3.1.3. Utilisation des agents antiplaquettaires après angioplastie au ballon

Les données sont très rares dans la littérature concernant l'angioplastie sans pose de stent. En effet, le développement des stents, a considérablement limité l'indication d'angioplastie seule (en pratique, impossibilité d'amener un stent sur une lésion). Le principal risque de l'angioplastie à court terme est l'occlusion de l'artère coronaire traitée, car la dilatation de la plaque athéromateuse entraîne fréquemment une dissection, qui peut persister même après une inflation prolongée. A long terme, le risque est la resténose. L'aspirine a sa place comme pour tout patient coronarien, et sera de toute façon poursuivie au long cours, mais se pose la question de lui ajouter un autre antiplaquettaire. Une étude randomisée ancienne [109,110] (1990) portant sur 376 patients a comparé l'aspirine (n=189) à l'association aspirine+ dipyridamole (n=187) lors d'une angioplastie. Elle montre que l'association des deux n'a aucun effet sur le risque de resténose à 6 mois (38,6% vs 37,7%, NS), mais permet une nette diminution des complications péri et post procédurales précoces à type d'infarctus (6,9% vs 1,6%, p=0,01). Ainsi, il est recommandé de poursuivre une bithérapie antiplaquettaire à court terme. En pratique, actuellement, l'usage veut que l'on associe le clopidogrel à l'aspirine pendant un mois, avec possibilité de stopper le clopidogrel sans arrière-pensée à court terme, si le risque de saignement est important.

La prescription de l'association aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel 75 mg/j pendant un mois est recommandée après angioplastie au ballon hors contexte d'IDM.

2.3.1.4. Utilisation des agents antiplaquettaires après pose de stents

L'angioplastie coronaire avec pose de stent est une thérapeutique incontournable de la coronaropathie actuellement, qui permet de réduire les événements cardiovasculaires lorsqu'elle est réalisée lors du syndrome coronaire aigu, et les symptômes lorsqu'elle est réalisée chez le sujet coronarien stable. Les agents antiplaquettaires jouent un rôle majeur dans la phase péri-procédurale, mais aussi lors du long terme. En effet, ils jouent à la fois sur le risque de thrombose de stents, tout en gardant leur effet préventif sur la survenue d'événements ischémiques, comme pour tout patient athéromateux. Le risque de thrombose de stents est particulièrement important dans le premier mois pour les stents nus, dont la ré-endothélialisation est plus rapide que celle des stents actifs, pour lequel le risque de thrombose persiste durant la première année suivant l'implantation. Si l'aspirine fait l'unanimité, le clopidogrel, la plus utilisée des thiényridines, dont nous avons rappelé précédemment le bénéfice dans l'infarctus du myocarde et la coronaropathie stable souffre de certaines limites, liées à son délai d'action, et à la variabilité de réponse entre les patients. La troisième génération des thiényridines, dont le prasugrel est le chef de file, ou les nouveaux inhibiteurs du récepteur P2Y12 comme le ticagrelor ou le cangrelor assurent une efficacité plus rapide et reproductible. Le prasugrel et le ticagrelor ont montré une supériorité sur le clopidogrel en cas de d'IDM avec une réduction des événements cardiovasculaires, et de la mortalité cardiovasculaire pour le ticagrelor, alors que le cangrelor a montré sa non infériorité sur le clopidogrel en cas de d'IDM traité par angioplastie.

Aspirine

Les données issues de la méta-analyse de l'ATC détaillées en début de chapitre, montrent une réduction du risque de survenue des événements cardiovasculaires, que ce soit les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde, ou les AVC. Il n'existe qu'une seule étude [111] ayant comparé l'aspirine au placebo après stenting. Celle-ci est bien sûr très en faveur de l'aspirine, avec une réduction significative du nombre d'événements cliniques (30% vs 41%), et d'IDM (1,2% vs 5,7%).

Si la légitimité de l'aspirine après pose de stent n'est plus à démontrer, la question résiduelle reste sur la dose optimale à employer. Il n'existe pas de relation linéaire entre la qualité de l'agrégation plaquettaire et l'augmentation des doses d'aspirine, alors que les effets secondaires digestifs sont dose-dépendants. L'étude CURRENT-OASIS 7 [112] (-Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Intervention-), a inclus 25 087 patients avec syndrome coronaire aigu, dont 17 232 revascularisés par angioplastie. Elle a entre autre permis de comparer une faible dose d'aspirine (75 à 100 mg/j), à une forte dose (300 à 325 mg/j). Il n'a pas été constaté de différence sur le critère primaire, un critère composite Décès CV/ IDM/ AVC, ni sur le nombre de thrombose de stents à un mois.

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

Ticlopidine et clopidogrel

L'ajout d'une thiényopyridine à l'aspirine a permis de progresser dans la diminution du taux de thrombose de stents. La ticlopidine en association à l'aspirine après pose de stent a montré une diminution du risque relatif de 75% du nombre de décès cardiovasculaire, d'IDM, ou de nouvelle revascularisation par angioplastie ou pontage coronaire, et une diminution du risque relatif de thrombose de stent de 86%, comparé à l'aspirine seule [113].

Tableau 15 : Intérêt de la ticlopidine après pose de stent

| Etudes | Type | Médicaments comparés | Résultats |
|-----------------------|--|---|--|
| Hall [114] | Etude randomisée, 226 patients après pose de stents nu Suivi à un mois | Aspirine+ticlopidine (n=123) vs aspirine seule (n=103) | Thrombose de stent : 0,8% vs 2,9% p=0,2 Evènements cliniques : 0,8% vs 3,9%, p=0,1 |
| Schomig [113] | Randomisée, après pose de stent nu | Aspirine+ticlopidine (n=257) vs aspirine +anticoagulant | Décès CV/ IDM/ nouvelle ATL/ PAC : 1,6% vs 6,2%. RR 0,25 ; IC 95% 0,06-0,77 Occlusion stent : 0,8% vs 5,4%. RR 0,14 ; IC 95% 0,02-0,62 Décès/ AVC/hémorragie/ événements vasculaires périphériques : 1,2% vs 12,3%. RR 0,09 ; IC 95% 0,02-0,31 |
| Fantastic Study [115] | Randomisée, multicentrique. Après pose de stent nu | Aspirine+ticlopidine (n=249) vs anticoagulation (n=236) | Saignement : 13,5% vs 21%, OR 0,6 ; IC 95% 0,36-0,98, p=0,03 Décès CV/IDM/occlusion stent : 2,4% vs 9,9%, OR 0,23 ; IC 95% 0,05-0,91, p<0,01 |

Néanmoins, les effets secondaires de la ticlopidine, et l'efficacité au moins équivalente du clopidogrel (si ce n'est supérieur au vu des résultats de la méta-analyse ci-dessous) en ont fait le médicament le plus utilisé en association à l'aspirine après pose de stents.

Tableau 66 : Efficacité équivalente du clopidogrel et de la ticlopidine après pose de stent

| Etude | Type | Comparatif | Résultats |
|----------------|--|---|---|
| Taniuchi [116] | Randomisée, après pose de stents nus. Suivi 30 jours | Aspirine + ticlopidine (n=522) vs aspirine + clopidogrel (n=494) | Thrombose de stent: 1,92% vs 2,02%, p=0,9 Evènements cardiaques graves : 4,6% vs 3,85%, p=0,5 |
| Muller [117] | Randomisée, après pose de stent nus, programmée ou en urgence. Suivi de 30 jours | Aspirine (100 mg) + ticlopidine (500 mg) (n=345) vs aspirine 100 mg + clopidogrel 75 mg | Décès CV/revascularisation lésion cible/IDM/occlusion stent: 1,7% vs 3,1%, p=0,24 |
| Bhatt [118] | Méta-analyse, 10 études, 13955 patients | Ticlopidine vs clopidogrel | MACE: 4,04% vs. 2,01%, OR 0,72 ; IC 95% 0,59-0,89, p=0,002 Mortalité: 1,09% vs -0,48%, OR 0,55 ; IC 95% 0,37-0,82, p=0,003 |

Le premier essai à démontrer l'efficacité du clopidogrel après pose de stent dans l'angor stable a été CREDO [119,120] (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation). Il concerne des

patients stables bénéficiant d'une angioplastie, recevant du clopidogrel en prétraitement (dose de charge de 300 mg), suivi d'aspirine. L'efficacité de l'association dans l'angioplastie après IDM sans sus-décalage du segment ST, a été établie dans CURE [121] (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events). En effet, pour les patients de CURE bénéficiant d'une angioplastie (20% de l'effectif total), dans le groupe clopidogrel, il est constaté une diminution de 30% du risque relatif de survenue de décès cardiovasculaires, d'IDM, ou de revascularisation en urgence de la lésion cible à 28 jours, alors que la diminution du RR de survenue de décès CV ou d'IDM à un an est de 31% [122].

Dans l'IDM avec sus-décalage du ST, l'efficacité de la bithérapie antiplaquettaire (aspirine+clopidogrel) a été montré à la fois dans COMMIT-CCS2 [123] (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study), et dans CLARITY-TIMI 38 [124] (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction). L'étude CLARITY a l'avantage d'avoir eu une analyse pré spécifiée de 1863 patients, évaluant l'impact de la dose de charge en prétraitement contre une dose faite au moment de l'angioplastie, avec un net bénéfice pour la première option, puisque le critère composite décès CV/IDM/AVC à 30 jours est diminué avec un RR de 41%. La grande faiblesse de cette étude est l'arrêt du suivi au 30^{ème} jour.

Tableau 77 : Effet de la bithérapie antiplaquettaire dans l'IDM

| Etude | Type | Comparé | Résultats |
|----------------|--|---|---|
| COMMIT | Randomisée, multicentrique, 45852 patients avec IDM ST+, suivi de 28 jours | Clopidogrel (75 mg) + aspirine (161 mg) vs aspirine + placebo. Pas de dose de charge de clopidogrel | Décès/reIDM/AVC : 9,2% vs 10,1%, p=0,002 Décès toutes causes : 7,5% vs 8,1%, p=0,03 |
| CLARITY | Randomisée, multicentrique, 3491 ST+ fibrinolytés | Clopidogrel (300 mg puis 75 mg) (n=1752) + aspirine vs aspirine (n=1739) | TIMIO 0 ou 1/Décès/reIDM: 15% vs 21,7%, OR 0,36 ; IC 95% 0,24-0,47, p<0,001. A 30 jours, Décès CV/IDM/revascularisation en urgence : 11,6% vs 14,1%, p=0,03. |

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

Prasugrel

Concernant le prasugrel, nous disposons des données de TRITON-TIMI38 : parmi les 12 844 patients bénéficiant d'une angioplastie dans cette étude, le prasugrel est associé à une réduction significative du taux d'événements ischémiques par rapport au clopidogrel, quel que soit le type de stent [125].

Les stents actifs

Les stents actifs ont diminué le nombre de resténose et la nécessité de nouvelle angioplastie de la lésion coupable en diminuant l'hyperplasie intimale. Leur principal risque est celui de thrombose, accru par rapport aux stents nus, au-delà de la fin de la première année suivant l'implantation [126]. La plupart des études ont quantifié et étudié le risque de thrombose dans la première année suivant l'implantation [127,128,129]. C'est pourquoi, il est préconisé de prescrire la bithérapie antiplaquettaire pendant une durée d'au moins 12 mois pour l'ACC/AHA, et de 6 à 12 mois pour l'ESC, en dehors du post infarctus (9 à 12 mois). L'arrêt de la bithérapie antiplaquettaire dans les 6 premiers mois est un facteur prédictif indépendant de thrombose de stents, mais finalement, il existe peu de données passés les 6 premiers mois.

Ainsi, dans un registre observationnel [130] portant sur 500 patients ayant bénéficié de la pose d'un stent actif, lorsque le clopidogrel est arrêté dans le premier mois (13,8% des patients), le nombre de décès dans l'année est nettement augmenté (13,6% vs 0,7%, HR 9 ; IC95%=1,3-60,6). Il en est de même sur le nombre de réhospitalisations (23% vs 14% ; HR : 1,5 ; IC95%=0,78-3).

La méta-analyse de Moreno [131], (10 essais randomisés) montre que le taux de thrombose de stents actifs lors de la première année n'est pas significativement plus important qu'avec les stents nus (environ 0,6%), lorsque la bithérapie antiplaquettaire est bien conduite. Le facteur le plus lié à la

thrombose de stent étant l'absence de la double anti-agrégation. Néanmoins, le taux de thrombose de stents après les 6 premiers mois, est extrêmement faible, ce qui pose la question de la poursuite de la bithérapie antiplaquettaire au-delà de ce délai. Ainsi, l'étude d'Airoldi [132] confirme l'importance du clopidogrel dans les 6 premiers mois, puisqu'il ressort en analyse multivariée comme le facteur de risque le plus fort de thrombose de stent (HR : 13,74 ; IC95%= 4,04-46,68 ; p<0,001), mais pas après 6 mois (HR : 0,94 ; IC95%=0,3-2,98 ; p=0,92). A contrario, un autre registre observationnel [133], englobant environ 5 000 patients stentés, dont 1 501 avec stents actifs, confirme certes l'intérêt du clopidogrel dans les 6 premiers mois, avec moins de décès (2% vs 5,3%, p=0,03) mais aussi au-delà, avec moins de décès (p=0,004), à un an notamment.

Plusieurs études randomisées sont actuellement en cours. Elles comparent une durée courte (6 ou 9 mois de double anti-agrégation) à une durée prolongée après pose de stents actifs (exemple : ISAR-SAFE) [134].

A ce jour, passée l'année de double anti-agrégation, il n'existe pas de données en faveur d'une poursuite de celle-ci. C'est ce que soutient la première étude sur ce sujet [135], avec 2701 patients ayant bénéficié de l'implantation d'un stent actif, indemnes d'événements cliniques à un an au cours duquel ils recevaient la double anti-agrégation. Le suivi est de 19 mois en moyenne. Il n'y a pas de différence significative sur le critère primaire de jugement « décès CV/IDM » (1,8% avec le clopidogrel, 1,2% sans clopidogrel (HR : 1,65 ; IC95%=0,8-3,36 ; p=0,17)). Le risque de survenue d'un IDM, d'un AVC, d'une thrombose de stent, d'une nouvelle revascularisation de la lésion cible, ou des décès toutes causes ne diffèrent pas non plus. Il existe même une augmentation statistiquement significative sur le critère combiné IDM/décès toute cause/ AVC (HR : 1,73 ; IC95%=0,99-3 ; p=0,051) ou encore sur le critère IDM/décès CV/AVC (HR : 1,84 ; IC95%= 0,99-3,45 ; p=0,06).

Il existe une très grande étude randomisée multicentrique [136] en cours sur l'intérêt de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant 30 mois vs 12 mois après pose de stents actifs (nombre de patients visés environ 15 000), qui permettra d'apporter des éléments de réponse à cette question.

Dans les cas extrêmes nécessitant un arrêt obligatoire des agents antiplaquetitaires (saignement...), la durée minimale de poursuite de la bithérapie antiplaquettaire est de 6 semaines.

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

2.3.1.5. Utilisation des antiplaquetitaires après pontage aorto-coronaire

La prescription d'agents antiplaquetitaires est systématique après pontage coronaire. Elle repose sur deux fondements thérapeutiques :

- d'une part la nécessité de prévenir une récurrence d'événements ischémiques, chez ces patients par définition athéromateux et devant bénéficier d'une prévention secondaire
- mais aussi de prévenir la complication majeure qui est l'occlusion du pontage coronaire.

Cette complication concerne à la fois les pontages artériels et veineux, même si ceux-là sont plus souvent concernés. Ce risque dépend de la qualité de l'anastomose et du greffon, de l'état thrombogène du patient et donc plus globalement de sa fonction plaquettaire. Les agents antiplaquetitaires devront être prescrits à bon escient, la période post-opératoire immédiate étant à risque de complications hémorragiques.

Il est acquis que l'aspirine doit être prescrite de façon systématique en dehors des contre-indications habituelles, quelle que soit l'indication de la revascularisation. Les niveaux de recommandations des différentes sociétés savantes sont élevés. L'ACCP a actualisé ses recommandations en 2008 [137] : elle recommande la prescription systématique d'aspirine avec un grade IA. Les doses quotidiennes préconisées sont de l'ordre de 100 mg/j (75 à 160 mg/j). En cas d'allergie à l'aspirine, le clopidogrel peut être prescrit. En cas d'IDM avec ou sans sus-décalage du segment ST, l'association aspirine + clopidogrel est recommandée pendant 9 à 12 mois, afin d'agir sur le nombre de MACE, même si nous ne disposons pas de réelles études randomisées en double-aveugle, affirmant l'intérêt de la bithérapie antiplaquettaire après pontage coronaire. Celle-ci est reconnue par extrapolation de l'attitude retenue pour le traitement des patients traités médicalement ou par angioplastie. Il n'existe pas d'essai

randomisé comparant l'effet à long terme du clopidogrel versus clopidogrel + aspirine versus aspirine seule sur la perméabilité des pontages coronaires.

Pontages veineux.

Aspirine

L'aspirine permet une diminution significative, de l'ordre de 50% à un an, du taux de thrombose de pontages veineux contre placebo ou traitement médical conventionnel. Au-delà de la première année, les résultats sont beaucoup plus contestés quant au rôle des agents antiplaquettaires sur le maintien de la perméabilité des pontages. Goldman [138] en 1994, lors d'une étude de suivi portant sur 455 patients, montre une superposition des deux groupes sur ce critère, passée la première année.

Les doses recommandées se situent entre 75 et 325 mg/j (méta-analyse reprenant les études sur 30 ans) [139], sans bénéfice pour des doses plus importantes (500 mg à 1 500 mg/j) qui augmentent le nombre de complications hémorragiques (OR : 44% vs 50%, p=ns).

Clopidogrel

Tableau 88 : Clopidogrel vs aspirine en prévention de la thrombose en cas de pontage veineux

| Etude | Type | Population | Indication | Comparaison | Résultats |
|-------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------------|--|
| CAPRIE, sous-groupe [140] | Randomisée, suivi 19 mois | 1480 patients avec ATCD de pontage | Patients à haut risque (AVC récent), ou IDM (<35 jours), ou AOMI symptomatique | clopidogrel (n=775) vs aspirine seule | <u>MACCE</u> : 5,8% par an vs 9,1%, CI 0,14-0,53, p=0,004. <u>Hémorragies</u> : 1,4% vs 2%, IC -0,56-0,67, p=0,4) |

Aspirine + clopidogrel

Deux situations sont à distinguer, selon les symptômes ayant motivé la revascularisation chirurgicale.

En cas d'IDM, les données concernant les patients pontés sont limitées, et extrapolées des études CURE et CREDO. Il existe un net intérêt à associer l'aspirine et le clopidogrel, chez ces patients, qui doivent être considérés comme ceux ayant été traités par angioplastie. Les sociétés savantes ont donc émis un haut niveau de preuve pour cette situation (*grade IA des dernières recommandations de l'ACC/ AHA* [141]).

Tableau 99 : Clopidogrel + aspirine en prévention de la thrombose en cas de pontage veineux et IDM

| Etude | Type | Population | Indication | Comparaison | Résultats |
|-----------------------------------|------------------------------|---|--------------------------|---|--|
| Sous-groupe CURE [142] | Randomisée, suivi de 9 mois | 2072 patients (=16% de l'effectif CURE) | IDM avec ou sans sus ST. | Aspirine+clopidogrel (n=1011) vs aspirine seule | <u>MACCE</u> : 14,5% vs 16,2%, RR 0,89, CI 0,71-1,11, p=? <u>Hémorragies</u> : 9,6% vs 7,5%, IC 0,96-1,69, p=0,095) |
| Sous-groupe CREDO [143] | Randomisée, suivi de 12 mois | 83 | Angor instable | Aspirine+ clopidogrel vs aspirine seule | <u>Décès/IDM/AVC</u> : 12,2% vs 14,3%, p=0,8 |

En cas de maladie coronaire stable, il n'est pas trouvé de bénéfice à la bithérapie antiplaquettaire dans le sous-groupe de l'étude CHARISMA.

Tableau 20 : Clopidogrel + aspirine en prévention de la thrombose en cas de pontage veineux chez le malade coronaire stable

| | Type étude | Nombre | Indication | Comparaison | Résultats |
|-----------------|------------------------------|--------|---|--|---|
| CHARISMA | Randomisée, suivi de 28 mois | 3079 | Coronaropathie avérée, ou facteurs de risques multiples | aspirine+ clopidogrel (n=1525) vs aspirine | <u>AVC/IDM/décès</u> : 9,9% vs 8,5%, CV : HR=1,047, p=0,7 |

Néanmoins, dans le cas d'une revascularisation chirurgicale répondant à une indication autre qu'un syndrome coronaire aigu ou un angor instable, et en cas de greffons veineux, il peut tout de même

exister un intérêt à proposer une bithérapie antiplaquettaire chez les patients à plus haut risque cardiovasculaire dans la phase précoce post-opératoire, afin d'optimiser le taux de perméabilité des ponts veineux. En effet, un essai randomisé monocentrique [144] montre que l'association aspirine + clopidogrel apparaît être un facteur prédictif indépendant de la perméabilité à 3 mois des pontages veineux après analyse multivariée (91% vs 85,7% sous aspirine 100 mg/j seule, $p=0,043$). Les résultats de cette étude sont en contradiction avec ceux de l'étude CASCADE, lors de laquelle l'hyperplasie intimale n'a pas été réduite par la bithérapie.

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

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

La prescription de clopidogrel 75 mg/j au long cours en monothérapie est recommandée après pontage coronaire en cas d'infarctus, en alternative à l'aspirine.

Ticlopidine

Deux essais randomisés [145,146] montrent son efficacité sur la perméabilité des pontages. Néanmoins, compte tenu de ses effets secondaires, il n'est pas recommandé de l'utiliser.

Prasugrel

Les analyses en sous-groupes de l'étude TRITON TIMI 38 (patients avec IDM ST+ revascularisés par pontage coronaire ($n=137$)), montrent une élévation du risque absolu de saignements de 15% (13,4% vs 3,2%, RR : 4,74 ; IC95%=1,90-11,81). C'est la raison pour laquelle les patients candidats à une revascularisation chirurgicale reçoivent préférentiellement du clopidogrel.

Ticagrelor

Il n'a pas été constaté de sur-risque hémorragique chez les patients traités par ticagrelor après chirurgie, probablement en raison du caractère réversible de l'anti-agrégation et la demi-vie courte du ticagrelor (5,3% vs 5,8%, RR : 0,94 ; IC95%= 0,82-1,07).

Pontages coronaires artériels

Il n'existe pas d'études portant uniquement sur des patients ayant bénéficié d'une revascularisation dite « tout artérielle ». Seuls des sous-groupes d'études sont disponibles. Plusieurs études randomisées [147,148,149] n'ont pas montré d'impact sur la perméabilité des pontages artériels à long terme, mais néanmoins, la prescription d'aspirine reste une recommandation de haut grade dans le but de réduire le taux de MACCE, et non d'améliorer la perméabilité des pontages à long terme.

Les données chez les diabétiques (cf. page 16) suggèrent que pour atteindre l'effet anti-agrégant plaquettaire souhaité, des doses plus fortes d'aspirine ou un traitement combinant l'aspirine à une plus forte dose de clopidogrel sont nécessaires chez les coronariens diabétiques que chez les coronariens non diabétiques. Cependant le bénéfice de cette démarche en termes de réduction des complications cardiovasculaires reste à établir.

2.3.2. Troncs Supra Aortiques et artères intracrâniennes

2.3.2.1. Traitement médical

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent une pathologie fréquente qui affecte annuellement 15 millions de personnes dans le monde dont 140 000 en France. Les AVC constituent la première cause de handicap adulte, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité dans les pays industrialisés. Les lourdes conséquences des affections cérébro-vasculaires combinées à une augmentation attendue de leur prévalence liée au vieillissement de la population font de la prise en charge des AVC un enjeu majeur de santé publique et justifient d'optimiser les stratégies de prévention primaire et secondaire. Plus de 80 % des AVC sont ischémiques, représentés par les infarctus cérébraux (IC) et les accidents ischémiques transitoires (AIT). Les AIT doivent relever de la même prise en charge que les IC car les études prospectives ont démontré un

risque d'IC de l'ordre de 15 à 20 % dans les 90 jours suivants avec un risque majeur au cours des deux premières semaines.

Si la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire constitue un élément important de la prévention des IC, la prévention secondaire repose notablement sur l'utilisation de médicaments antithrombotiques. Ces médicaments doivent être adaptées à l'étiologie de l'IC qui est caractérisée par sa diversité; ainsi 30% sont d'origine athérombotique, 20 % cardioembolique, 25% lacunaire et 25% d'origine rare, indéterminée ou cryptogénique. Si les IC secondaires à une pathologie cardio-embolique relèvent essentiellement d'un traitement anticoagulant l'ensemble des autres mécanismes justifie le plus souvent la mise en place d'un traitement antiplaquettaire. Le 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, notamment coronaire.

Phase aiguë de l'infarctus cérébral

Le traitement de référence de la phase aiguë de l'infarctus cérébral (IC) est représenté par la thrombolyse avec le rtpA [150].

En raison de délais d'administration très courts (moins de 4h30), seuls 2 à 5% des patients peuvent bénéficier de cette prise en charge thérapeutique. En dehors de cette fenêtre temporelle étroite, lorsque le rtpA ne peut être utilisé, plusieurs études ont souligné l'intérêt des agents antiplaquettaires, et plus particulièrement de l'aspirine, au cours de la phase aiguë post-AVC. En effet plusieurs études, pour certaines randomisées, menées en ouvert, incluant plus de 41 291 patient au total, ont indiqué une réduction de 23% du risque de récurrence d'infarctus cérébral (3.1% vs 2.4 % ; OR : 0.77 ; IC95%=0.69-0.87) et la très bonne tolérance de l'aspirine (250 à 500mg) [151-152-153] administrée dans les 48 premières heures suivant l'ischémie cérébrale.

L'administration d'aspirine à la phase aiguë d'un AVC est associée à un risque plus élevé de survenue d'hémorragies intracérébrales symptomatiques évalué à 2/1000 patients traités. Toutefois ce chiffre est largement contrebalancé par la prévention de 7 récurrences d'IC et d'1 embolie pulmonaire pour 1000 patients traités. Ainsi en valeur absolue, 13 patients de plus seront vivants et sans dépendance à la fin du suivi pour 1000 patients traités par aspirine pour un IC dans les 48 heures suivant le début des symptômes (OR : 1.06 ; IC95%=1.01-1.11).

De nombreuses études de prévention secondaire ont évalué le bénéfice des différents agents antiplaquettaires (aspirine, dipyridamole, clopidogrel, triflusal, cilostazol...) dans les suites d'un IC. Néanmoins il ne peut être défini s'il existe une différence entre ces molécules au cours des 24 heures post-AVC car la plupart d'entre elles ont inclus des patients 1 à 6 mois après l'IC. L'étude FASTER a évalué le bénéfice de la combinaison aspirine + clopidogrel dans les 7 jours post-IC. Il s'agit d'une étude qui a inclus 392 patients randomisés aspirine ou aspirine + clopidogrel dans les 24 h suivant un AIT ou un IC mineur avec un NIHSS inférieur à 3 [154]. Cette étude n'a pu être menée à terme en raison d'un recrutement trop lent et ses conclusions ne sont pas significatives. Une diminution du risque absolu d'IC de 3,8 % était observée dans le groupe aspirine + clopidogrel mais cette combinaison était associée à une augmentation du risque absolu d'HIC symptomatiques de 3%. De même l'étude EARLY a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association aspirine + dipyridamole par rapport à l'aspirine seule dans les 24 h suivant un IC comparativement à une introduction plus tardive, après J7, indépendamment de leur NIHSS initial. Il s'agit d'une étude randomisée en ouvert menée chez 548 patients (278 dans le groupe précoce et 240 dans le groupe tardif). Aucune différence statistiquement significative en termes de pronostic, récurrence et tolérance n'a été identifiée entre les deux groupes. Une méta-analyse de ces deux études indique un bénéfice potentiel d'une association d'agents antiplaquettaires à la phase initiale de l'infarctus cérébral [155]. Les données actuelles restent toutefois insuffisantes pour établir une recommandation d'utilisation d'une bithérapie antiplaquettaire à la phase initiale d'un infarctus cérébral. Des études complémentaires sont actuellement en cours de réalisation pour préciser la place de la bithérapie antiplaquettaire précoce post-IC [156].

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)

De très nombreuses études randomisées en double aveugle, contre placebo ou comparatives entre différents agents antiplaquettaires, ont mis en évidence le bénéfice des agents antiplaquettaires dans la prévention secondaire des IC d'origine non cardio-embolique [157,156,158,159,160]. Des différences méthodologiques notables caractérisent ces études, certaines étant menées en ouvert, d'autres en double-aveugle. Ces études ont inclus des patients présentant des IC liés à l'athérosclérose, une maladie des petites artères ou de cause indéterminée ou cryptogénique, selon la classification TOAST. Ainsi les résultats ne concernent pas des sous-groupes spécifiques de patients.

- *Traitement en monothérapie*

Aspirine

Des méta-analyses indiquent que l'aspirine en prévention secondaire réduit d'environ 15% le risque relatif de survenue de tout AVC (HIC ou IC) et de 13 % celui de récurrence d'événement vasculaire majeur par rapport au placebo [161,162]. La réduction de ce risque est indépendante de la dose prescrite (50 à 1 300 mg/j) [163,164,165]. Il faut souligner que les données sont peu nombreuses pour une dose inférieure à 75 mg et qu'une dose supérieure à 350 mg/j est associée à une augmentation de la fréquence des effets hémorragies digestives [166,167].

Ainsi l'AHA et l'ESO recommandent aujourd'hui l'utilisation de posologies d'aspirine de 75 à 325 mg dans la prévention secondaire des infarctus non cardio-emboliques, dont ceux liés à une athérosclérose des troncs supra-aortiques.

Ticlopidine [164]

L'étude canadienne CATS compare la ticlopidine 250mg*2/j au placebo dans la prévention des IC, IDM et mort vasculaire chez 1 053 patients après un IC. Après un suivi de 2 ans, le risque de survenue d'événement est diminué dans le groupe traité par ticlopidine (11.3% comparé à 14.8%; (RRR : 23% ; IC95%=1-41%). L'étude TASS compare l'efficacité de la ticlopidine 250mg*2/j à celle de l'aspirine 650 mg*2/j chez 3069 patients ayant eu un IC mineur ou AIT récent. Après 3 ans de suivi, le taux d'IC et de mort vasculaire est inférieur dans le groupe de patients traité par ticlopidine (17% vs 19%; RRR= 12% ; IC95%=2-26% ; p=0,048). A l'inverse aucune différence entre ces deux molécules n'est observée dans l'étude AAASSP. Ses effets indésirables, notamment hématologiques, conduisent à une utilisation limitée de la ticlopidine.

Clopidogrel

Le clopidogrel a été comparé à l'aspirine dans l'étude CAPRIE qui a inclus plus de 19 000 patients avec un IC, un IDM ou une AOMI. Il s'agit d'une étude randomisée multicentrique en double aveugle. Le taux annuel d'IC, IDM ou mort vasculaire était de 5,32 % dans le groupe clopidogrel et 5,83 % dans le groupe aspirine (RRR : 8,7% ; IC95%=0,3-16,5% ; p=0,043) (RR : 0,91; IC95%=0,84-0,97). Dans l'évaluation du sous-groupe de patients ayant eu un IC, l'effet du clopidogrel est plus faible et non significatif (7,15 % vs 7,71 % ; RRR : 7.3% ; IC95%=6 -19% ; p=0.26).

Des études en sous-groupes indiquent que le clopidogrel pourrait être plus efficace que l'aspirine chez les patients à haut risque : antécédent d'IC, de coronaropathie, d'AOMI ou présentant un diabète [168]. Le manque de puissance de ces analyses en sous-groupes ne permet toutefois pas d'établir de recommandation formelle quant à l'utilisation du clopidogrel dans cette population.

Dipyridamole

Peu d'études ont évalué l'intérêt du dipyridamole en prévention secondaire. Il semble que le dipyridamole réduise le risque de récurrence d'IC de manière similaire à l'aspirine [169].

Cilostazol

L'étude CSPS2 est une étude de non infériorité dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du cilostazol par rapport à l'aspirine chez des patients victimes d'un IC d'origine non cardio-embolique survenu dans les 26 semaines précédentes. Il s'agit d'une étude randomisée en double-aveugle comparant 100 mg deux fois par jour de cilostazol et 81mg/j d'aspirine. Le critère de jugement principal est la survenue d'un AVC (IC, HIC, HSA). Le seuil de non infériorité est défini à 1,33. Au total, 2 757 patients ont été randomisés (1 379 vs 1378 (aspirine)). Un AVC est observé chez 2,76% des patients du groupe cilostazol et 3,71% dans le groupe aspirine (HR : 0,743 ; IC95%=0,564-0,981 ; p=0,0357). La survenue d'événements hémorragiques cérébraux est plus faible dans le groupe cilostazol (0,77%) versus 1,78% dans le groupe aspirine (HR : 0,458 ; IC95%= 0,296-0,711 ; p=0,0004), mais les autres manifestations indésirables (diarrhées, palpitations, ...) sont plus fréquentes dans le groupe cilostazol [170,171].

En conclusion cette étude montre la non-infériorité du cilostazol par rapport à l'aspirine et suggère une efficacité supérieure ainsi qu'une meilleure tolérance. Par ailleurs, l'association de cilostazol à l'aspirine n'a pas montré de bénéfice [172].

Triflusal

Quatre études ont évalué le bénéfice du triflusal dans la prévention secondaire des événements vasculaires post-AVC (2 944 patients suivi pendant 6 à 47 mois) [173]. L'étude la plus importante est l'étude TACIP. Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée en double-aveugle, comparant le triflusal 600 mg/j et l'aspirine 325 mg/j chez 2 113 patients (1 058 triflusal et 1 055 aspirine) dans les suites d'un infarctus cérébral. La durée moyenne de suivi est de 30.1 mois. La fréquence de survenue du critère combiné (IC, IDM, mort vasculaire) est de 13.1% pour le triflusal et 12.4% pour l'aspirine. Par ailleurs une plus grande fréquence des HIC sous aspirine est observée (HR : 0.48 ; IC95%= 0.28 - 0.82). Ces données ont été confirmées par Costa [174] qui a identifié une réduction de la fréquence de survenue des complications hémorragiques mineures (OR : 1.60 ; IC95%=1.31-1.95) et majeures (OR : 2.34 ; IC95%=1.58-3.46) sous triflusal par rapport à l'aspirine. Ils suggèrent une efficacité équivalente de l'aspirine et du triflusal en prévention secondaire des événements vasculaires ischémiques dans les suites d'un IC ainsi qu'une meilleure tolérance du triflusal [175,176].

- Apport des associations d'agents antiplaquettaires

Aspirine + dipyridamole

L'étude ESPS-1 randomisée contre placebo menée sur 2500 patients a identifié une réduction du risque relatif de récurrence d'infarctus cérébral ou de mort vasculaire de 33% dans le groupe aspirine/dipyridamole comparativement au groupe placebo (16% vs 25% ; p=0.001). L'étude ESPS-2 [177], incluant 6 602 patients confirme ces résultats préliminaires en identifiant une réduction du risque relatif d'infarctus cérébral de 37% par rapport au placebo et 23% par rapport à l'aspirine. L'étude ESPRIT randomisée prospective en ouvert comparant l'aspirine et la combinaison aspirine/dipyridamole avait comme critère d'évaluation principal un critère combiné : absence d'IC, d'IDM, de mort vasculaire et de saignement majeur. Après un suivi de 3.5 ans, ce critère a été atteint pour 13 % des patients dans le groupe aspirine/dipyridamole et 13 % dans le groupe aspirine (HR : 0,80 ; IC95%=0,66-0,98 ; ARR : 1.0%/an ; IC95%= 0,1-1,8) [178].

Une méta-analyse récente tenant compte de 7 études incluant 11 459 patients souligne l'intérêt potentiel du dipyridamole en association avec l'aspirine dans la prévention secondaire des IC par rapport au placebo et à l'aspirine (RRR de 39% et 22 %, respectivement) [179]. De plus l'association aspirine (38 à 300 mg/j) et dipyridamole (200 mg ER 2/j) réduirait le risque d'événement vasculaire (IC, IDM, mort vasculaire) par rapport à l'aspirine seule (RR : 0.82 ; IC95%=0.74-0.91). Ces études indiquent par ailleurs que l'association aspirine-dipyridamole augmente le risque de céphalées et de troubles digestifs.

Par ailleurs des comparaisons indirectes suggèrent une supériorité de l'association aspirine-dipyridamole par rapport au clopidogrel dans la prévention des récurrences d'IC [180].

L'efficacité de l'association aspirine-dipyridamole a été comparée à celle du clopidogrel dans l'étude PROFESS [181]. Cette étude randomisée de non infériorité réalisée en double-aveugle a été menée chez 20 332 patients en post-IC, avec une période de suivi de 2,5 ans. Le critère de jugement

principal était le risque de récurrence d'AVC et le critère secondaire était un score composite comprenant IC + IDM et mort vasculaire toute cause. Une récurrence d'IC est observée chez 9 % des patients traités par l'association et 8.8 % dans le groupe clopidogrel (HR : 1.01 ; IC95%=0.92-1.11). Cette étude ne permet pas de montrer la non infériorité de l'association en dehors de la marge supérieure de 1.075 définie préalablement. De plus, il est noté dans le groupe aspirine-dipyridamole une plus grande fréquence d'arrêt de traitement pour effet indésirable (16,4% vs 10,6%) et de complications hémorragiques (4,1% vs 3,6 %) (HR : 1,15 ; IC95%=1,00-1,32), notamment significative pour les HIC (HR : 1,42 ; IC95%=1,11-1,83). Malgré ces données, le bénéfice net tenant compte de la survenue d'IC et d'HIC s'est montré similaire dans les deux groupes étudiés : 11,7% et 11,4% avec HR : 1,03 ; IC95%=0,95-1,11).

Aspirine + clopidogrel

L'étude CHARISMA a évalué le bénéfice d'une association aspirine/clopidogrel par rapport à l'aspirine seule en prévention primaire et secondaire chez des patients avec un haut risque vasculaire [93]. Parmi les 15603 patients inclus dans cette étude le taux d'infarctus cérébral dans les deux groupes ne fut pas statistiquement différent (p=0,12). Cette étude ne montre donc pas le bénéfice de cette association pour l'ensemble de la population étudiée. Dans le sous-groupe de 9 478 patients ayant un antécédent d'IDM, d'IC ou d'AOMI symptomatique, une réduction significative du taux d'événements vasculaires (IDM, IC, mort vasculaire) est notée (7,3% versus 8,8% (HR : 0,83 ; IC95%=0,72-0,96 ; p=0,01). Dans cette sous-analyse, le taux de complications hémorragiques modérées est augmenté chez les patients traités par l'association (2,0% versus 1,3% (HR : 1,60 ; IC95%=1,16-2,20 ; p=0,004). alors que le taux de complications hémorragiques sévères n'est pas statistiquement différent (1,7% versus 1,5% (HR : 1,12 ; IC95%=0,81-1,53 ; p=0,50) [182].

Ces données soulignent l'intérêt potentiel de cette association thérapeutique chez les patients à haut risque vasculaire ayant déjà été symptomatiques dans un territoire artériel. Néanmoins des études complémentaires sont nécessaires pour identifier les patients à haut risque, pour lesquels le bénéfice en termes de prévention d'événement ischémique est supérieur au risque hémorragique lié à cette association thérapeutique.

Dans l'étude MATCH, le bénéfice de l'adjonction d'aspirine au clopidogrel a été évalué chez 7599 patients victimes d'un AIT ou IC. Il s'agit d'une étude randomisée multicentrique avec un suivi de 3.5 ans. Un critère d'évaluation composite (IC, IDM, mort vasculaire et réhospitalisation pour tout événement ischémique périphérique) est utilisé. Aucun bénéfice de l'association n'est observé sur le critère primaire et une augmentation du risque d'hémorragie majeure est identifiée avec une augmentation absolue de 1,3% du risque d'hémorragie engageant le pronostic vital [183].

Ainsi les études MATCH et CHARISMA indiquent l'absence de bénéfice et l'augmentation de risque d'hémorragies cérébrales de l'association aspirine-clopidogrel en prévention secondaire d'infarctus cérébral non cardio-embolique. Des études complémentaires sont nécessaires pour identifier des sous-groupes de patients pour lesquels un bénéfice clinique pourrait être supérieur au risque hémorragique encouru.

Dans le cas où cette association serait nécessaire (angor instable, stenting récent), elle devrait être maintenue pour une période maximum de 9 à 12 mois après l'événement, car le risque de complications hémorragiques augmente avec la durée d'exposition aux deux médicaments.

L'ensemble de ces études souligne le bénéfice des agents antiplaquettaires dans la prévention secondaire des infarctus cérébraux. Ainsi, l'ESO et l'AHA recommandent la prescription d'un antiplaquettaire en monothérapie chez les patients ayant présenté un IC et ne présentant pas d'indication à un traitement anticoagulant.

Trois agents antiplaquettaires (l'aspirine, le clopidogrel et l'association aspirine/dipyridamole) sont actuellement recommandés dans la prévention secondaire des récurrences d'événements cérébro-vasculaires ischémiques chez les patients ayant présenté un AIT ou un infarctus cérébral :

- aspirine (50 à 325 mg/j)
- combinaison aspirine 25 mg/ dipyridamole 200 mg LP deux fois par jour
- clopidogrel 75 mg/j

Bien que des différences importantes existent entre les agents antiplaquettaires, aucune recommandation particulière n'est établie concernant un sous-groupe de patient donné. Selon l'ESO, une association aspirine/dipyridamole ou du clopidogrel seul devrait être proposée, quand cela est possible. De manière alternative, l'aspirine seule et le triflusal peuvent être proposés.

La sélection du traitement antiplaquettaire devrait être individualisée sur la base des facteurs de risque des patients, du coût, de la tolérance et des autres caractéristiques cliniques (facteurs génétiques, risque hémorragique et interactions médicamenteuses).

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

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 d'un infarctus cérébral est indéterminée à ce jour.

La survenue d'une récurrence d'événement cérébro-vasculaire sous agents antiplaquettaires justifie une réévaluation du mécanisme physiopathologique responsable de l'IC [184].

Aucune des études cliniques actuelles n'indique le bénéfice d'un changement de traitement antiplaquettaire après récurrence survenue sous un traitement antiplaquettaire bien conduit.

2.3.2.2. Pontage ou endartériectomie

Endartériectomie carotidienne

Le bénéfice d'une prise en charge précoce par endarteriectomie des sténoses carotidiennes symptomatiques serrées a été montré par l'étude NASCET. Il est important de souligner que les études ayant évalué le bénéfice de l'endarteriectomie par rapport au traitement médical optimal ont toutes été associées à une poursuite du traitement antiplaquettaire, le plus souvent par aspirine, au décours de l'endarteriectomie. Dès lors le bénéfice obtenu pour les différents sous groupes correspond au bénéfice de l'association de l'endarteriectomie et du traitement antiplaquettaire. Ainsi pour les patients avec une sténose carotidienne symptomatique l'association thérapeutique endarteriectomie + aspirine est recommandée pour les sténoses supérieures à 70% alors qu'un traitement par aspirine seul est recommandé pour les sténoses inférieures à 50%. L'attitude thérapeutique pour les sténoses carotidiennes évaluées entre 50 et 70% reste une décision individuelle en ce qui concerne la réalisation d'une endarteriectomie mais comprend toujours la prescription d'un traitement antiplaquettaire.

L'étude ACE en double aveugle a comparé différentes doses d'aspirine (81 à 1300mg administrées dans les suites d'une endarteriectomie. Le taux combiné d'IC, IDM et mort vasculaire était plus faible dans le groupe avec une faible dose d'aspirine ($p > 0,03$).

En cas d'endarteriectomie, il est recommandé d'effectuer le geste chirurgical sous couverture d'un traitement antiplaquettaire. En effet, Taylor montre le bénéfice des faibles doses d'aspirine dans la prévention du risque d'IC, IDM et de mort vasculaire entre 30 jours et 3 mois suivant une endarteriectomie carotidienne [185]. L'adjonction de clopidogrel à l'aspirine au cours de l'endarteriectomie réduirait le nombre de microembols per-opératoire mais augmenterait le temps du geste chirurgical en raison des complications hémostatiques [186]. Le bénéfice de cette association doit donc être évalué par des études ultérieures.

En conclusion il est recommandé de poursuivre un traitement antiplaquettaire (ex aspirine 75 à 325 mg/j) avant et après l'endarteriectomie, tout en poursuivant une prise en charge optimale des facteurs de risque cardiovasculaire.

Pontage artères intracrâniennes

Une étude de pontage extra-intra-crânien a été menée sur 189 patients en comparant le traitement chirurgical à un traitement médical par aspirine. Après un suivi de 44 mois le taux annuel d'AVC est de 9.5 %. Les patients traités chirurgicalement ont un pronostic péjoratif [187].

2.3.2.3. Traitement endovasculaire interventionnel

Angioplastie carotidienne

L'angioplastie carotidienne avec stenting constitue une alternative potentielle à l'endarterectomie. Les différentes études ayant comparé le bénéfice de l'endarterectomie et de l'angioplastie dans les sténoses carotidiennes symptomatiques ne montrent pas la non-infériorité de l'angioplastie [188]. Même si des données récentes suggèrent le bénéfice de l'angioplastie pour certains groupes de patients, ses indications restent très limitées.

Aucune étude n'a spécifiquement étudiée la stratégie optimale d'utilisation des agents antiplaquettaires dans les suites d'une angioplastie carotidienne. Les protocoles utilisés reposent sur la démonstration de bénéfices observés dans l'angioplastie coronaire. Ainsi au cours de toutes les études ayant comparé l'efficacité de l'angioplastie carotidienne et de l'endarterectomie les angioplasties ont été effectuées sous couvert d'une bithérapie antiplaquettaire (aspirine et clopidogrel) dans l'objectif de limiter le risque de thrombus intra-stent. Cette association devait être maintenue pour une période minimum de 1 mois à l'issue de laquelle une monothérapie par aspirine ou clopidogrel pouvait être proposée en fonction des caractéristiques du patient. Le risque majeur de survenue d'événement cérébro-vasculaire post-angioplastie est observé au cours des 30 jours suivant le geste, au-delà de cette période les risques semblent équivalents dans les groupes angioplastie et endarterectomie. Ces données suggèrent que le protocole thérapeutique proposé peut être recommandé.

| |
|--|
| L'association aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) est recommandée pour une période minimum d'un mois après une angioplastie à l'issue de laquelle une monothérapie sera proposée. |
|--|

Angioplastie intracrânienne

Vingt-sept % des événements cérébrovasculaires liés aux sténoses intracrâniennes sont secondaires à des phénomènes hémodynamiques (survenue au cours de changements de position, d'un effort ou d'une modification du traitement antihypertenseur) [189]. Ces éléments ont amené à suggérer le bénéfice d'un traitement endovasculaire chez ces patients. Peu d'études sont actuellement disponibles. Aucune étude randomisée ayant évalué la meilleure stratégie thérapeutique d'utilisation des traitements antiplaquettaires dans les suites d'un stenting d'une sténose intracrânienne n'est publiée.

Les séries de cas publiées d'angioplastie des artères intracrâniennes symptomatiques malgré un traitement médical optimal indiquent que cette technique est réalisable mais s'accompagne d'une forte morbidité à court terme avec un taux d'infarctus cérébral ipsilatéral de 14 % à 6 mois (10-33% avec une mortalité de 2,5 à 8,3% selon les études). Ce risque est principalement lié à des thromboses aiguës ou subaiguës intrastent [190]. Par ailleurs le taux de resténose intrastent semble variable selon les études de 0 à 50 % [191,192] avec un taux de resténose supérieure à 50 % de l'ordre de 25 % [193]. Dans une série de 113 patients stentés pour une sténose de l'artère cérébrale moyenne Miao rapporte un taux de récurrence d'infarctus cérébral de 6.5% (suivi de 29+/-16 mois) et un taux de resténose de l'ordre de 20% favorisé par la présence d'un diabète et d'une dyslipidémie [194].

L'étude SAMMPRIS est en cours pour déterminer s'il existe un bénéfice à proposer un traitement endovasculaire par rapport au traitement médicamenteux chez les patients ayant une sténose intracrânienne supérieure à 50 %.

| |
|---|
| <i>Dans tous les cas les traitements endovasculaires doivent s'accompagner de la poursuite d'un traitement antiplaquettaire par aspirine (75 à 160 mg/j) et clopidogrel (75 mg/j) pour une période minimale de 1 à 3 mois suivi d'une simple anti-agrégation.</i> |
|---|

Toutefois aucune recommandation ne peut être établie avec certitude à ce jour.

2.3.3. Prévention secondaire après un Infarctus cérébral (lacune) ou AIT lié à une microangiopathie

Environ 25% des infarctus cérébraux sont secondaires à une microangiopathie cérébrale. Les études de prévention secondaire ayant évalué le bénéfice des traitements antiplaquettaires dans les suites d'un infarctus cérébral non cardio-embolique, ont inclus une large proportion de patients présentant un infarctus lacunaire (de 30 à 50 %) [195,196]. Ainsi, s'il n'existe pas de recommandation spécifique à l'utilisation des agents antiplaquettaires dans les syndromes lacunaires, les différentes études indiquent le bénéfice probable des agents antiplaquettaires (aspirine, clopidogrel, aspirine/dipyridamole) dans la prévention secondaire des infarctus lacunaires.

Au même titre que l'ensemble des infarctus cérébraux, l'association d'aspirine et de clopidogrel n'a pas démontré son bénéfice chez les patients présentant un syndrome lacunaire. A l'inverse le plus grand taux de leucoencéphalopathie habituellement présent dans cette population pourrait en faire une population à risque accru de complication hémorragique cérébrale [197].

Ce traitement antiplaquettaire devrait être prescrit aux posologies proposées dans le cadre de la prévention secondaire des infarctus cérébraux de mécanisme athéromateux. Ce traitement devrait être maintenu au long cours sauf en cas de survenue de contre-indications majeures. Il devra être associé à une prise en charge optimale des facteurs de risque cardiovasculaires.

2.3.4. Maladie athéroscléreuse

2.3.4.1. Athérosclérose de la crosse de l'aorte

L'association entre le risque d'infarctus cérébral et la présence de plaques d'athérome sur la crosse de l'aorte a initialement été identifiée sur des séries autopsiques puis confirmée in-vivo par des études utilisant l'échographie trans-oesophagienne [198,199,200].

Le risque de récurrence d'infarctus cérébral ou de décès augmente avec la taille de la plaque avec un risque à 2 ans estimé à 10,1% chez les patients sans plaque, 16,5% chez les patients avec une plaque de petite taille et 26,7% chez les patients avec une plaque large [199]. Le seuil de 4 mm est habituellement considéré comme déterminant dans le risque d'infarctus cérébral [201]. Outre l'épaisseur de la plaque, sa complexité serait aussi un facteur associé à une augmentation du risque d'IC.

Le traitement optimal des IC secondaires à une athérosclérose de la crosse de l'aorte demeure inconnu. Les études de prévention secondaire menées dans les infarctus cérébraux d'origine non cardio-emboliques indiquent un bénéfice potentiel des agents antiplaquettaires tels que l'aspirine pour les plaques inférieures à 4 mm [202].

En revanche lorsque l'épaisseur de la plaque est supérieure à 4 mm le risque de récurrence d'IC à un an est estimé à 11% malgré un traitement antiplaquettaire et le risque d'événement vasculaire est de l'ordre de 20 % (IC, IDM, événement périphérique et mort vasculaire).

Le bénéfice des anticoagulants par rapport à une monothérapie antiplaquettaire n'a pas été démontré dans cette indication, le risque de récurrence restant identique sous aspirine et anticoagulants oraux.

En conclusion, le traitement par monothérapie antiplaquettaire doit être recommandé en première intention, en association à un renforcement des traitements par statine et antihypertenseurs.

L'étude ARCH permettra de déterminer l'apport d'une bithérapie antiplaquettaire par aspirine et clopidogrel dans cette population.

2.3.4.2. Athérosclérose carotidienne

Environ 20% des infarctus cérébraux sont liés à une sténose carotidienne extra-crânienne d'origine athéroscléreuse. Le plus souvent ces accidents sont la conséquence d'un événement athéro-embolique, plus rarement ils sont liés au retentissement hémodynamique de la sténose [203]. Plusieurs études indiquent que les patients victimes d'un infarctus cérébral secondaire à une sténose athéromateuse des troncs supra-aortiques sont les plus à risque de récurrence au cours des premières semaines suivant l'épisode ischémique [204].

Les différentes études ayant évalué la meilleure stratégie de prévention secondaire d'infarctus cérébraux liés à une sténose carotidienne ont utilisé le traitement antiplaquettaire comme traitement de référence. Dès lors tout patient présentant une sténose carotidienne symptomatique devrait bénéficier d'un traitement antiplaquettaire (ex aspirine 75 à 325 mg/j).

Le risque de récurrence d'événement ischémique cérébral associé à la présence d'une sténose carotidienne peut-être apprécié par la mesure du nombre de signaux micro-emboliques. L'étude CARESS s'est intéressée à la réduction du nombre de ces signaux sous l'influence de l'association de clopidogrel au traitement conventionnel par aspirine. Cette étude randomisée en double aveugle a évalué l'apport du clopidogrel ou d'un placebo à un traitement par aspirine chez des patients ayant une sténose carotidienne symptomatique supérieure à 50% avec présence de signaux micro-emboliques en doppler transcrânien chez 107 patients. Une réduction de 39,8% (IC95%=13,8-58 ; p=0,0046) de la présence de signaux micro-emboliques a été notée [205]. Cette étude souligne une tendance non significative à la réduction d'infarctus cérébraux et démontre la bonne tolérance de cette association prescrite sur une courte durée dans une population de patients victimes d'un infarctus cérébral de sévérité modérée (NIHSS < 8). Néanmoins aucune recommandation sur l'indication d'une bithérapie antiplaquettaire par aspirine et clopidogrel dans les suites immédiates d'un infarctus cérébral secondaire à une sténose carotidienne ne peut être établie.

Au total, un traitement antiplaquettaire au long cours est recommandé chez l'ensemble des patients présentant une sténose carotidienne symptomatique.

2.3.4.3. Athérosclérose vertébrale

Les patients présentant une sténose d'une artère vertébrale extra crânienne symptomatique seraient à risque plus élevé de récurrence ischémique que les patients présentant une sténose carotidienne symptomatique au cours des 7 jours suivant l'épisode [206]. Une thérapeutique médicale optimale comprenant un antiplaquettaire, une statine et un traitement antihypertenseur devrait être proposée aux patients présentant une sténose vertébrale extracrânienne symptomatique.

2.3.4.4. Athérosclérose intracrânienne

Les sténoses intracrâniennes sont responsables de 5 à 10 % des infarctus cérébraux. Ces sténoses sont le plus souvent liées à l'athérosclérose mais peuvent aussi être la conséquence de dissection intracrânienne ou de vascularite. L'histoire naturelle des sténoses intracrâniennes est mal connue, néanmoins, le risque de récurrence d'infarctus cérébral serait plus important lors d'une sténose intracrânienne qu'extra crânienne. Seules des données relatives à la prise en charge thérapeutique des sténoses athéromateuses sont actuellement disponibles. Dans une étude prospective menée sur 85 patients avec une sténose de l'artère cérébrale moyenne traitée par aspirine le taux global de récurrence d'AVC était de 9,5% par an avec un taux de récurrence d'IC homolatéral de 7,8% après un suivi de 43,3 mois en moyenne [207]. D'autres études rapportent des taux de récurrence plus faibles, de l'ordre de 1,5 à 4,2% [208,209]. Ce risque augmente avec le degré de sténose et serait de 19 % pour les sténoses supérieures à 70 %. Le risque le plus élevé (23 %) est représenté par le sous-groupe de patients présentant un infarctus constitué lié à une sténose supérieure à 70 % alors que le risque le plus faible (3%) est observé pour les patients ayant un présenté un accident ischémique transitoire lié à une sténose inférieure à 70 %. D'autre part le taux de récurrence des événements ischémiques pourrait différer en fonction de l'artère intracrânienne considérée, les sténoses des artères de la circulation postérieure semblant être associées à une plus grande fréquence des récurrences.

L'étude WASID multicentrique randomisée en double aveugle a comparé le bénéfice de l'aspirine (1 300 mg/j) ou AVK (INR2-3) dans la réduction du risque d'infarctus cérébral lié à une sténose intracrânienne. 569 patients ont été inclus et suivis sur une durée moyenne de 1,8 an. Cette étude a été interrompue précocement en raison de la survenue excessive d'événements hémorragiques dans le groupe AVK alors qu'aucune différence entre les deux traitements n'est observée sur l'objectif principal (IC, HIC, mort vasculaire) : 22.1 % des patients sous aspirine et 21.8 % de ceux sous warfarine (HR : 1.04 ; IC95%=0.73-1.48 ; p=0.83) [210]. Ces résultats ont été confirmés par l'étude de Marti-Fabregas, suggérant que l'aspirine demeure le traitement de référence [211].

Ainsi à ce jour pour les sténoses intracrâniennes symptomatiques un traitement par aspirine est recommandé (dose de 50 à 325 mg/j).

Des études complémentaires pour préciser l'intérêt potentiel des anticoagulants pour certains sous-groupe de patients (sténose vertébro-basilaire) suggéré par l'étude WASID sont nécessaires.

La place de la bithérapie antiplaquettaire par aspirine et clopidogrel n'est pas clairement définie dans cette pathologie. L'étude CLAIR randomisée, incluant 100 patients a exploré l'effet de cette association sur la fréquence des signaux micro-emboliques détectés en doppler transcrânien par rapport à l'aspirine seule chez des patients présentant une sténose intracrânienne symptomatique. Une réduction du RR de 42,4% a été observée (IC95%=4,6-65 ; p = 0,025) pour les microembols mais aucune différence significative en termes de survenue d'infarctus cérébraux symptomatiques ou asymptomatiques (détectés en IRM) n'a été notée. Le faible taux de survenue d'événements dans les deux groupes est insuffisant pour conclure de la supériorité de l'association [212].

Certaines études suggèrent que les patients ayant un IC ou AIT lié à une sténose intracrânienne alors qu'ils étaient sous agents antiplaquettaires ont un risque particulièrement élevé de récurrence [213]. Ces données ont contribué au développement de stratégies thérapeutiques interventionnelles pour les patients ayant une récurrence d'infarctus cérébral lié à une sténose intracrânienne malgré un traitement antiplaquettaire bien conduit.

2.3.5. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique (AOMI)

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une pathologie fréquente qui touche 2 à 3% des hommes et 1 à 2% des femmes [214,215,216,217]. Après 5 à 10 ans de suivi, 70 à 80% des patients symptomatiques ont une situation clinique inchangée, 20 à 30% ont une progression de leurs symptômes et moins de 3% auront une progression sévère aboutissant à la nécessité d'une amputation. Par contre durant la même période 20 à 30% auront un événement coronaire mortel ou un accident vasculaire cérébral, soulignant la nécessité d'une prévention secondaire du haut risque dans cette population. Les recommandations sur le bon usage des agents antiplaquettaires discutés ici seront basées sur trois consensus internationaux publiés et une revue française récente concernant la bithérapie antiplaquettaire dans les situations chroniques d'athérombose [218]. Soulignons qu'en dehors de quelques exceptions, les indications de prévention secondaire de l'AOMI dérivent principalement de données concernant des études de prévention secondaire ayant inclus à la fois des coronariens, des patients ayant eu un accident vasculaire cérébral ou une AOMI (comme dans les études CAPRIE et CHARISMA) ou de méta-analyses comme celle de l'Antithrombotic Trialist's Collaboration [92,1168,219]. Le traitement antiplaquettaire pourrait modifier l'évolution de l'AOMI, mais on ne dispose pas d'étude de taille suffisante permettant d'affirmer que le traitement antithrombotique va retarder ou prévenir la progression de l'AOMI. Les principaux bénéfices des agents antiplaquettaires dans la pathologie vasculaire périphérique sont donc la prévention des complications coronaires et cérébro-vasculaires et la prévention des occlusions lors de la réalisation de gestes périphériques (angioplastie et/ou pontage).

2.3.5.1. AOMI traitée médicalement

Simple ou double anti-agrégation

La méta-analyse de 195 essais de l'« Antiplatelet Trialists'Collaboration » qui a inclus 135.000 patients dont 9214 avec AOMI a permis de mettre en évidence une réduction significative de 23% du risque d'IDM, d'AVC ou de décès cardiovasculaires dans le groupe de patients recevant de l'aspirine par rapport au groupe témoin (5,8% vs 7,1% ; $p < 0.004$). Le bénéfice était observé quel que soit le stade d'AOMI symptomatique, c'est à dire aussi bien chez les claudicants que chez les patients ayant subi une angioplastie ou un pontage.

L'étude CHARISMA a étudié chez plus de 15 000 patients l'efficacité de l'association aspirine + clopidogrel par rapport à un placebo associé à l'aspirine (étude en double aveugle). Globalement il n'y a pas eu de bénéfice de la bithérapie antiplaquettaire par rapport à l'aspirine utilisée seule. Dans une étude post-hoc de l'étude CHARISMA, l'effet de la bithérapie antiplaquettaire dans le groupe des patients avec AOMI (2838 patients symptomatiques et 258 asymptomatiques) a été étudié [93]. De façon intéressante les patients avec AOMI étaient à plus haut risque de complications cardiovasculaires que les patients sans artériopathie et ils étaient en moyenne de deux ans plus âgés. Après un suivi moyen de 26 mois, la survenue de décès cardiovasculaires, IDM ou AVC (événements primaires de l'étude) n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes, même s'il y avait une petite tendance en faveur de la bithérapie antiplaquettaire (7,6% vs 8,9% ; HR : 0,85 ; IC95%=0,66-1,08). Un bénéfice significatif était observé sur la survenue des IDM (2,3% vs 3,7% ; HR : 0,63 ; IC95%=0,42-0,96). Ce bénéfice très marginal ne s'accompagnait pas d'une augmentation de risque de saignements majeurs, mais d'un doublement significatif des saignements mineurs.

Pour ces raisons et également en l'absence de démonstration du bénéfice d'une bithérapie antiplaquettaire dans les situations d'athérombose chronique (hors IDM) une bithérapie antiplaquettaire n'est pas recommandée dans l'AOMI. Soulignons que chez des patients ayant eu un AVC ou un AIT l'association de 75 mg d'aspirine ou d'un placebo à des patients recevant du clopidogrel n'a pas non plus permis d'obtenir un bénéfice sur les événements vasculaires, mais un doublement significatif du risque d'hémorragies sévères (1,3% vs 2,6%) [220].

Quelle molécule ?

Tous les consensus recommandent en première intention l'utilisation de l'aspirine à la dose de 75 à 325 mg par jour en première intention. En France l'habitude est d'utiliser une dose comprise entre 75 et 160 mg par jour. En cas d'intolérance ou d'allergie à l'aspirine le clopidogrel est recommandé.

L'étude CAPRIE est une grande étude randomisée qui a inclus 19.185 patients avec un antécédent récent d'IDM ou d'AVC ou avec un antécédent d'AOMI. L'efficacité de l'aspirine en monothérapie a été comparée à celle du clopidogrel. Les événements primaires analysés étaient la survenue d'IDM, d'AVC ou de décès vasculaire. Globalement un bénéfice significatif en faveur du clopidogrel a été observé sur l'ensemble de la population (5,32% vs 5,83% événements annuels ; $p = 0.043$). L'analyse post hoc du groupe inclus pour AOMI a montré un bénéfice plus important dans le groupe clopidogrel par rapport à l'aspirine. En effet 3,71% événements primaires étaient observés dans le groupe clopidogrel contre 4,86% dans le groupe aspirine (RRR de 23,8% ; $p < 0.0028$).

Les recommandations considèrent toutes qu'il y a peut-être un bénéfice marginal en faveur du clopidogrel dans l'artériopathie des membres inférieurs mais le coût et le faible bénéfice par rapport à l'aspirine ne justifient pas de recommander le clopidogrel en première intention [212-215]. Sa prescription est réservée aux intolérances à l'aspirine.

Durée

La prescription d'agents antiplaquetitaires chez l'artériopathie a pour but de réduire le risque de survenue d'IDM, d'AVC ou de décès vasculaire. En effet, l'AOMI témoigne de la diffusion de l'athérosclérose chez ces patients souvent plus âgés que ceux ayant eu un IDM ou un AVC. Dans ce contexte la

prescription d'antiplaquettaire est justifiée au long cours en monothérapie, en l'absence de contre-indication.

Dose

La dose recommandée d'aspirine est comprise entre 75 et 325 mg par jour pour l'aspirine, l'habitude française étant de ne pas dépasser 160 mg par jour. Les doses plus élevées favorisent la survenue des complications gastro-intestinales sans bénéfice supplémentaire démontré.

En ce qui concerne le clopidogrel les doses utilisées sont de 75 mg par jour dans l'AOMI, sans adaptation posologique ni recherche de résistance au clopidogrel.

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

2.3.5.2. Stent

Simple ou double anti-agrégation?

Après la mise en place d'un stent coronaire la bithérapie antiplaquettaire est de règle en raison d'un bénéfice clairement démontré. En dépit du fait qu'une bithérapie antiplaquettaire est fréquemment pratiquée en pratique clinique après la pose d'un stent périphérique pendant une durée d'un mois, le bénéfice de cette pratique dans l'AOMI n'est pas démontré. Il est donc recommandé après une angioplastie non compliquée avec ou sans stent de prescrire une simple anti-agrégation au long cours.

En cas d'angioplastie compliquée de dégâts pariétaux, d'embolie nécessitant une thrombo-aspiration ou d'angioplastie sous-poplitée une peut être recommandée pour une période d'un mois.

La revue de la « Cochrane Library » sur l'utilisation des antithrombotiques pour la prévention des resténoses et occlusions après traitement endovasculaire conclut : l'aspirine à la dose de 50 à 300 mg avant la réalisation du geste apparaît la méthode la plus efficace et la plus sûre de prévention [221]. Le clopidogrel peut être une alternative mais les données dans ce sens manquent. L'abciximab peut être utile au moment du geste en cas d'angioplastie ou de longue recanalisation fémoropoplitée.

Quelle molécule

L'aspirine à la dose de 75 à 325 mg par jour est recommandée en première intention pour les mêmes raisons que celles précédemment exposées. En cas d'intolérance à l'aspirine le clopidogrel peut être utilisé.

Durée

La monothérapie doit être poursuivie au long cours après une angioplastie périphérique avec outre le but de réduire le risque de survenue d'IDM, d'AVC ou de décès vasculaire, celui de maintenir la perméabilité au long cours du stent.

Dose

Les doses utilisées seront les mêmes que celles discutées précédemment.

2.3.5.3. Pontage

La prévention de la thrombose des pontages périphériques chez l'artérielle est impérative compte tenu du risque élevé de thrombose des pontages tant à court terme qu'à long terme. La perméabilité est moins bonne pour les pontages distaux (fémoro-poplités ou fémoro-jambiers) par rapport aux pontages plus proximaux. Par ailleurs les pontages veineux ont une meilleure perméabilité que les pontages prothétiques. Enfin, si les antithrombotiques jouent un rôle important dans le maintien de la perméabilité des pontages, il ne faut pas perdre de vue que des problèmes techniques initiaux, la

survenue d'une hyperplasie intimale, la longueur du pontage, l'absence de lit distal de bonne qualité et la progression de l'athérosclérose en cas de non contrôle des facteurs de risque contribuent à l'occlusion des pontages [222].

Dans cette indication la méta-analyse de la « Cochrane Library » a permis de démontrer que l'administration d'aspirine seule ou en association avec le dipyridamole commencé avant la chirurgie et prescrit au long cours montrait une réduction des occlusions de pontage à un an de 40% (OR : 0,6 ; IC95%=0,45-0,8) [222]. Les patients ayant un pontage veineux bénéficient moins des agents antiplaquettaires que ceux ayant eu un pontage prothétique. Dans cette indication, tout au moins sur le court terme, le bénéfice des agents antiplaquettaires apparaît moindre que dans les autres indications, mais le nombre de patients analysés dans ces études est faible (inférieur à 900).

Dans deux essais, les agents antiplaquettaires n'entraînent pas une perméabilité différente des pontages par rapport aux anticoagulants oraux, mais dans l'étude BOA il y avait une tendance pour une meilleure perméabilité des pontages veineux sous antivitamines K (OR : 1,33 ; IC95%=1,02-1,74), mais ceci au prix de deux fois plus d'hémorragies [222,223].

Simple ou double anti-agrégation

Le problème de l'utilisation de l'aspirine seule comparée à une bithérapie antiplaquettaire comprenant aspirine et clopidogrel a été évalué spécifiquement dans l'étude CASPAR [224]. Cette étude a randomisé 951 patients ayant un pontage distal pour recevoir 2 à 4 jours après la chirurgie soit la bithérapie antiplaquettaire soit un placebo associé à de l'aspirine. Sur la population générale aucune différence n'a été observée dans les deux groupes avec 35% d'occlusion à 2 ans (HR : 0,98 ; IC95%=0,78-1,23). Parmi les 253 patients ayant eu un pontage prothétique, le bénéfice de la bithérapie antiplaquettaire était significatif avec 53% d'occlusion dans le groupe aspirine seule contre 37% chez les patients recevant aussi du clopidogrel (HR : 0,65 ; IC95%=0,45-0,95). Les données de cette étude publiée en 2010 n'ont pas encore été prises en compte dans les recommandations.

Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation de l'aspirine en monothérapie dans les pontages veineux (débuté en pré-opératoire). Pour les patients à haut risque d'occlusion l'association aspirine et antivitamines K peut être suggérée. Pour les pontages prothétiques, l'utilisation de l'aspirine en monothérapie (débutée en pré-opératoire) est recommandée. L'association aspirine et antivitamines K n'est pas suggérée. Compte tenu des résultats de l'étude CASPAR il n'est pas illogique chez les patients avec pontage prothétique de suggérer l'association aspirine/clopidogrel chez les patients avec pontage prothétique, mais cela n'est pas encore repris par les recommandations en cours.

Quelle molécule

L'aspirine à la dose de 75 à 325 mg par jour est recommandée en première intention pour les mêmes raisons que celles précédemment exposées. En cas d'intolérance à l'aspirine le clopidogrel peut être utilisé.

Durée

La monothérapie doit être poursuivie au long cours après une angioplastie périphérique avec outre le but de réduire le risque de survenue d'IDM, d'AVC ou de décès vasculaire, celui de maintenir la perméabilité au long cours du pontage. Lorsqu'une bithérapie antiplaquettaire a été décidée il est préconisé de la poursuivre, avec une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque hémorragique au long cours. Il en est de même en cas d'association aspirine/AVK.

Dose

Les doses utilisées seront les mêmes que celles discutées précédemment.

2.3.6. Aorte et ses branches

2.3.6.1. Anévrisme de l'aorte thoracique ou abdominale et sténose aortique ou d'une de ses branches (rénale, mésentérique, tronc coeliaque).

Bien que l'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) ne soit pas toujours d'origine athéroscléreuse, dans la majorité des cas sa présence et/ou celle d'une atteinte des branches viscérales de l'aorte est associé à une augmentation du risque cardiovasculaire identique à celle d'un patient ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatiques.

On se retrouve donc dans une situation identique à celle décrite dans le paragraphe sur l'AOMI traitée médicalement.

Compte tenu du très faible risque d'occlusion de l'aorte après chirurgie ouverte ou stent d'un AAA, une monothérapie par un antiplaquettaire reste la règle au long cours, en l'absence d'autres indications.

Il en est de même pour les patients ayant une sténose d'une branche viscérale ou des artères rénales. En cas d'angioplastie et/ou stent d'une de ces branches, une bithérapie antiplaquettaire est souvent prescrite pendant un mois.

Thrombus ou plaque athéromateuse protrusive aortique?

De nombreuses évidences ont montré que les plaques complexes de la crosse aortique sont un facteur de risque significatif et indépendant d'accidents vasculaires ischémiques ou d'embolies systémiques. Les plaques ulcérées, avec une épaisseur supérieure à 4-5 mm et celles associées à des éléments mobiles ont un risque le plus élevé [225,226]. Il est difficile de donner des recommandations dans cette indication en l'absence d'études randomisées, comparant anticoagulation, antiplaquettaire, fibrinolyse, chirurgie ou stent couvert, qui ont tous été proposés dans cette indication.

L'utilisation d'agents antiplaquetitaires associée à un contrôle agressif des facteurs de risque apparaît comme le traitement de première ligne à proposer. Les anticoagulants oraux sont également souvent utilisés, surtout en cas de thrombus mobile de grande taille. Une étude randomisée le « Aortic Arch related Cerebral Hazard trial (ARCH) » est en cours. Elle compare la bithérapie aspirine + clopidogrel aux antivitamines K dans l'athéromatose de la crosse aortique chez des patients ayant eu un AVC ou une embolie périphérique depuis moins de six mois.

3. CARDIOPATHIES EMBOLIGÈNES

3.1. TROUBLES DU RYTHME SUPRAVENTRICULAIRES

La cardiopathie rythmique est la deuxième cause d'insuffisance cardiaque (environ 30% des cas), loin derrière la cardiopathie ischémique. Indépendamment des problèmes de régularisation du rythme cardiaque, et du contrôle la fréquence, se pose le problème de la prévention des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI), dont le risque de survenue est multiplié d'un facteur 5 [227] en cas de troubles du rythme supra-ventriculaire (AC/FA et flutter). Toutes les études concernant la FA montrent un excès d'événements thromboemboliques et de mortalité chez les patients sans traitement antithrombotique, y compris chez les sujets âgés. Les antivitamines K (AVK) réduisent globalement de 68% le risque d'infarctus cérébral lié à la fibrillation auriculaire (FA) [228], le faisant passer de 4,5 à 1,4% sur un an. C'est donc le traitement de choix pour la prévention des AVCI. Toutefois, les agents antiplaquetitaires ont un intérêt dans deux situations : l'existence d'une contre-indication au traitement par AVK, et le cas de la cardiopathie emboligène qualifiée de mineure, c'est-à-dire dont le rôle dans la survenue de l'AVCI peut être discutée. Nous ne discernerons pas ici le cas de la prévention primaire ou secondaire de l'AVCI, car ce paramètre est intégré dans l'évaluation du risque embolique.

L'évaluation de ce risque est complexe et doit prendre en compte plusieurs items. Un certain nombre de scores de stratification du risque d'événements emboliques ont été proposés dans la FA [229]. Ils permettent d'identifier les patients qui bénéficient le plus et le moins du traitement anticoagulant. Toute

FA entrant dans un contexte de cardiopathie associée (valvulopathie, myocardiopathie), a un risque thromboembolique très supérieur à celui d'une FA isolée [230].

Les recommandations les plus récentes émanant de la Société Européenne de Cardiologie [231] se basent sur le score CHADS₂-VASc. Chez les patients présentant une FA non valvulaire, un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT) est le facteur de risque le plus puissant, associé de façon significative à la survenue d'un AVC dans les six études dans lesquelles il a été évalué avec un risque relatif marginal, compris entre 1.9 et 3.9. L'âge est également un facteur prédictif indépendant d'AVC ; si bien que le nouveau score attribue donc à un âge > 75 ans un facteur 2, alors que pour un âge compris entre 65 et 74 ans le facteur n'est que de 1.

Le bénéfice conféré par les agents antiplaquettaires dans la prévention du risque thromboembolique lié à la FA reste incertain. En effet, bien que la réduction du risque relatif a été estimée dans une méta-analyse [232] à 21% (aspirine comparée au placebo), les chiffres sont beaucoup plus disparates lorsqu'on reprend les études une par une, se situant en fait entre 0 et 38%.

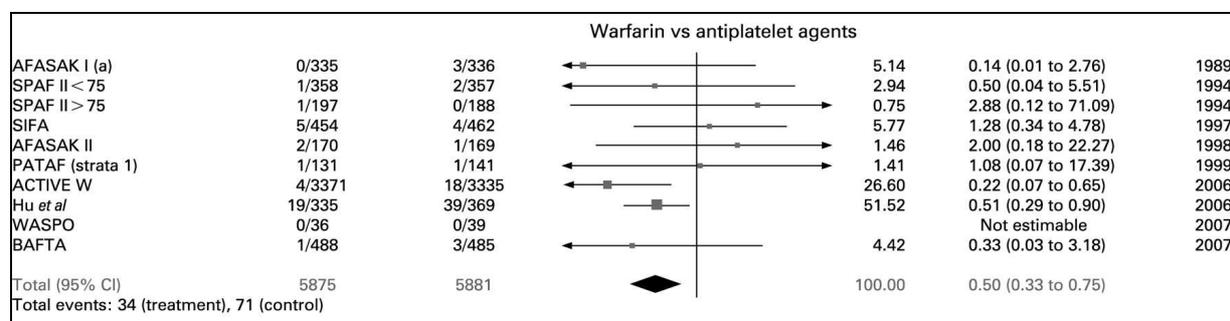
Tableau 2101 : Etudes randomisées aspirine vs placebo avec méta-analyse

| Etude | Type | Comparatif | % de survenue d'AVCI/an | Survenue AVCI IC 95% |
|--------------|---|--|-------------------------|--|
| AFASAK [233] | Prévention primaire Randomisée 672 patients | Aspirine 75 mg/j (n=336) vs placebo (n=336) | 3,9 vs 4,8 | 0,82 (0,42-1,60, p=0,057) RR : -18% |
| EAFT [234] | Prévention secondaire Randomisée 1587 patients | Aspirine 300 mg/j (n=853) vs placebo (n=734) | 10,2 vs 12,3 | 0,85 (0,63-1,14, p=0,28) RR : -15% |
| SPAF1 [235] | Prévention primaire Randomisée 1120 patients | Aspirine 325 mg/j (n=723) vs placebo (n=734) | 3,2 vs 5,7 | 0,56 (0,34-0,93, p=0,03) RR : - 44% |
| Méta-analyse | | Aspirine (n=1985) vs placebo (n=1867) | 6,3 vs 8,1 | 0,79 (0,62-1,0), p=0,05 |

Les preuves de l'intérêt des autres agents antiplaquettaires en monothérapie dans la prévention du risque thrombotique lié à la FA sont faibles.

En raison de la contrainte d'un traitement par AVK, et du risque de saignement accru pour certaines populations, plusieurs études ont comparé les AVK aux agents antiplaquettaires, que ce soit l'aspirine en monothérapie, ou associée au clopidogrel, suite aux résultats bénéfiques de cette association obtenus dans le cadre de la cardiopathie ischémique. Ces différentes études ont été reprises dans une méta-analyse réalisée par Andersen [236].

Tableau 22 : Etudes randomisées warfarine vs aspirine en prévention des AVCI. D'après Andersen



Aucune étude n'a prouvé le bénéfice des agents antiplaquettaires dans la prévention des AVCI versus AVK.

Dans l'étude BAFTA [237] (973 patients, dont la particularité était la moyenne d'âge élevée de 81 ans), le taux d'AVCI était de 1.8%/an dans le groupe AVK et 3.8%/an dans le groupe aspirine

(p=0.003). Les taux de complications hémorragiques est globalement le même (respectivement 1,4%/an et 1,6%/an). Les résultats de l'étude WASPO, qui a inclus une population encore plus âgée d'octogénaires, n'ont pas mis en évidence de différences sur le seul critère de survenue des AVCI, en raison de l'effectif restreint, mais la différence est statistiquement significative en défaveur de l'aspirine sur le critère combiné Décès/AVC/saignements majeurs.

Tableau 23 : Etudes randomisées AVK vs aspirine

| Etude | Type | Comparatif | Critère primaire |
|-------------|--|--|--|
| BAFTA | Randomisée 973 patients Moyenne d'âge 81 ans Suivi : 1,6 an | Warfarine (INR cible 2-3) vs aspirine 300 mg/j | <u>Survenue AVCI/an</u> : 1,8% vs 3,8%, p=0,003 |
| WASPO [238] | Randomisée Double aveugle 75 patients de plus de 80 ans Suivi : 1 an | Warfarine (n=36) (INR cible 2-3) vs aspirine (n=39) 300mg/j | <u>Décès/AVCI/saignements</u> : 6% vs 33%, p=0,002 <u>AVC</u> : Aucun événement dans les deux groupes |
| Hu [239] | Randomisée Double aveugle 704 patients Moyenne d'âge : 63 ans Suivi : 1,6 an | Warfarine (INR 2-3) (n=335) vs aspirine (150-160 mg/j) (n=369) | AVCI : IC 95% : 0,51(0,29-0,90), p<0,05 |

La seule grande étude ayant comparé l'association aspirine+clopidogrel aux AVK est l'étude ACTIVE W [240]. La combinaison aspirine/clopidogrel (3335 patients) s'est révélée inférieure aux AVK (3371 patients) dans la prévention des AVCI. La warfarine diminuant le risque d'IC de 42 % par rapport à la bithérapie antiplaquettaire (RR : 1.44 ; IC95%=1.18-1.76 ; p= 0.0003) entraînant un arrêt prématuré de l'étude.

L'étude Active A [241] a comparé l'aspirine (75-100 mg/j) en monothérapie (3 782 patients) à l'association aspirine + clopidogrel (3 772 patients) dans la prévention de survenue d'AVCI chez des patients ayant une contre-indication aux AVK. Cette étude a mis en évidence une réduction du risque annuel d'AVCI de 3.3% par an à 2.4% et une réduction du risque d'événements vasculaires majeurs de 7.6 à 6.8% par an dans le groupe aspirine + clopidogrel. Toutefois, ce bénéfice est contrebalancé par un excès de risque hémorragique (2% par an vs 1.3 % sous aspirine en monothérapie).

En conclusion, en présence d'une contre-indication aux AVK, l'aspirine en monothérapie est recommandée. L'association aspirine/clopidogrel ne peut pas être recommandée si la contre-indication aux AVK est un risque hémorragique (AHA), mais peut être une alternative, par exemple en cas de risque d'interaction entre AVK et d'autres médicaments, de difficultés de suivi ou d'équilibre des INR, ou encore en cas de mauvaise observance du traitement.

Enfin, l'intérêt d'ajouter un antiplaquettaire aux AVK a pu être évalué dans deux études randomisées, sur le critère « prévention des AVCI ». Il s'agit des études SPAF III et AFASAK II. Les résultats sont concordants, sans bénéfice en faveur de l'association.

Tableau 2114 : Etudes randomisées, AVK vs AVK + aspirine en prévention des AVCI

| Etude | Type | Comparatif | Réduction AVCI IC 95% |
|--------------------------|--|--|-------------------------|
| SPAFIII ²⁴² | Randomisée. 1044 patients suivi de 1 an moyenne d'âge : 71 ans Arrêt précoce | Warfarine (INR 2-3) (n=523) vs Warfarine (INR 1,2-1,5)+aspirine 325 mg/j (n=521) | 0,33 (0,01-8,15), p=ns |
| AFASAK II ²⁴³ | Randomisée 677 patients suivi de 3 ans Arrêt précoce | Warfarine 1,25 mg (n=170) vs faible doses de warfarine +aspirine 300mg/j (n=171) | 2,02 (0,18-22,53), p=ns |

En se basant sur cette approche du risque thromboembolique, les patients qui ne présentent pas de facteur de risque (score CHADS₂ = 0) 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 mineur (score CHADS₂ = 1), 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.

En parallèle de l'évaluation du risque thromboembolique, une évaluation du risque d'hémorragie est proposée à partir du score HAS-BLED qui comporte au maximum 9 points. Un score élevé peut remettre en cause l'indication du traitement anticoagulant et envisager un traitement antithrombotique à base d'aspirine ou de clopidogrel.

En cas de contre-indication aux anticoagulants oraux chez un patient présentant un score CHADS₂ ≥ 2, le rapport bénéfice risque doit être évalué avant de proposer une bithérapie antiplaquettaire « aspirine+clopidogrel » ou une simple anti-agrégation « aspirine », sachant comme rappelé précédemment que si la contre-indication aux anticoagulants oraux est le risque hémorragique, la bithérapie antiplaquettaire ne doit pas être proposée.

La triple association AVK – aspirine – clopidogrel prescrite chez les patients en FA après angioplastie coronaire est à haut risque hémorragique. Ainsi, les recommandations les plus récentes [244] soulignent le fait que dans cette situation les stents actifs doivent être évités et limités dans leur prescription aux situations cliniques et anatomiques particulières (lésions longues, petits vaisseaux, diabétiques). En cas de pose de stent nu, la triple association doit être maintenue pendant 4 semaines après implantation d'un stent nu, suivi d'une double association AVK–aspirine 75 mg ou AVK-clopidogrel associé à un protecteur gastrique.

Récemment, plusieurs essais cliniques avec les nouveaux anticoagulants ont montré l'efficacité de ces molécules anti-IIa (dabigatran [245]), et antiXa (rivaroxaban [246], apixaban [247]) comparés aux AVK. Ces molécules représenteront très vraisemblablement dans un avenir proche une alternative aux anticoagulants oraux. Il s'agit de l'apixaban, du dabigatran et du rivaroxaban.

Apixaban

L'étude AVERROES (Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment) a inclus 5 599 malades (âge moyen 70 ± 10 ans) atteints de fibrillation atriale (permanente 52%, persistante 21%, paroxystique 27%) chez lesquels le traitement par antivitamines K a été récusé [247]. Les patients reçoivent soit de l'apixaban (un inhibiteur compétitif direct du facteur Xa) à la dose de 5 mg deux fois par jour ou de l'aspirine (84 à 325 mg/j). Le critère principal de jugement est le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'embolie artérielle.

Les raisons de non prescription d'antivitamines K (« non suitable for ») sont un point intéressant de l'étude, car peu de publications portent sur cet aspect de pratique quotidienne : difficultés d'obtention d'un INR stable (17%), de contacter le patient (11%), non adhésion au traitement, prise aléatoire (16%), score CHADS₂ à 1 et souhait de ne pas administrer d'anticoagulants oraux par le médecin (21%), refus par le patient (37%). Plusieurs de ces raisons sont notées chez 51% des malades. Avant l'inclusion, 40% des patients avaient reçu des AVK à un moment ou un autre de leur maladie.

Au décours d'un suivi d'un an, la survenue du critère primaire composite (AVC, embolie) est moins fréquente avec l'apixaban qu'avec l'aspirine, sans majoration du risque d'hémorragie majeure et d'hémorragie cérébrale (Tableau 25).

Tableau 25 : Comparaison apixaban versus aspirine dans AVERROES

| | Apixaban (N=2808) | Aspirine (N=2791) | p |
|---|-----------------------------|-----------------------------|----------|
| AVC ou embolie systémique, N= (%/an) | 51 (1,6) | 113 (3,7) | <0,001 |
| Mortalité, N= (%/an) | 11 (3,5) | 140 (4,4) | 0,07 |
| Hospitalisation cardiovasculaire, N= (%/an) | 367 (12,6) | 455 (15,9) | <0,001 |

| | | | |
|--------------------------------------|-----------|----------|------|
| Hémorragie majeure, N= (%/an) | 44 (1,4) | 39 (1,2) | 0,57 |
| Hémorragie mineure, N= (%/an) | 188 (6,3) | 153 (5) | 0,05 |
| Hémorragie intracrânienne, N= (%/an) | 11 (0,4) | 13 (0,4) | 0,69 |

Dans la population de malades étudiés, l'apixaban réduit de plus de 50% le risque d'AVC ou d'embolie. Cette réduction est supérieure à celle du clopidogrel en adjonction de l'aspirine dans ACTIVE A (28%) ou équivalente à celle des AVK, par rapport à l'aspirine (39%). L'étude Aristotle apixaban versus warfarine montre la supériorité de la wafarine sur la prévention des AVC et des embolies systémiques [248].

Tableau 26 : Score de risque thromboembolique - CHADS₂-VASc score

| Facteur de risque | Score |
|---|-------|
| Insuffisance cardiaque/dysfonction VG | 1 |
| HTA | 1 |
| Age > 75 ans | 2 |
| Diabète | 1 |
| AVC – AIT – accident thromboembolique | 2 |
| Maladie vasculaire (antécédents infarctus du myocarde, artériopathies, plaque aortique) | 1 |
| Age 65-74 | 1 |
| Sexe féminin | 1 |
| Score maximal | 9 |

Tableau 127 : Risque thromboembolique en fonction du score CHADS₂-VASc

| Score CHADS ₂ -VASc | Patients (n = 7329) | Taux AVC (%/an) |
|--------------------------------|---------------------|-----------------|
| 0 | 1 | 0% |
| 1 | 422 | 1.3% |
| 2 | 1230 | 2.2% |
| 3 | 1730 | 3.2% |
| 4 | 1718 | 4% |
| 5 | 1159 | 6.7% |
| 6 | 679 | 9.8% |
| 7 | 294 | 9.6% |
| 8 | 82 | 6.7% |
| 9 | 14 | 15.2% |

Tableau 138 : Schéma du traitement anti-thrombotique prophylactique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire

| Catégorie de risque | Score CHADS ₂ -VASc | Recommandations |
|---|--------------------------------|--|
| 1 facteur de risque majeur ou > 2 facteurs de risques non majeurs | ≥ 2 | Anticoagulant |
| 1 facteur de risque non majeur | 1 | Anticoagulant de préférence, sinon aspirine 75-325 mg/jour |
| 0 facteur de risque | 0 | Pas de traitement éventuellement aspirine 75-325 mg/jour |

3.2. FORAMEN OVALE PERMÉABLE

Une revue de l'épidémiologie des accidents vasculaire cérébraux (AVC) – accidents ischémiques transitoires (AIT) cryptogéniques montre qu'en comparaison aux AVC – AIT de cause déterminée, les AVC cryptogéniques, apparaissent chez des patients légèrement plus jeunes et présentant moins de facteurs de risque (hypertension, diabète) mais plus de Foramen ovale perméable (FOP). Le FOP est une anomalie cardiaque fréquente dans la population générale (15 à 20%). Le risque de récurrence en présence d'un FOP isolé est faible, il serait néanmoins augmenté s'il est associé à un anévrisme du septum interauriculaire ou en présence de récurrence d'AVCI.

L'étude de Mas [249] qui se focalise chez des sujets jeunes âgés de 18 à 55 ans montre que 48,7% des AVC – AIT sont cryptogéniques.

L'étude de Cabanes [250,251] montre un effet synergique fort de l'association FOP + ASIA sans que le mécanisme soit élucidé, avec un risque de récurrence plus marqué de 4%/ an, même sous traitement antiplaquettaire (étude FOP-ASIA).

L'étude de Homma [252], la plus grande étude réalisée sur les AVC cryptogéniques associés ou non à un FOP montre que le traitement par Aspirine ou Warfarine conduit à un taux de récurrence identique.

La physiopathologie de ces accidents emboliques reste mystérieuse. Plusieurs théories ont été proposées :

- théorie du stress générateur de l'AVC d'EGGERS [253]. Pour cet auteur, l'accident ischémique est favorisé par l'HTA, la migraine et l'activation intravasculaire du facteur VII à l'origine de l'initiation de la cascade de la coagulation ;
- théorie de l'embolie paradoxale. Quelques cas exceptionnels de thrombus à cheval entre les oreillettes ont été rapportés dans la littérature. Par contre, nombreux sont les cas où le Doppler veineux est strictement normal, ce qui rend la notion d'embolie paradoxale incertaine.

Le traitement à instaurer est très débattu, faute de preuves scientifiques conséquentes, la prévalence de cette pathologie étant faible. Il n'y a actuellement pas d'argument pour privilégier l'usage d'agents antiplaquettaires, d'antivitamines K, ou encore la fermeture du FOP [254], faute d'études randomisées ayant comparé les différentes stratégies.

L'aspirine constitue le traitement de référence d'usage (bien que jamais comparé au placebo), en prévention secondaire après un AVC, lorsque les AVK ne sont pas justifiés par une autre cause.

Certaines études suggèrent que les anticoagulants seraient plus efficaces que l'aspirine, mais avec un niveau de preuve scientifique très faible. Ainsi, une méta-analyse [255] suggère que la warfarine diminue le risque de récurrence par rapport au traitement antiplaquettaire (OR : 0,37 ; IC95%=0,23-0,60) chez des patients ayant un AVC et un FOP.

Dans l'étude randomisée PICS [256], une réduction non significative de l'incidence à 2 ans du critère de jugement AVC ou décès sous warfarine comparativement à l'aspirine (9.5 % vs 17.9 % ; HR : 52 ; IC95%=0,16-.67) a été notée dans le sous groupe de 98 patients ayant un infarctus cérébral cryptogénique et un FOP. Cependant, la puissance de cette analyse est limitée.

Recommandations en cas de FOP non fermé :

Selon HIRSH (recommandations ACCP) [257], chez les patients présentant un AVC – AIT cryptogénique et un FOP, un traitement antiplaquettaire est recommandé (grade 1A). Les auteurs suggèrent que les agents antiplaquettaires doivent être préférés aux anticoagulants (grade 2A), ce qui est repris également dans le dernier consensus de la SFC et de l'AHA.

Pour les patients présentant un AVC – AIT, un FOP et un thrombus veineux profond ou une autre indication à un traitement anticoagulant telle que la fibrillation auriculaire ou un état prothrombotique un traitement par AVK est recommandé avec un INR entre 2 et 3 (grade 1C).

Recommandations après traitement interventionnel d'un FOP :

Il est habituel d'instaurer un traitement antiplaquettaire associant aspirine et clopidogrel pendant 3 mois puis de maintenir l'aspirine au long cours lorsque la fermeture de FOP est secondaire aux AVC-AIT.

3.3. APRÈS RÉPARATION VALVULAIRE PAR BIOPROTHÈSE, CHIRURGICALE OU PERCUTANÉE, OU ANNULOPLASTIE MITRALE EN RYTHME SINUSAL

L'existence d'une valve prothétique favorise la survenue des accidents vasculaires cérébraux, à la fois ischémiques (AVCI), en raison de la survenue d'embolies à point de départ cardiaque, mais aussi hémorragiques, favorisés par les traitements anticoagulants qu'elle peut nécessiter.

Ru [258] a bien étudié la prévalence de survenue des AVCI en fonction du type de prothèse (mécanique ou biologique), et sa position (mitrale ou aortique).

Un AVCI tardif a été observé chez 6,7% des patients après remplacement d'une valve aortique (5,7 +/- 4,5); 8,6% après remplacement d'une valve mitrale (6,2 +/- 3,6).

La fréquence des événements CV varie en fonction du type de prothèse :

- 1,3% / an valve aortique biologique,
- 1,4% / an valve aortique mécanique,
- 1,3% / an valve mitrale biologique,
- 2,3% / an valve mitrale mécanique.

En plus du type et de la localisation de la prothèse, interviennent d'autres facteurs inhérents aux patients, qui sont : l'âge supérieur à 75 ans, le sexe féminin, l'antécédent de tabagisme, une coronaropathie associée, une fibrillation auriculaire chez les patients ayant une valve aortique ou une altération de la fraction d'éjection chez les patients avec une valve mitrale.

Seront successivement étudiés le cas du patient porteur d'une bioprothèse sans facteurs de risque thromboembolique associés, celui du patient porteur d'une prothèse mécanique, la pose de stent par voie transcutanée (technique émergente appelée à se développer compte tenu de ses résultats très encourageants), puis le cas de la plastie mitrale et celui de la présence de strands (filaments de fibrine) en échocardiographie.

3.3.1. **Bioprothèse chirurgicale aortique ou mitrale, sans facteur de risque thromboembolique** (absence d'antécédent thrombo-embolique, pas de FA, pas de trouble de la coagulation, FEVG conservée)

Les différences entre les recommandations et les pratiques doivent être rapportées au faible niveau de preuve des études existantes. Les habitudes sont très variables entre les équipes, comme le montre le registre ACTION [259] qui a permis d'évaluer les habitudes de prescriptions des AVK ou des agents antiplaquettaires après pose de bioprothèse dans différents pays (13 pays). Celles-ci sont assez disparates, puisque 43% des patients reçoivent des AVK seuls, 33% de l'aspirine seule, et 20% l'association AVK+aspirine, 4% ne recevant aucun des deux. A noter qu'une fois prescrite en post-opératoire, l'aspirine est en général poursuivie au long cours (60% des cas), préférentiellement à faible dose (75 mg dans 64% des cas, 150 mg dans 28 % des cas, et 300 mg dans 6 % des cas [260]).

La logique d'une thérapie antithrombotique dans ce contexte repose sur la prévention de formation de thrombi au niveau de l'anneau et des points d'attaches avant qu'ils soient réendothélialisés [261,262], ce qui est bien corrélé au pic de fréquence des accidents emboliques (3 premiers mois post-opératoires).

Une étude rétrospective monocentrique de 1995 [263] a précisé le risque d'accident thromboembolique en post-opératoire de bioprothèse aortique ou mitrale.

Selon les deux recommandations internationales concernant la prise en charge des valvulopathies, un traitement anticoagulant efficace par AVK est indiqué durant les 3 mois suivant un remplacement valvulaire par bioprothèse. Une étude rétrospective monocentrique de 1995 [264] ayant montré un risque d'accident thromboembolique en post-opératoire de bioprothèse aortique ou mitrale, permet d'émettre les recommandations suivantes.

- Recommandations de classe IIa, niveau d'évidence C de l'American College of Cardiology/American Heart Association [265] de 2006, confirmées dans la mise à jour de 2008. Un traitement associé par aspirine est également recommandé à titre systématique (recommandation de classe I, niveau d'évidence C).

- Recommandation non gradée de l'European Society of Cardiology [266] (Société Européenne de Cardiologie) de 2007. L'association d'aspirine n'est recommandée qu'en cas d'athérosclérose associée (recommandation de classe IIa, niveau d'évidence C).

- En revanche, les recommandations de l'American College of Chest Physicians [267] de 2008 concernant les traitements antithrombotiques en cardiologie ne conseillent qu'un traitement par

aspirine durant les 3 mois suivant un RVA par bioprothèse (recommandation de grade 1B), le traitement AVK étant réservé aux patients ayant un risque thrombo-embolique accru, en particulier en cas d'antécédent thrombo-embolique ou de fibrillation atriale.

- Les recommandations de l'European Association for Cardio-Thoracic Surgery [268] publiées en 2008 contestent la nécessité d'un traitement anticoagulant post-opératoire pour les bioprothèses et privilégient également un traitement par aspirine.

L'aspirine n'est recommandée au long cours qu'en cas d'athérosclérose associée.

Tableau 149 : Antiplaquettaires vs AVK dans les bioprothèse aortique ou mitrale

| Etude | Caractéristiques | Critère primaire | Comparatif | Résultat |
|-----------------------|--|---------------------------------------|---|--|
| Elbardissi 2008 [269] | Monocentrique Prospective Non randomisée 861 patients Post-opératoire de bioprothèse aortique Suivi de 90 jours | Accidents emboliques et hémorragiques | AVK ou aspirine (325 mg/j) (n=387) ou les 2 (n=71) contre placebo | <u>Pas de différence</u> sur le taux de survenue d'accident embolique ou hémorragique, sauf chez femme et petit anneau |
| Ruel, 2004 [270] | Prospective Non randomisée Monocentrique 3096 patients en post opératoire dont 1860 avec bioprothèse Suivi : 20094 patients-années | Accidents emboliques | AVK pendant 3 mois (53% des patients avec bioprothèse aortique) et aspirine 80 mg ou dipyridamole à la convenance du clinicien vs aspirine (325 mg/j) ou dipyridamole | <u>Pas de différence</u> entre AVK, AVK+aspirine ou aspirine seule. Pas d'intérêt à ajouter de l'aspirine aux AVK en cas de prothèse mécanique. |
| Brucek, 2007 [271] | Rétrospective Non randomisée Multicentrique (2 centres) 311 patients avec bioprothèse, à bas risque embolique Suivi : 1 an | Survenue d'AVC | Aspirine 100 mg/j (132 patients) vs rien | <u>A 1 an :</u> 0,8% ASA vs 1,3% sans ASA, p=0,910. |
| Blair, 1994 | Rétrospective Monocentrique Suivi : 3 mois 378 avec bioprothèse aortique, 370 avec bioprothèse mitrale | Accidents thrombo-emboliques | AVK (103 patients), ou aspirine (100 mg/j) (509 patients, ou rien (136 patients) | <u>Position aortique</u> Asa: 0.8 +/- 0.2% par patient-année), warfarin: 2.9 +/- 1.6% sans traitement: 1.5 +/- 0.6% (p = 0.07). Pas de différence en position mitrale |
| Gherli 2004 [272], | Prospective Non randomisée Suivi : 1 an 249 patients, post de opératoire bioprothèse | Accidents thromboemboliques | AVK vs aspirine 100 mg/j (108 patients) | <u>3 premiers mois :</u> 2,1% sous aspirine, vs 4,6% sous AVK, p=ns. <u>3 mois à 1 an:</u> 0,7% sous asa vs 2,8% sous AVK, p=0,319. |
| Gherli, 2007 [273] | Prospective Randomisée Monocentrique Suivi: 3 mois 75 patients en post opératoire de bioprothèse aortique | Accident embolique | AVK vs aspirine 100 | 2.8% vs 2.9%, NS |

Aucune différence de fréquence de survenue d'AVCI n'est observée entre les patients ayant bénéficié d'un traitement anticoagulant par AVK dans les 3 mois suivant l'implantation d'une bioprothèse valvulaire et ceux recevant une simple anti-agrégation plaquettaire.

Chez les patients ayant une valve biologique et ayant présenté un infarctus cérébral d'étiologie indéterminée un traitement anticoagulant devrait être préféré aux antiplaquettaires (Classe IIb level C) (AHA).

3.3.2. Patients porteur d'une prothèse mécanique

Les anticoagulants ont une efficacité supérieure aux agents antiplaquettaires (risque annuel réduit de 10% à 2 %) dans cette situation. Les résultats de Ruel suggèrent que l'adjonction d'aspirine ou de dipyridamole au traitement anticoagulant ne réduit pas le risque d'AVCI en cas de prothèse mécanique, quelle que soit sa position. Ce résultat est conforté par une revue de la littérature de Loewen, qui identifie un bénéfice marginal sur la mortalité et le nombre d'AVCI lors de l'adjonction d'aspirine au traitement par AVK dans le cadre des prothèses valvulaires mécaniques, au prix d'une augmentation du nombre d'hémorragies mineures (Classe II a level B).

En ce qui concerne l'aspirine, comme pour les bioprothèses, la plupart des recommandations sont encore discordantes :

- L'ACC/AHA recommande l'association d'aspirine 80 à 100 mg/j aux AVK (grade Ia).
- L'ESC ne la recommande qu'en cas d'antécédent d'artériopathie, de stent coronaire, ou d'EP.
- L'American College of Chest Physician la recommande (grade I).
- Pour le comité britannique, il n'existe pas de recommandations précises.

Tableau 30 : Agents antiplaquettaires vs AVK dans les prothèses mécaniques

| Etude | Type | Comparatif | Résultats |
|-------------------------|--|---|--|
| Pengo [274] | Randomisée Monocentrique 198 patients Suivi : 18 mois | AVK faible dose (INR = 2,5) + aspirine 100 mg/j (n=94) vs AVK haute dose (INR=3,5-4) (n =104) | <u>Accident embolique/ hémorragique/ décès cardiovasculaires</u> : 5,8% (IC95%=0,9-10,7), vs 4,3 % (95% CI 0,2-8,4, p=0,6.) |
| Turpie [275] | Randomisée Double aveugle 370 patients Suivi : 4 ans | AVK (INR 3,5) + aspirine 100 mg/j (186 patients) vs AVK+placebo (184 patients) | <u>Evènements emboliques graves ou décès</u> : 6 sous aspirine vs 24 sous placebo, (IC95%=0,44-0,91, p<0,001) <u>Décès toutes causes</u> : 9 sous aspirine, 22 sous placebo (IC95%=0,19-0,83, p=0,01) <u>Saignements mineurs</u> : 71 sous ASA, 49 sous placebo (CI 95%=0,08-1,24, p=0,02) <u>Saignements majeurs</u> : 24 sous aspirine, 19 sous placebo, (CI 95% -0,3-1,32, p=0,43) |
| Nagarajan [276] | Revue de littérature | de | Diminution du taux de décès et du nombre d'événements thromboembolique, mais avec accentuation du risque hémorragique |
| Patrono [277] | Revue de la littérature | | A conduit a donné un grade IIB dans les recommandations pour l'association aspirine + AVK en cas de prothèse mécanique |
| Little and Massel [278] | Méta-analyse, 11 études randomisées | | <u>Risque thrombo-embolique</u> : Antiplaquettaire + AVK: (OR=0,39, CI 95%=0,28-0,56, p<0,00001). <u>Mortalité</u> : Antiplaquettaire + AVK: (OR : 0,55 ; IC95%=0,4-0,77, p=0,0003). Même efficacité de l'aspirine et du dipyridamole <u>Saignement majeur</u> : Antiplaquettaire + AVK: (OR : 1,66 ; |

| | | IC95%=1,18-2,34, p=0,003) | |
|------------------------|---|---|--|
| Laffort [279] | Randomisée Monocentrique 229 patients avec prothèse mitrale mécanique Suivi : 6 mois | AVK (INR 2,5-3,5) + aspirine 200 mg/j (n=109) vs AVK seul (INR 2,5-3,5) (n=120) | <u>Accidents thrombo-emboliques:</u> 10 sous ASA, 30 sans ASA, p=0,001 <u>Accidents hémorragiques:</u> 21 sous ASA ; 10 sans ASA, p=ns |
| Meschengieser [280] | Randomisée Ouvverte 503 patients avec valves mécaniques Suivi : 23 mois | ASA 100 mg/j) et warfarine (INR 2.5– 3.5) (n=258) vs AVK à haute dose (INR 3.5–4.5) (n=245) | <u>Événements thrombo-emboliques:</u> 7 sous aspirine+ AVK, 7 sous AVK, p= 0,7 <u>Accidents thrombo-emboliques ou</u> <u>complications hémorragiques majeures :</u> 13 sous ASA + AVK, 18 sous AVK p= 0,16 <u>Saignements graves :</u> 6 sous ASA+ AVK, 11 sous AVK p= 0,11 |

Compte tenu des résultats des différentes études, ces recommandations se rapprochent de celles de l'ESC, à savoir : aspirine en association aux AVK en cas d'AOMI, ou de stent coronaire, avec un suivi rapproché de l'INR, afin de prendre en compte le risque hémorragique.

- En alternative aux AVK ?

L'intérêt des agents antiplaquettaires en cas de prothèse mécanique est de contrôler l'état d'activation plaquettaire lié à l'hémolyse *in situ*, qui peut conduire à la formation de thrombus. Des études anciennes, telle celle de Ribeiro, ou Hartz, ont testé l'aspirine en monothérapie versus les AVK, et ont été arrêtées en raison de thromboses beaucoup plus fréquentes (7,5% et 4,6 %, respectivement).

Après des résultats probants chez l'animal, une étude portant sur 135 patients [281] porteurs de prothèses mécaniques aortiques recevant uniquement l'association aspirine (325 mg) + clopidogrel (75 mg) sans AVK a été menée. Les résultats sont plutôt favorables, sous couvert d'une surveillance de l'efficacité du traitement par des tests d'agrégation plaquettaire (verify now), afin d'exclure les sujets résistants au clopidogrel, ou encore à l'aspirine.

L'association aspirine + clopidogrel peut être une alternative aux AVK pour le patient à haut risque de saignement, porteur d'une valve mécanique, surtout en position aortique, et relevant également d'une anti-agrégation plaquettaire.

Tableau 151 : Aspirine + clopidogrel dans les prothèses mécaniques [278]

| Suivi | AIT | AVCI | Thrombose valve | de Décès | Complications hémorragiques |
|------------------|------|------|--------------------|--|--------------------------------|
| 35 mois +/-25 | 1,5% | 5,2% | 0 | 13,3% : 8 causes coronaires, 1 endocardite, 1 pannus fibreux, 1 accident embolique | 3,7% |

3.3.3. Bioprothèse percutanée TAVI (endoprothèse)

Il n'existe pas de recommandations précises sur le sujet. Il est à noter que vraisemblablement le traitement antiagrégant sera différent selon la voie d'insertion de la valve (fémorale, sous-clavière ou apicale) mais aussi selon le type de la prothèse utilisée.

Selon Tamburino [282], tous les patients reçoivent de l'Aspirine 100 mg avant la procédure puis à long terme. Une dose de charge de Clopidogrel de 300 mg est administrée la veille de la procédure, traitement suivi pendant 3 à 6 mois à la dose de 75 mg par jour.

Dans l'étude de GRUBE [283] portant sur la Core Valve, les patients bénéficient d'un traitement au long cours à base d'aspirine 100 mg/j et de clopidogrel 75 mg/j, mais aucune donnée statistique n'a été exploitée sur le bénéfice risque de ces traitements. Quoiqu'il en soit, actuellement, les patients bénéficiant de remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée (Edwards ou Corevalve), sont

coronariens pour environ 50% d'entre eux, ou présentent une artériopathie périphérique (15%), et justifient d'une monothérapie par antiplaquettaire. Cependant, ces patients sont particulièrement à risque (cf Euroscore >20) de complications hémorragiques de tous ordres (digestives, cérébrales ou liées à la voie d'abord artérielle) et aucune donnée actuelle dans la littérature n'incite à prescrire à titre systématique un antiplaquettaire après implantation d'un stent valvulaire aortique. Il est d'ailleurs rapporté des cas de complications post-procédure en cas d'association aspirine + clopidogrel, à type de dissection aortique ou d'hématomes profonds, pour lesquels l'imputabilité des agents antiplaquetitaires a été évoquée comme facteur favorisant de l'extension [284].

Par analogie aux recommandations formulées pour les bioprothèses, une monothérapie antiplaquettaire est recommandée.

3.3.4. **Plastie valvulaire mitrale sans facteur de risque thromboembolique**

Dans cette situation, le risque thromboembolique est faible. Il est lié à l'étiologie de la valvulopathie sous-jacente (dégénérescence myxoïde, fibroélastique), au geste opératoire (résection quadrangulaire, transposition de cordages, néocordages et surtout suture d'un anneau).

Les recommandations ACC/AHA 2006/2008 [285] proposent un traitement par antivitamines K (AVK) pendant les trois premiers mois (classe IIa - niveau de preuve C), puis un traitement au long cours par faible dose d'aspirine 75-100 mg (classe IIa – niveau de preuve C).

Cependant, un audit réalisé au Royaume-Uni par Vaughan [286] fait apparaître que le traitement anticoagulant n'est proposé que dans 35% des cas en l'absence d'annuloplastie, et dans 64% des cas s'il y a une annuloplastie pour une durée de 6 semaines à 3 mois. Les agents antiplaquetitaires n'ont pas été prescrits au long cours par les chirurgiens.

En pratique, les habitudes de prescription varient d'un centre à l'autre. Certains centres proposent une association aspirine-clopidogrel. Cependant, en cas de chirurgie mitrale, compte tenu du risque non négligeable de FA post-opératoire, s'il paraît logique de proposer des anticoagulants pendant 3 mois, les agents antiplaquetitaires ne semblent pas indiqués, ni en post-opératoire, ni en relais des AVK passés les 3 mois.

3.4. **CARDIOPATHIES HYPOKINÉTIQUES AVEC DYSFONCTION VG SÉVÈRE**

Les patients souffrant d'une dysfonction ventriculaire gauche, sont exposés à un risque d'accident embolique systémique ou pulmonaire (thrombus plus fréquent, prévalence de la fibrillation auriculaire...). L'ischémie myocardique est la cause la plus fréquente de dysfonction ventriculaire (70% des cas), devant les cardiopathies hypertensives et idiopathiques. L'intérêt d'un antiplaquettaire dans un contexte de dysfonction ventriculaire gauche sévère est très peu documenté, tout en sachant qu'en cas de coronaropathie, le patient bénéficie effectivement de ce type de traitement. Il existe une revue de la littérature datant de 2002 [287], qui conclut à l'absence d'intérêt à prescrire un antiplaquettaire en monothérapie, ou en association aux AVK, pour réduire le risque de survenue de thrombus. Le même auteur a présenté en 2009 une revue de littérature, confortant ses données initiales, avec même une tendance à la diminution du nombre d'hospitalisation des patients sous AVK versus ceux sous aspirine (sans effet sur les critères plus forts). Néanmoins, les études les plus anciennes comportaient beaucoup de patients avec des cardiopathies non ischémiques, mais rhumatismales et rythmiques. Le seul essai récent randomisé comparant les agents antiplaquetitaires et les AVK chez des patients avec insuffisance cardiaque en rythme sinusal est l'étude WASH, qui ne trouve ni avantages ou désavantages à prescrire un antiplaquettaire, un AVK, ou rien. Il existe une seconde étude, comparant d'une part la warfarine aux agents antiplaquetitaires en cas de cardiopathie hypokinétique ischémique, et d'autre part les AVK au placebo lorsque la cause n'est pas ischémique. Cette étude a été arrêtée précocement, en raison de difficultés de recrutement, mais les résultats préliminaires sur 223 patients ne font état d'aucune différence entre les deux groupes.

Tableau 32 : Comparaison antiplaquettaires vs AVK chez des patients avec insuffisance cardiaque en rythme sinusal

| Etude | Type | N | Traitement | Décès/IDM/AVC | Evènements indésirables |
|------------|------------------------------|---|--|----------------------------|----------------------------|
| WASH [288] | Randomisé Suivi : 2,5 ans | 279 patients. IC clinique avec diurétiques et dysfonction VG écho. | Warfarine vs aspirine 300 mg/j vs placebo | 18% vs 22% vs 20%, p=ns | 198 vs 173 vs 178, p=ns |

Concernant l'insuffisance cardiaque ischémique, les analyses de sous groupe des grandes études de l'insuffisance cardiaque n'ont pas permis de dégager un intérêt à la prescription d'agents antiplaquettaires (SOLVD [289], CONSENSUS [290], V-HeFT-I [291]). Dans l'étude SAVE [292] (insuffisance cardiaque post infarctus), la warfarine diminue le risque d'AVC de 81%, alors que les agents antiplaquettaires le diminuent de 56%, mais aucune comparaison n'a été faite entre agents antiplaquettaires et AVK. Deux études ont été arrêtées précocement, il s'agit de l'étude WATCH [293], qui devait comparer AVK à aspirine ou clopidogrel en cas de FEVG < 40 %, et l'étude WARCEF [294] (AVK vs aspirine 325 mg/j). Les deux études ont été arrêtées précocement, et une analyse poolée est en attente pour juger le critère « mortalité ».

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

4. AUTRES MALADIES PROTHROMBOTIQUES NON ATHÉROMATEUSES

4.1. LES VASCULARITES

4.1.1. Maladie de Behcet

Les manifestations veineuses communes (thrombophlébites superficielles ou profondes) prédominent aux membres inférieurs. Elles sont généralement peu emboligènes, car très adhérentes à la paroi de la veine très inflammatoire. Il existe cependant une forme systémique compliquée de la maladie de Behcet, appelée angio-Behcet. Les thrombophlébites sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari), de la veine cave inférieure ou supérieure, ou celles des sinus duraux sont de mauvais pronostic. Les atteintes artérielles peuvent associer thrombose ou pseudo-anévrisme, principalement aux membres inférieurs, sur l'aorte, ou sur le réseau pulmonaire.

La forme dite « neuro-Behcet » peut donner des thrombophlébites cérébrales se compliquant d'hypertension intracrânienne, ou encore d'angéites cérébrales se manifestant par des tableaux divers d'accident vasculaire cérébral.

Le traitement repose sur l'administration de médicament ayant une action anti-inflammatoire et/ou immunomodulatrice ciblant les acteurs pathologiques cellulaires.

Les agents antiplaquettaires n'ont pas de place en phase aiguë. Aucune étude n'a montré leur intérêt à long terme, mais en pratique, le traitement devant être maintenu plusieurs années dans cette pathologie à longue évolution, l'aspirine est souvent maintenue plusieurs années, associée à de petites doses de corticoïdes [295] en raison de sa faible toxicité.

4.1.2. Maladie de Kawasaki

L'aspirine est utilisée dans la maladie de Kawasaki depuis plusieurs années [296]. En effet, elle possède une action anti-inflammatoire à haute dose, et antiagrégante plaquettaire à faible dose. Il n'existe pas d'essais cliniques permettant de confirmer l'intérêt de la stratégie associant aspirine et injection d'immunoglobulines IV [297]. Quoiqu'il en soit, elle ne semble pas diminuer la survenue d'anomalies coronaires [298,299]. Ceci a été confirmé par une revue de la littérature de 2006, avec un seul essai au final ne prouvant pas la supériorité de l'aspirine versus placebo, mais manquant de puissance [300].

Durant la phase inflammatoire, les différentes réunions d'experts, y compris l'académie américaine de pédiatrie [301,302,303,304,305] préconisent que l'aspirine soit administrée à 80 ou 100 mg/kg/j, en 4 fois, l'absorption intestinale étant diminuée à ce stade. La diminution des doses doit intervenir 2 à 3 jours après retour à l'apyrexie. Une dose d'entretien est ensuite débutée à petites doses de 3 à 5 mg/kg/j, et maintenue 6 à 8 semaines après le début des symptômes, s'il n'apparaît aucune anomalie coronaire [306] (niveau de preuve C- académie américaine de pédiatrie-).

En cas d'anomalie coronaire, l'aspirine est maintenue au long cours (niveau de preuve B -académie américaine de pédiatrie-), à laquelle viendront s'ajouter d'autres médicaments, en fonction de la sévérité de l'atteinte coronaire.

L'usage des thiényridines est anecdotique dans la littérature (quelques cas cliniques rapportés) [307], mais peut être utile pour la prévention de la thrombose dans la phase chronique en cas d'anévrisme coronaire résiduel important.

4.1.3. Artérite giganto-cellulaire

Deux études rétrospectives tendent à montrer un bénéfice de l'aspirine pour la prévention des accidents ischémiques lors d'une vascularite à cellules géantes. La plus ancienne, de 2004 [308] montre une nette diminution des accidents ischémiques sous aspirine lors du suivi (2,7 % d'AVC sous aspirine vs 12,9% chez les patients sans aspirine (OR : 0,18 ; IC95%=0,04-0,84 ; p=0,02). Cette étude a conduit à considérer l'aspirine comme un traitement de fond associé aux corticoïdes, et à modifier les recommandations [309,310]. Plus récemment en 2006, Lee a confirmé ces résultats au cours d'une seconde étude rétrospective [311] : 16,2% d'AVC sous aspirine (+/- anticoagulants) vs 48% sans aspirine (p<0,0005)

Néanmoins, les résultats d'une étude rétrospective publiée en 2007 [312] vont à l'encontre des précédentes, ne montrant pas de bénéfice de l'aspirine sur la réduction d'événements ischémiques, quels qu'ils soient (OR : 1,31 ; IC95%=0,54-3,19 ; p=0,54).

4.2. TROUBLES DE L'HÉMOSTASE

4.2.1. Syndrome des antiphospholipides

La prévention de la thrombose est l'objectif majeur du traitement des patients ayant développé un syndrome des antiphospholipides (SAPL). Il convient de distinguer les situations de prévention secondaire, c'est-à-dire avec un SAPL défini par un antécédent de thrombose veineuse, artérielle ou microvasculaire et la présence constatée à au moins deux reprises à 8 semaines d'intervalle d'anticorps antiphospholipides ou de lupus anticoagulant ou d'anticorps anti bêta 2 glycoprotéine I, de la présence d'anticorps antiphospholipides sans complications vasculaires, ce qui pose le problème de la prévention primaire. Dans la population dite saine, la prévalence d'anticorps antiphospholipides positive est de 1 à 4%, et peut s'élever jusqu'à 86% chez les patients ayant un diagnostic de lupus [313].

L'indication des agents antiplaquettaires en période gestationnelle sera abordée dans le chapitre suivant.

4.2.1.1. Prévention secondaire

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

En cas de thrombose veineuse profonde, si le patient développe une récurrence sous AVK à dose efficace (INR entre 2 et 3), il peut être proposé d'ajouter de l'aspirine à faible dose [314]. Des séries rétrospectives ont montré que l'anticoagulation efficace pas AVK avec un objectif cible d'INR > 3 était plus efficace que d'ajouter de l'aspirine aux AVK en maintenant un INR à 2 [315,316], mais n'ont pas été confirmées par la suite.

En cas de thrombose artérielle, le traitement proposé dépendra du site concerné. Il n'y a pas de place pour les agents antiplaquettaires lorsque la thrombose est extra-cérébrale. Par contre, en cas de thrombose cérébrale, l'étude APASS [317] montre que les AVK et l'aspirine à forte dose (325 mg/j) semblent d'efficacité égale sur la prévention de la récurrence et des complications dans le contexte SAPL.

Tableau 3163 : Warfarine vs aspirine en prévention secondaire de SAPL

| Comparaison | RR de survenue d'événements secondaire sous warfarine | RR de survenue d'événements secondaire sous aspirine |
|--|---|--|
| APASS Warfarine (INR entre 1,4 et 2,8) et aspirine 325 mg/j | RR : 0,99 ; IC95%=0,75-1,31 | RR : 0,94 ; IC95%=0,7-1,28 |

Toutefois, la revue de la littérature de Ruiz [318] ne donne pas de place à la prescription des agents antiplaquettaires en cas de thrombose cérébrale artérielle, mais privilégie les AVK avec un objectif d'INR > 3.

En cas de récurrence de thrombose artérielle, tout comme pour les thromboses veineuses, certaines équipes recommandent d'ajouter de l'aspirine (81 mg/j) aux AVK (cf revue de la littérature de George en 2009 [319]), mais aucune étude randomisée n'est disponible.

Concernant les autres agents antiplaquettaires, il n'existe pas d'étude randomisée, mais seules des études rétrospectives à faible effectif [320].

4.2.1.2. Prévention primaire

La présence isolée d'anticorps antiphospholipides pose le problème de la prévention primaire. Une conférence d'experts [321] recommande la prescription d'aspirine à la dose de 81 mg/j [322].

Une étude randomisée [323] comparant chez ces patients, l'aspirine à faibles doses au placebo ne montre pas de différence sur les taux de thrombose. Cependant, cette étude est critiquable et manque de puissance.

Rappelons que de nombreux patients porteurs d'anticorps antiphospholipides restent asymptomatiques.

Tableau 34 : Effet de l'aspirine en prévention primaire de SAPL

| Type d'étude | Inclusion | Comparaison | Résultats |
|-----------------------|---|--|--|
| Hereng [324] | Rétrospective 103 patients Délai entre dosage des Ac inconnu. Patients asymptomatiques | Aspirine surveillance | vs Moins d'événements thrombotiques dans le groupe aspirine |
| Erkan [323] | Randomisée et étude prospective en parallèle 98 dans bras randomisé. ≥ 2 dosages + espacés d'au moins 6 semaines. | Aspirine (81mg/j) vs placebo | vs HR : 1,04(95% CI 0,69-1,56). Pas d'effet de l'aspirine |
| Giron-Goncalvez [325] | prospective 178 patients. AU moins 2 dosages +, espacés de 8 à 12 semaines | Aspirine 325 mg/j +/-8 HBPM si situations à risque | Tous les patients avaient une prophylaxie. Aucun cas de thrombose. |

Compte tenu de la faible toxicité de l'aspirine à faibles doses, sa prescription pourrait être recommandée. Ceci ne se justifie que pour des anticorps retrouvés de façon constante à un taux significatif, chez des adultes. En effet, la présence transitoire d'anticorps antiphospholipides est fréquente, surtout chez l'enfant après des épisodes infectieux.

4.2.2. Thrombocytémie essentielle, maladie de Vaquez

Ces deux syndromes partagent des mécanismes physiopathologiques communs et exposent à un risque de complications à la fois thrombotiques et hémorragiques.

La prise en charge repose d'une part sur le dépistage et la correction des facteurs de risque cardiovasculaires, et d'autre part en grande partie sur la prescription d'antiplaquettaire (principalement l'aspirine), en plus de médicaments antiprolifératifs visant à diminuer le nombre de plaquettes ou de globules rouges.

Si les données manquent sur la thrombocytémie essentielle avec notamment l'absence d'étude randomisée, elles sont beaucoup plus fournies pour la maladie de Vaquez, avec une étude randomisée démontrant une réduction du nombre d'événements thrombotiques chez les patients recevant de l'aspirine, sans pour autant induire une augmentation du nombre de complications hémorragiques [326]. Néanmoins, pour la thrombocytémie essentielle, des études rétrospectives montrent la bonne tolérance de l'association de l'aspirine avec un antiprolifératif, ainsi qu'une diminution du risque d'événements thrombotiques [327,328], amenant par extrapolation, son usage en cas de thrombocytémie essentielle. Les dernières recommandations vont dans ce sens : prescription d'aspirine à faibles doses pour tous les patients, en dehors des contre-indications.

Les patients avec thrombocytémie essentielle sont classés en 3 groupes selon leur risque de survenue d'événement thrombotique ou hémorragique [326].

Les patients à bas risque sont définis comme < 40 ans, sans antécédent thrombotique ou hémorragique, et avec un nombre de plaquettes < 150 000.

Les patients à risque intermédiaire sont ceux entre 40 et 60 ans, sans antécédent thrombotique ou hémorragique, et avec un nombre de plaquettes <150 000.

Les patients à haut risque sont ceux > 60 ans **ou** avec antécédent de thrombose ou hémorragique **ou** avec une thrombocytémie essentielle > 150 000.

Pour les patients à haut risque, la prise en charge habituelle doit associer un antiprolifératif visant à réduire le nombre de plaquettes. Par contre, pour les patients à bas risque et à risque intermédiaire, il n'existe pas de données suffisantes pour privilégier une attitude thérapeutique. Deux travaux en cours, dont PT-1 trials évaluant aspirine vs aspirine + hydroxyurée.

L'aspirine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant un antécédent de saignement, ou un nombre de plaquettes très élevé [329], particulièrement en cas de biopsie ostéo-médullaire.

S'agissant de la maladie de Vaquez, un essai randomisé [330] comparant l'aspirine seule versus placebo, montre une diminution significative des événements vasculaires (3,2% pour les patients sous aspirine vs 7,9% pour les patients sans aspirine). Le suivi était de trois ans, et il n'a pas été montré de sur-risque hémorragique.

L'association aspirine + clopidogrel doit être prudente chez ces patients. L'étude CURE montre qu'elle entraîne certes une diminution de la survenue des événements cardiovasculaires, mais au détriment d'un sur-risque hémorragique, à prendre en compte chez ces patients à risque. Cette association peut être utile chez les patients présentant une complication thrombotique malgré un contrôle du nombre de plaquettes et une monothérapie, mais l'efficacité et la sécurité de cette approche n'a pas été étudiée [331].

Le clopidogrel peut être utilisé comme alternative à l'aspirine en cas d'intolérance ou de pathologie digestive [332].

Le cas particulier de la grossesse avec thrombocytémie essentielle, a fait l'objet d'une étude rétrospective [333] portant sur 63 grossesses, qui montre l'intérêt de l'aspirine à faibles doses.

La thrombocytose secondaire et la thrombocytose de l'enfant ne sont pas abordées dans ce document.

4.3. MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE

Il n'y a pas de place pour les agents antiplaquettaires dans le traitement ou la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse. Il n'est pas recommandé d'utiliser l'aspirine en prévention, quelle que soit l'indication [334]. Une étude randomisée est en cours (WARFASA study) : après 6 mois de traitement anticoagulant pour thrombose veineuse idiopathique les patients sont randomisés entre aspirine et placebo. Le but est d'analyser la prévention des récurrences et des événements cardiovasculaires dans cette situation.

5. PATHOLOGIES ARTERIELLES AUTRES (NON ATHEROMATEUSES, NON THROMBOTIQUES OU INFLAMMATOIRES)

5.1. DISSECTION DES TRONCS SUPRA AORTIQUES ET ANÉVRISMES INTRACRÂNIENS

Les dissections représentent environ 2,5% des étiologies des infarctus cérébraux (IC). Elles représentent près de 20% des étiologies d'infarctus cérébraux chez les patients de moins de 45 ans, ce qui représente la plus fréquente des causes identifiées.

Les dissections des artères des troncs supra-aortiques (TSA) peuvent survenir à la suite d'un traumatisme cervical majeur mais sont spontanées dans plus de la moitié des cas [335].

Plusieurs maladies du tissu conjonctif sont associées à une augmentation du risque de dissection, telles que la dysplasie fibromusculaire, le syndrome de Marfan, le syndrome d'Ehlers Danlos de type IV, l'ostéogénèse imparfaite et différentes pathologies génétiques associées à une anomalie du collagène [336].

Les IC secondaires aux dissections des TSA peuvent être la conséquence de phénomènes thromboemboliques, probablement le plus fréquemment, ou hémodynamiques [337]. Les dissections des artères intracrâniennes, plus fréquemment localisées au niveau du système vertébro-basilaire, sont de plus associées à un risque d'hémorragie sous arachnoïdienne [338].

Aucune étude randomisée comparant un régime d'antithrombotique par rapport à un autre n'a à ce jour été finalisée [339,340]. Une étude prospective multicentrique randomisée visant à comparer l'efficacité de deux stratégies thérapeutiques, antiplaquettaire et anticoagulante, est actuellement en cours (CADISS). Une première étape de cette étude réside dans une étude de faisabilité.

Les anticoagulants sont souvent préférés aux agents antiplaquettaires. Leur probabilité à prévenir la formation de thrombus au niveau de la zone de dissection est supérieure à celle des agents antiplaquettaires. Cependant les anticoagulants peuvent théoriquement favoriser l'extension locale de l'hématome de paroi pouvant résulter en une compression des structures de voisinage ou en une majoration du degré de sténose de l'artère avec potentiellement un effet néfaste au niveau hémodynamique. Une occlusion tardive avec défaillance hémodynamique a été observée chez 5/20 patients présentant une dissection traitée par héparinothérapie, dont une favorisant la survenue d'infarctus hémodynamiques [341].

Les différentes méta-analyses effectuées à partir des études observationnelles rapportées dans la littérature ainsi que les séries les plus larges n'ont pas permis d'identifier de différence statistiquement significative en termes de risque de décès ou d'IC quel que soit le traitement utilisé (Peto OR : 2.02 ; IC95%=0.62-6.60) [339,340]. Ces différentes études indiquent un taux de récurrence d'infarctus cérébral de moins de 2% quel que soit le type d'antithrombotique utilisé (antiplaquettaire : 1.9% vs anticoagulant : 2.0% ; p=0.66).

En termes de pronostic fonctionnel, il semble exister un discret bénéfice, non statistiquement significatif, du traitement par anticoagulants (OR : 0.77 ; IC95%=0.98-22 ; p 0.06) (26 études, 463 patients). En revanche, les hémorragies intracrâniennes et les hémorragies symptomatiques majeures sont observées principalement chez les patients traités par anticoagulants. Leur fréquence reste cependant faible (0.8%).

Des revues d'experts ont proposé l'utilisation d'agents antiplaquettaires ou d'anticoagulants en fonction des sous-groupes de patients (ex : anticoagulant en cas de sténose et épisode d'ischémie cérébrale ou antiplaquettaire en cas de dissection responsable d'une dilatation pseudo-anévrysmale avec signes de compression des structures de voisinage) [342]. Ces données nécessitent cependant d'être confirmées sur de plus larges séries.

Lors de la décision de mise en place d'un traitement antiplaquettaire une monothérapie est indiquée sans précision de la nature de l'antiplaquettaire. Il faut préciser que la plupart des résultats concernant le bénéfice des agents antiplaquettaires reposent sur l'utilisation de l'aspirine alors que les autres molécules ont été exceptionnellement évaluées.

Les dissections cicatrisent habituellement au cours du temps et les patients sont habituellement maintenus sous traitement antithrombotique sur une période de 3 à 6 mois. Cette durée de traitement est arbitraire et certains auteurs proposent de répéter les examens d'imagerie artérielle pour s'assurer de la recanalisation de l'artère avant de proposer une modification de la prise en charge thérapeutique.

L'évolution spontanée de la dissection artérielle cervicale peut se faire vers la persistance d'une sténose avec ou sans retentissement hémodynamique, une restitution ad-intégrum de la paroi ou une dilatation pseudo-anévrysmale. La persistance d'une sténose et la dilatation pseudo-anévrysmale ne semblent pas associées à une augmentation du risque de récurrence d'événement cérébro-vasculaire ischémique ou hémorragique.

Les recommandations de l'AHA sont les suivantes :

Pour les patients avec un IC ou un AIT et une dissection extracrânienne carotidienne ou cervicale un traitement antithrombotique est recommandé pour une période de 3 à 6 mois (Classe IIa, Niveau B).

L'efficacité relative des agents antiplaquettaires comparativement à l'anticoagulation est inconnue pour les patients avec un IC ou un AIT et une dissection carotidienne ou vertébrale extra crânienne (Classe IIb, Niveau B).

Il n'existe pas de données évaluant spécifiquement le bénéfice potentiel des agents antiplaquettaires autres que l'aspirine dans la prévention des IC associés aux dissections extracrâniennes.

Dissections intracrâniennes

Les dissections intracrâniennes sont plus rares que les dissections extra-crâniennes [343]. Le bénéfice des agents antiplaquettaires et des anticoagulants dans les dissections intracrâniennes spontanées n'a pas été spécifiquement étudié. Dans une série de 81 patients avec une dissection intracrânienne ou extra crânienne avec extension au niveau intracrânien Metso a mis en évidence une bonne tolérance et un bon pronostic fonctionnel des patients traités par warfarine ou aspirine [343]. Néanmoins 25 % des dissections intracrâniennes sont associées à une hémorragie sous-arachnoïdienne. Le risque d'une telle complication serait majeur dans les premiers jours [344]. Dès lors, le rapport bénéfice-risque des traitements antiplaquettaires dans cette indication doit être évalué au cas par cas.

Aucune stratégie thérapeutique ne peut être recommandée sur la base des données de la littérature actuellement disponibles.

Anévrysmes intracrâniens non rompus

Les anévrysmes intracrâniens sont observés dans près de 5 % de la population générale [345].

Le risque de rupture des lésions anévrysmales est dépendant de leur taille et de leur localisation mais peut être globalement estimé à 1% par an. La plupart de ces anévrysmes sont asymptomatiques et l'intérêt ou le risque de l'utilisation des agents antiplaquettaires dans cette population n'a pas été spécifiquement étudié. Dans 3 % à 4 % des cas ces anévrysmes seraient révélés par une ischémie cérébrale secondaire à la libération de thrombus formés au sein du sac anévrysmal. Ce risque serait indépendant de la taille de la lésion anévrysmale et de sa forme mais compliquerait préférentiellement les anévrysmes localisés dans la circulation antérieure [346,347].

L'imputabilité de la lésion anévrysmale doit toujours être discutée après exclusion des principales causes responsables d'IC. La meilleure stratégie thérapeutique de prévention secondaire dans cette situation est à ce jour indéterminée. Dans une étude menée chez 41 patients suivis sur une période de 50±44 mois, Qureshi met en évidence une récurrence d'IC parmi 20 patients traités médicalement et une récurrence parmi 21 patients traités chirurgicalement [347]. Le risque de récurrence à long terme semble donc faible.

Dans une série de 15 patients ayant présenté un IC ou un AIT dans le territoire de la lésion anévrysmale, Clavière [348] met en évidence une absence de récurrence d'événement ischémique après une période d'observation moyenne de 393 jours (moyenne : 182 [6-1825]). Deux patients sur 15 ont présenté une rupture de leur lésion anévrysmale dans les suites de cet accident. La présence de phénomènes thrombotiques au sein de l'anévrysme pourrait contribuer à la survenue de phénomènes inflammatoires potentiellement responsables d'une altération de la structure de la paroi de l'artère augmentant son risque de rupture.

Sur la base du faible risque de récurrence d'événement ischémique et de rupture observé dans les différentes études, un traitement conservatif de la lésion anévrysmale avec mise en place d'un traitement antiplaquettaire peut être proposé, notamment en cas d'anévrysme de petite taille. L'apport des agents antiplaquetitaires autres que l'aspirine est indéterminé. Aucune étude n'a évalué le bénéfice et le risque de l'utilisation d'une bithérapie antiplaquettaire.

Aucune recommandation autre qu'un avis d'expert ne peut être proposée.

5.2. PATIENT PORTEUR D'UNE ENDOPROTHÈSE POUR CAUSE NON ATHÉROMATEUSE

(Ex : couverture d'une dissection)

Le développement rapide des cathéters et des techniques neuroendovasculaires s'est accompagné d'une augmentation du spectre des pathologies neurologiques pour lesquelles ces stratégies peuvent être proposées.

La mise en place d'un stent peut se faire à la faveur d'indications très diverses telles que l'exclusion d'une lésion anévrysmale ou le traitement d'une sténose secondaire à une dissection, une inflammation ou une plaque athéroscléreuse. Le type de stent pourra être différent en fonction de l'indication car la force radiale du stent n'a pas besoin d'être élevée dans les lésions anévrysmales ou les dissections alors qu'elle doit être conséquente lors d'une sténose athéroscléreuse [349]. Les stents possédant une faible force radiale permettraient de limiter le risque de lésions endothéliales et limitent le risque de sténose par prolifération myo-intimale.

La mise en place d'un stent s'accompagne à la phase initiale d'un risque de thrombose intra-stent lié à l'implantation d'un matériel étranger puis à un risque ultérieur de sténose intra-stent pouvant contribuer à la survenue de turbulences du flux sanguin favorisant la survenue d'embols.

La stratégie thérapeutique médicamenteuse dans les suites de la pose d'un stent a donc pour premier objectif de prévenir la survenue d'événements thrombotiques le temps de la ré-endothélialisation [350].

Les pathologies neurologiques concernées, dominées par les anévrysmes et malformations artérioveineuses sont nombreuses et diverses ce qui rend difficile la mise en œuvre d'essais thérapeutiques permettant d'évaluer la meilleure stratégie d'utilisation des agents antiplaquetitaires chez ces patients. Dès lors le rationnel sur lequel se base l'utilisation des agents antiplaquetitaires découle directement des études préventives et interventionnelles menées en cardiologie. Les agents antiplaquetitaires sont utilisés avant et au décours du traitement endovasculaire pour prévenir la survenue d'une thrombose aiguë intra-stent. A la phase initiale, une bithérapie antiplaquettaire par aspirine et clopidogrel est recommandée pour limiter le risque de thrombose aiguë. La durée de cette bithérapie antiplaquettaire est au minimum de 1 mois et pourrait varier en fonction du territoire artériel, du type et du nombre de stent mis en place. De plus, le risque de survenue d'événements thrombotiques tardifs (après 8 semaines) serait augmenté lorsque les stents sont multiples et se superposent [351]. A l'issue de la bithérapie antiplaquettaire une simple antiagrégation est habituelle, le temps d'une réendothélialisation complète laquelle survient habituellement en 28 à 96 jours. La durée optimale de

l'anti-agrégation n'a pas été spécifiquement étudiée mais semble étroitement dépendante de l'indication de la mise en place du stent [350].

Stenting des dissections des artères cervicales et intracrâniennes

Les indications du traitement par stenting au cours des dissections artérielles des troncs supra-aortiques ne sont pas à ce jour définies. Deux situations doivent être distinguées, celle de l'urgence et celle de la prise en charge à distance. Dans la phase aiguë de l'infarctus cérébral le stenting a pu être proposé par certains auteurs au cours de récurrence d'événements ischémiques malgré un traitement antithrombotique optimal, lors d'insuffisance hémodynamique sévère ou en cas de contre-indication au traitement anticoagulant [352,353]. Plusieurs auteurs ont rapporté la faisabilité d'une telle procédure en phase aiguë [354], mais aussi un risque élevé d'événement cérébro-vasculaire, de l'ordre de 10%. Kadkhodayan rapporte sur une série de 29 patients un taux d'occlusion à 30 jours de 6,9% [355]. Toutefois dans une revue de 13 études menées entre 1997 et 2008 et incluant 63 patients traités par stenting pour une dissection extracrânienne, Donas montre un excellent taux de perméabilité des stents à 1 an [356], élément confirmé par le très faible taux de resténose intra-stent. Le bénéfice de cette stratégie thérapeutique demeure cependant à évaluer sur de plus grandes séries.

En dehors des situations d'urgence, certains auteurs proposent un stenting des sténoses persistantes post-dissection, en raison du risque doublé de survenue de complications thromboemboliques (0.7 vs 0.3 %) [357]. D'autre part certains auteurs ont proposé le stenting dans la prise en charge des anévrysmes post-dissection [358]. Dans l'étude de Touze, une fréquence de 49,3% d'anévrysme post-dissection est observée sur une cohorte de 71 patients. La présence de dissections multiples et d'artères redondantes dans leur structure constituent les principaux facteurs de risque d'anévrysme [359]. Parmi ces patients, à l'issue d'un suivi moyen de plus de 3 ans, aucun infarctus cérébral n'a été décelé, 46 % des anévrysmes sont restés de taille identique, 36 % ont disparu et aucun n'a augmenté de volume. La disparition des anévrysmes est plus fréquente lorsqu'ils sont initialement localisés sur la circulation vertébrale par rapport à la circulation antérieure. (83 vs 36%). Ce bon pronostic lié à ces anévrysmes doit toujours être pris en compte avant toute décision de thérapeutique interventionnelle. Néanmoins des cas rares de ruptures d'anévrysmes disséquants ou de complications neurologiques tardives sont rapportés [360], sous forme d'épistaxis ou de compression des structures de voisinage. Tsai [361] rapporte chez 7 patients suivi pendant 10 à 32 mois, une bonne tolérance du stenting pour anévrysme disséquant post-dissection et pour lesquels un traitement par clopidogrel plus aspirine pendant 3 mois puis aspirine en monothérapie au long cours est proposé.

Dans l'ensemble des séries pour lesquelles un stenting carotidien est proposé dans les suites d'une dissection, un traitement par aspirine est maintenu au long cours. Le rapport bénéfice-risque de ce traitement n'a pas été évalué.

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 d'un à trois mois suivie d'un traitement par aspirine pour une période de 6 à 12 mois.

Anévrysmes disséquants vertébro-basilaires

Très peu d'études ont évalué le rapport bénéfice/risque du stenting des anévrysmes vertébro-basilaire disséquants et les indications de cette stratégie thérapeutique ne sont pas définies. Lorsqu'un stent est mis en place l'utilisation d'une bithérapie antiplaquettaire initiale suivie d'une simple anti-agrégation semble indispensable car les rares cas d'occlusion du stent (4,7%) décrits dans la littérature sont survenus chez des patients pour lesquels aucun traitement antiplaquettaire n'avait été mis en place [362,363].

Stenting des anévrysmes intracrâniens

Le stenting/coiling des anévrysmes cérébraux peut être effectué dans une situation d'urgence, en prévention secondaire de récurrence d'une hémorragie sous-arachnoïdienne, ou en dehors de toute situation aiguë dans le cadre d'une prévention primaire.

Quelle que soit la phase, le traitement endovasculaire des anévrysmes cérébraux comporte un risque de complications thromboemboliques qui justifie l'utilisation d'un traitement antiplaquettaire.

Dans un contexte d'hémorragie sous-arachnoïdienne, la bonne tolérance de l'aspirine dans cette situation d'urgence a été démontrée mais son bénéfice sur le pronostic reste incertain [364]. Ainsi le taux de saignement est de l'ordre de 2,8% après coiling+aspirine alors qu'il est de 2,4 % dans le groupe de patients traités par simple coiling. Si le risque d'hémorragie intracérébrale reste faible après mise en place d'un stent sur un anévrysme intracrânien symptomatique Kung rapporte une augmentation des risques de complications hémorragiques secondaires à la réalisation d'une ventriculostomie ou la mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale [365].

Dans un contexte de prévention primaire de nombreuses séries non contrôlées ont été rapportées. Le risque principal du stenting demeure la thrombose aiguë. Ce risque ne doit pas dépasser le risque lié à l'évolution spontanée de l'anévrysme. Le type de stent pourrait être un élément important associé au risque thromboembolique. Fiorella rapporte un taux élevé de 9.3% d'événements thromboemboliques en utilisant le stent neuroform [350,349]. D'autres auteurs rapportent des taux plus bas de l'ordre de 4 % [366]. La plupart des événements thrombotiques surviennent dans les jours suivants l'implantation du stent [367]. Les schémas thérapeutiques d'utilisation des agents antiplaquetitaires sont variables en fonction des études. Toutefois une période de bithérapie antiplaquettaire de 1 à 3 mois par aspirine et clopidogrel suivie d'une simple anti-agrégation pour une période de 6 mois à 1 an est généralement proposée [368,369,370]. Des survenues tardives de thrombose intra-stent ont été rapportées après arrêt du traitement antiplaquettaire, ce qui soulève la question de la durée optimale de ce traitement ainsi que celle de la modalité de surveillance de cette thérapeutique. Pour les anévrysmes de plus de 3.5 mm de diamètre Fiorella préconise la poursuite d'un traitement au long cours par aspirine sans qu'il y ait d'étude randomisée permettant de justifier cette stratégie [371,350]. Outre le risque de thrombose aiguë la mise en place d'un stent peut se compliquer de sténoses intra-stents qui s'accompagnent d'un risque théorique de survenue d'embolies. La fréquence de ces sténoses intra-stents semble faible, de l'ordre de 5 %. Ces sténoses seraient rarement symptomatiques. Toutefois leur risque et leur profil évolutif restent à ce jour indéterminés. Aucune recommandation sur la poursuite du traitement antiplaquettaire en cas de sténose intra-stent ne peut être établie à ce jour.

Plusieurs études suggèrent par ailleurs la bonne tolérance de cette stratégie thérapeutique. A titre d'exemple, dans une série traitant 181 anévrysmes asymptomatiques avec stent et double agrégation plaquettaire pendant une période de 6 mois (clopidogrel 75 à 15 mg et aspirine 250 mg/j) un taux de saignement de 0.5 % a été observé, comparable à celui observé dans le cas d'anévrysmes traités par coiling seul (0.2%) suggérant l'absence de risque hémorragique cérébral associé à cette stratégie thérapeutique. En pratique, Maldonado estime que l'utilisation d'une combinaison d'agents antiplaquetitaires dans les suites d'un stenting d'artère cérébrale diminue par 2 le risque de survenue d'événements thromboemboliques [369].

En conclusion, si l'utilisation d'une bithérapie antiplaquettaire par aspirine et clopidogrel est communément admise dans les semaines suivant la mise en place d'un stent, aucune étude randomisée contre placebo n'est disponible pour définir le bénéfice de cette stratégie thérapeutique au long cours, ni ces modalités optimales.

Occlusion des veines centrales de la rétine

Les occlusions des veines centrales de la rétine sont favorisées par l'HTA, le diabète, le glaucome chronique ou les états prothrombotiques. Des stratégies médicales (agents antiplaquetitaires et anticoagulants) et chirurgicales ont été proposées mais les études bien conduites restent peu nombreuses. Une amélioration partielle de l'acuité visuelle a été rapportée dans toutes les études indépendamment de la molécule utilisée. Le taux de complications néovasculaires varie entre 0 et 35

% et celui des complications hémorragiques oculaires de 0 à 20%. Aucun bénéfice d'un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant ne peut être établi [372].

Aucune recommandation claire ne peut être établie sur la base des données de la littérature.

6. SITUATIONS PARTICULIERES

6.1. SUJETS ÂGÉS

Les agents antiplaquetitaires (aspirine, clopidogrel) sont de plus en plus prescrits chez les personnes âgées pour prévenir les accidents thrombotiques dans les indications classiques validées (cardiopathie ischémique, AVC, AOMI), plus fréquentes dans cette population [6]. Rappelons que l'âge supérieur ou égal à 75 ans constitue un des 5 paramètres du score CHADS₂ [373].

En revanche, les prescriptions inappropriées ne sont pas rares [6].

Considérations générales sur les études

La plupart des auteurs considère que les agents antiplaquetitaires sont généralement sous-utilisés chez les personnes âgées (notamment les personnes très âgées ou fragiles), c'est-à-dire que toutes celles qui pourraient bénéficier de ce traitement n'en disposent pas, vraisemblablement par une surestimation du risque hémorragique [374,375,376,377,378,379].

Il n'y a pas d'étude prospective spécifique comprenant un nombre important de patients sur l'efficacité et la tolérance des agents antiplaquetitaires chez la personne âgée hormis l'étude BAFTA [380].

La limite inférieure d'âge pour considérer des patients comme âgés est souvent 65 ans alors que l'on admet désormais comme personnes âgées les sujets de plus de 75 ans, ainsi que les sujets de plus de 65 ans polyopathologiques.

On dispose généralement d'études sur des groupes de patients d'âges variables au sein desquels sont parfois individualisés des sous-groupes de personnes âgées, sans que l'on dispose pour autant systématiquement de résultats pour ces sous-groupes : l'âge moyen était de 62,5 ans dans l'étude CAPRIE [92] sans données sur les personnes âgées, les personnes âgées de plus de 75 ans étaient exclues dans l'étude CLARITY [124], l'âge moyen était de 61,2 ans dans la COMMIT study [381] avec 26% de sujets au-dessus de 70 ans, l'âge moyen était de 64,2 ans dans l'étude CURE [121] avec 49,4 % des sujets au-dessus de 65 ans.

Seules les études WASPO [382] et BAFTA ont inclus exclusivement des patients de 75 ans et plus.

Les critères d'inclusion et d'exclusion des études comparant agents antiplaquetitaires et AVK sont souvent tels que les personnes âgées ne peuvent pas être incluses, ou que seuls sont inclus des patients peu âgés et sans comorbidité trop importante (avec notamment l'exclusion des sujets chuteurs).

Les études sur l'efficacité des agents antiplaquetitaires n'incluent habituellement pas les sujets âgés, ou bien ne comparent pas à la fois efficacité et risques [383,374,384,385,386].

Les études de tolérance (ou l'analyse de la tolérance au cours d'études d'efficacité) sont généralement peu documentées et ne concernent que des patients sélectionnés. Elles ne portent alors que sur certains effets indésirables comme les hémorragies cérébrales et les hémorragies digestives.

Efficacité

Les indications des médicaments agents antiplaquetitaires chez les personnes âgées ne diffèrent pas de celles des adultes jeunes.

L'âge ne diminue pas l'action des agents antiplaquettaires [387,388,103]. Leur efficacité serait même supérieure chez les sujets très âgés [387].

Aucune étude prospective ne permet actuellement de préférer sur le plan de l'efficacité un antiplaquettaire parmi ceux le plus souvent utilisés (aspirine et clopidogrel).

Aucune étude prospective ne permet de proposer une dose différente de celle préconisée pour la même indication chez l'adulte plus jeune.

Tolérance

Il existe une relation linéaire entre la posologie de l'aspirine et la survenue d'effets indésirables hémorragiques gastro-intestinaux dans la population générale incluant les personnes âgées.

L'âge constitue un risque supplémentaire de complication gastro-intestinale induite par l'aspirine, même s'il n'existe pas de relation linéaire avec le vieillissement.

Les événements hémorragiques sous aspirine ou clopidogrel sont fréquents (*a fortiori* si l'on inclut les accidents cutanés). Ils sont évalués entre 3,6% et 10% selon les études. Pour le prasugrel, la survenue significativement plus fréquente d'accidents hémorragiques chez les sujets de plus de 75 ans a conduit à contre-indiquer ce médicament après 75 ans en France (alors qu'il est autorisé dans certains pays à demi-dose).

En pratique quotidienne, les personnes âgées traitées par agents antiplaquettaires ont un risque accru de complications favorisées notamment par les chutes, les maladies associées (insuffisance rénale, pathologies digestives...) et les interactions médicamenteuses (avec les anticoagulants, héparine ou AVK, les AINS et les ISRS) [389,390391].

Conséquences pratiques

Il n'est pas possible de déterminer de façon précise le rapport entre le bénéfice et le risque des agents antiplaquettaires chez les personnes âgées ou très âgées, d'autant qu'il s'agit d'une population très hétérogène avec de multiples situations cliniques éventuellement associées.

Si les indications et les contre-indications des agents 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 3 points.

- D'une part, les situations de contre-indications (ulcérations gastro-intestinales, antécédent d'hémorragie intracrânienne) sont plus fréquentes et doivent être recherchées systématiquement.
- D'autre part, 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 et des chutes).
- Les situations d'associations médicamenteuses à risque d'interaction sont plus fréquentes chez les personnes âgées. Elles concernent principalement les associations d'agents antiplaquettaires et d'anticoagulants (héparine), mais aussi les associations d'antiplaquettaires et d'AINS, de corticoïdes ou d'ISRS. Notamment, une personne âgée recevant un antiplaquettaire pour une pathologie et présentant une autre pathologie nécessitant un traitement anticoagulant sont des situations fréquentes (avec le problème de la persistance de l'action anti-agrégante les jours suivant l'arrêt de l'antiplaquettaire).

Cas particulier de la fibrillation auriculaire (FA)

Cette situation bénéficie d'études spécifiques menées comparativement au traitement par AVK. Toutefois les recommandations américaines et européennes actuelles sur la prévention des accidents vasculaires ischémiques au cours de la FA sont fondées sur une méta-analyse de 5 essais randomisés contrôlés sans aveugle, avec des critères d'inclusion ne correspondant pas aux patients rencontrés en pratique quotidienne [392].

L'étude BAFTA a comparé l'utilisation de la warfarine (pour un INR entre 2 et 3) et de l'aspirine (ASA, à la dose de 75 mg) chez 973 patients de 75 ans et plus (âge moyen 81 ans) ayant une FA. Parmi les critères d'exclusion, l'investigateur juge que, sur la base de facteurs de risque ischémique et hémorragique, le patient doit ou ne doit pas être traité par warfarine. Le risque d'hémorragie majeure (intracrânienne, ou nécessitant une transfusion ou léthale) n'est pas supérieur dans le groupe warfarine versus le groupe aspirine. Mais le nombre d'événements est limité et 40% des patients sous warfarine en recevait déjà avant l'étude. D'autre part, des patients n'ont finalement pas reçu le traitement de leur groupe.

L'étude WASPO sur la prévention des AVC chez 75 octogénaires avec FA a comparé warfarine (pour INR entre 2 et 3) et ASA (300 mg). Elle a été interrompue prématurément, notamment en raison d'effets indésirables plus fréquents avec l'ASA alors que les critères d'exclusion étaient déjà nombreux.

Au cours de la FA, les agents antiplaquettaires ne représentent une solution alternative aux AVK que lorsque le risque hémorragique est important (incluant les chutes fréquentes) [393], ou en cas de contre-indication aux AVK. Néanmoins les agents antiplaquettaires comportent aussi un risque hémorragique, certes moindre, mais non négligeable.

Chez le sujet âgé, le choix du traitement anti-thrombotique au cours de la FA doit résulter d'une évaluation individuelle de tous les facteurs de risque à la fois thrombo-emboliques et hémorragiques. Par accord professionnel, ces facteurs incluent les facteurs classiques de risque thrombotique et de risque hémorragique, auxquels on doit ajouter des paramètres gériatriques (risque élevé de chute, isolement social, troubles cognitifs, difficulté du suivi biologique) [393,394,395].

6.2. PATIENT INSUFFISANT RÉNAL CHRONIQUE

L'insuffisance rénale (IR) chronique expose à un risque accru d'événements cardiovasculaires [396,397]. Les syndromes coronaires aigus ont un pronostic plus sévère chez les insuffisants rénaux [398]. La prévention des accidents de l'athérombose par les agents antiplaquettaires a fait l'objet de nombreuses études portant sur leur spécificité pharmacologique chez l'insuffisant rénal, leurs efficacité et risques particuliers, leurs indications potentielles (progression de l'IR, thrombose de greffon rénal, thrombose de fistule de dialyse, prévention cardiovasculaire).

6.2.1. Action anti-agrégante

La résistance à l'aspirine est plus fréquente chez l'insuffisant rénal. La comparaison de dialysés, d'insuffisants rénaux en stade 3-4 et de témoins sans IR montre que la réponse à l'aspirine (Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA, VerifyNow Aspirin*) est plus faible chez l'insuffisant rénal et le taux de résistance plus élevé (Tableau 35) [399].

Tableau 35 : Résistance à l'aspirine chez l'insuffisant rénal.

| | Hémodialyse chronique | IR stade 3-4 non dialysés | Sans IR | p= |
|----------------------------------|-----------------------|---------------------------|------------|--------|
| Patients (N=) | 115 | 130 | 130 | |
| Pts résistants à l'aspirine (N=) | 53 (46,1%) | 32 (24,7%) | 22 (16,9%) | <0,001 |

L'inhibition plaquettaire induite par le clopidogrel est réduite chez l'insuffisant rénal. Une autre étude compare la réponse au clopidogrel en présence ou en absence d'une insuffisance rénale. Le même test VerifyNow P2Y12 est utilisé. L'inhibition plaquettaire est plus forte en l'absence d'IR, réduite chez l'insuffisant rénal, que la dose de clopidogrel soit de 75 ou de 150 mg/j (Tableau 36) [400].

Tableau 36 : Résistance au clopidogrel chez l'insuffisant rénal

| | IR dialysée clopidogrel 150 mg/j | IR dialysée clopidogrel 75 mg/j | Pas d'IR | p= |
|-----------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------|-------|
| Patients (N=) | 18 | 18 | 23 | |
| Unités réaction P2Y12 | 302±81 | 308±70 | 239±87 | 0,013 |
| % d'inhibition | 23±14 | 21±16 | 35±20 | 0,026 |

En pratique, l'étude montre que la résistance au clopidogrel, qui atteint un insuffisant rénal sur 3, ne peut être surmontée par le doublement posologique.

6.2.2. Risque hémorragique

En prévention primaire, le risque associé à la prise d'agents antiplaquettaires a été documenté dans la méta-analyse récente de 6 essais cliniques, atteignant 0,01% par an pour les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (AVC) et 0,03% par an pour les hémorragies graves extracrâniennes [401]. Le risque hémorragique des agents antiplaquettaires dépend aussi de leur administration isolée ou en association. Pour les hémorragies digestives hautes, le risque, multiplié par 2 sous aspirine ou clopidogrel seuls, par 3 à 4 avec leur combinaison, est majoré chez l'insuffisant rénal [402]. L'IR compte parmi les paramètres majeurs des scores de risque hémorragique associé à la prescription d'agents antiplaquettaires [403].

6.2.3. Progression de l'IR

Sous aspirine à faible dose (150 mg/j), la microalbuminurie n'est pas réduite et la clearance de la créatinine n'est pas modifiée [404].

6.2.4. Thrombose de greffon rénal

Si les progrès des traitements immunosuppresseurs ont réduit de façon importante les pertes de greffons par rejet aigu d'origine immunologique, la thrombose vasculaire reste toujours un risque de la transplantation rénale. La thrombose précoce de la veine rénale, qui survient chez 0,4 à 6% des transplantés, en est la cause prépondérante actuellement. La fréquence de survenue d'une thrombose veineuse rénale du greffon a été comparée chez les transplantés d'Oxford, au cours de deux périodes, avant et après introduction d'une stratégie préventive par aspirine (75 mg/j) : 27/475 (5,6 %) sans aspirine de 1985 à 1991, et 6/480 (1,2%) sous aspirine, après 1991 ($p < 0,01$) [405].

Une autre étude anglaise a évalué la thrombose microvasculaire au sein du greffon par la biopsie à l'aiguille, avant et après introduction de la prévention par aspirine : 6/121 (5%) vs 0/105 (0%), $p = 0,03$. Un an après la transplantation, la survenue d'une néphropathie du greffon est moindre avec l'aspirine : 16 vs 26% ; $p = 0,0075$ [406]. La prévention par aspirine est depuis recommandée [407].

6.2.5. Thrombose d'un accès vasculaire d'hémodialyse

La prévention de thrombose des fistules artério-veineuses et pontages prothétiques artério-veineux pour d'hémodialyse a été évaluée avec les anticoagulants et les agents antiplaquettaires. Dans une méta-analyse des essais conduits contre placebo, les premiers (warfarine) majorent les complications hémorragiques (OR : 1,76, 95%IC 0,78 -3,99), alors que l'aspirine réduit la thrombose (OR : 0,42 ; IC95%=0,20-0,85 ; $p = 0,02$) sans majoration du risque hémorragique. Le clopidogrel est également supérieur au placebo [408].

Une étude multicentrique nord-américaine portant sur 649 insuffisants rénaux débutant un programme de dialyse dans 13 centres a comparé la prévention de thrombose/sténose de pontage prothétique artério-veineux par aspirine (25 mg x2/j) et dipyridamole (200 mg x2/j) au placebo. Le traitement est initié lors de la création de l'accès vasculaire, et poursuivi ensuite. Le critère principal de jugement est la perméabilité sans thrombose ou nécessité de recourir à une procédure de désobstruction. Au décours du suivi d'un an, la perméabilité sans revascularisation est un peu plus élevée avec la prévention par aspirine dipyridamole (28 vs 23% ; HR : 0,76 ; IC95%=0,60-1,24 ; $p = 0,02$). On n'observe pas de majoration des hémorragies majeures dans le groupe traité [409].

6.2.6. Prévention cardiovasculaire au cours de l'IR

La survenue d'événements cardiovasculaires est majorée chez l'insuffisant rénal, dont la morbi-mortalité d'origine cardiovasculaire est l'un des déterminants pronostiques [410,411,412]. Une prévention primaire par l'aspirine a été évaluée chez les insuffisants rénaux hypertendus ou diabétiques.

La stratification des 18 597 hypertendus ayant une HTA diastolique de l'étude HOT (Hypertension Optimal Treatment) selon leur fonction rénale (filtration glomérulaire calculée) a permis de quantifier, au décours d'un suivi moyen de 3,8 ans, l'impact du traitement par aspirine 75 mg versus placebo chez l'insuffisant rénal (Tableau 37) [413].

Tableau 37 : Bénéfice et risque de la prévention cardiovasculaire par l'aspirine chez l'hypertendu en fonction de la fonction rénale dans HOT

| Filtration glomérulaire (ml/min/1,73 m ²) | <45 | 45-59 | >60 | p= |
|---|------|-------|--------|------|
| Patients (N=) | 536 | 3 083 | 14 978 | |
| Réduction d'événements cardiovasculaires | 66% | 15% | 9% | 0,03 |
| Réduction de mortalité | 49% | 11% | 0 | 0,04 |
| Hémorragies majeures (HR=) | 2,81 | 1,70 | 1,52 | 0,3 |

La protection apportée par l'aspirine est d'autant plus importante que la fonction rénale est dégradée, au prix toutefois d'un risque hémorragique supérieur. Pour 1000 patients à filtration glomérulaire <45 ml/min/1,73 m² traités 3,8 ans, on évite 76 événements cardiovasculaires et 54 décès, au prix de 27 hémorragies majeures.

L'intérêt de l'aspirine en prévention primaire en fonction de la filtration glomérulaire a également été évalué chez le diabétique de type 2, dans l'étude japonaise JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes). Les 2 523 diabétiques inclus, stratifiés selon leur fonction rénale, sont traités par aspirine (81 ou 100 mg/j) ou placebo. Le critère primaire de jugement est la survenue d'événements cardiovasculaires, maladie coronaire, AVC, artériopathie des membres inférieurs, mortels ou non [414]. Au décours d'un suivi médian de 4,37 ans, le bénéfice de l'aspirine dépend aussi de la fonction rénale (Tableau 38).

Tableau 178 : Prévention des événements cardiovasculaires par l'aspirine chez le diabétique de type 2 selon la filtration glomérulaire dans l'étude JPAD

| Filtration glomérulaire (ml/min/1,73 m ²) | <60 | 60-89 | >90 | p= |
|---|-------------|-------------|-------------|----------------|
| Patients (N=) | 632 | 1373 | 518 | |
| Evénements cardiovasculaires (CV) | 8,5 vs 6,5% | 4,5 vs 7,7% | 3,6 vs 4,1% | 0,32/0,01/0,89 |
| Réduction d'événements CV (HR=) | 1,34 | 0,57 | 0,94 | 0,32/0,01/0,89 |

La protection de l'aspirine, absente lorsque la fonction rénale est préservée, apparaît lorsque la fonction rénale se dégrade et que la filtration glomérulaire est comprise entre 60 et 89 ml/min/1,73m². En revanche, les malades dont la filtration est inférieure à 60 ml/min/1,73m² ne bénéficient pas de l'aspirine, alors que leur fréquence d'événements cardiovasculaire est supérieure. Les raisons de cette différence sont incertaines, qu'il s'agisse d'une résistance à l'aspirine (majoration de posologie requise ?) ou d'un mécanisme de thrombose différent [414].

Une étude *post hoc* de CHARISMA a comparé la prévention par aspirine seule (75-160 mg/j) à l'adjonction de clopidogrel (75 mg/j) ou d'un placebo chez 15 603 patients ayant un athérome authentifié ou des facteurs de risque cardiovasculaires multiples. Trois groupes sont analysés : non diabétiques, diabétiques avec ou sans atteinte rénale. Alors qu'on n'observe pas de majoration de mortalité globale ni de la mortalité cardiovasculaire chez les non diabétiques et les diabétiques sans néphropathie, les diabétiques ayant une néphropathie recevant le clopidogrel en complément de l'aspirine ont plus d'événements cardiovasculaires, et une mortalité supérieure à ceux qui ne reçoivent que l'aspirine. Il n'y a en revanche pas de surcroît d'hémorragies sévères entre les deux groupes [47].

*L'aspirine à faible dose est recommandée chez l'insuffisant rénal en monothérapie en prévention primaire et secondaire.
En dehors du post IDM ou d'une revascularisation coronaire percutanée (bithérapie), le clopidogrel et le prasugrel doivent être évités en cas de néphropathie diabétique.*

6.3. GROSSESSE

6.3.1. Indications

6.3.1.1. Indications obstétricales

Pré-éclampsie

La pré-éclampsie serait la conséquence d'un défaut de placentation (invasion du trophoblaste par les artères spiralées) avec activation plaquettaire, formation de caillot et déséquilibre du ratio prostacycline/thromboxane A2 conduisant à l'ischémie placentaire [415,416,417]. C'est en inhibant ces mécanismes que les agents antiplaquettaires pourraient prévenir l'apparition de la pré-éclampsie [418,419].

Deux méta-analyses récentes : une revue Cochrane 2007 [420] incluant 59 études soit 37 560 femmes et une méta-analyse de 2010 [421] incluant 27 études soit 11 348 femmes analysent l'effet de faibles doses d'aspirine (50 à 160 mg) sur la survenue de pré-éclampsie chez des femmes à risque. Les faibles doses d'aspirine entraîneraient une réduction modérée du risque de pré-éclampsie (RR : 0,83 ; IC95%=0,77-0,89).

Bien que la définition précise des femmes « à haut risque » soit variable, il apparaît que la prévention par aspirine soit plus efficace chez les femmes à haut risque (antécédent de pré-éclampsie sévère, diabète, hypertension artérielle, maladie rénale, ou maladie auto-immune). Le risque est dit « modéré » quand les femmes ont une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : primipare, hypertendue sans élévation de la protéinurie, index de résistance élevé au doppler des artères utérines, grossesse multiple, adolescente, ou antécédent familial de pré-éclampsie sévère. La différence de risque sous traitement par aspirine est de -5,2% pour les femmes à « haut risque », alors qu'elle n'est que de -0,84% chez les femmes à risque modéré.

Par ailleurs, le traitement semble plus efficace s'il est débuté avant la 16^{ème} semaine (avant le début de la placentation) avec un risque relatif de pré-éclampsie de 0,47 (IC95%=0,34-0,65) avec une prévalence de 9,3% dans le groupe traité versus 21,3% dans le groupe contrôle. Si le traitement est débuté après la 16^{ème} semaine, la réduction est non significative (RR : 0,81 ; IC95%=0,63-1,03).

Enfin, les recommandations de la huitième conférence de l'ACCP [422] de 2007 concluent également à un bénéfice du traitement par aspirine avec 15% de réduction de risque de pré-éclampsie, 8% de réduction du risque de naissance prématurée, et 14% de réduction du risque de mort fœtale in utero.

Il est recommandé de traiter préventivement par aspirine faible dose (75 mg/j) les femmes enceintes à haut risque de pré-éclampsie. Ce traitement doit être instauré avant la 16^{ème} semaine, mais il semble souhaitable de l'arrêter avant la 32^{ème} semaine car il n'y a plus aucun effet à en attendre sur la vascularisation placentaire et cela expose la mère et le fœtus aux effets indésirables.

Retard de croissance intra-utérin (RCIU)

La physiopathologie du RCIU est commune avec celle de la pré-éclampsie [415]. Nous excluons de notre propos les cas de RCIU liés à une malnutrition par exemple, ou à une pathologie autre que la pré-éclampsie. La méta-analyse de Bujold précédemment citée suggère un bénéfice du traitement précoce (avant la 16^{ème} semaine) par faibles doses (de 50 à 160 mg/j) d'aspirine. Risque relatif de RCIU : 0,44 [0,30 – 0,65]. Prévalence du RCIU dans le groupe traité 7%, versus 16,3% dans le groupe contrôle.

Il est recommandé de traiter préventivement par aspirine faible dose (75 mg/j) les femmes enceintes à haut risque de RCIU. Ce traitement doit être instauré avant la 16^{ème} semaine, mais il semble souhaitable de l'arrêter avant la 32^{ème} semaine, pour les mêmes raisons que ci-dessus.

Fausses couches à répétition

Il faut distinguer les fausses couches à répétitions inexpliquées (pas de syndrome des antiphospholipides (SAPL), pas d'anomalie chromosomique ou endocrinienne) de celles pour lesquelles une de ces étiologies est présente.

- Fausses couches à répétition inexpliquées.

Les fausses couches à répétition sont définies comme la survenue itérative de deux ou trois fausses couches. Deux études multicentriques randomisées récentes [423,424] n'ont pas mis en évidence de bénéfice d'un traitement antithrombotique par aspirine seule ou combinée à une HBPM à dose préventive par rapport au placebo sur le taux de naissances vivantes.

Il n'est pas recommandé de donner de l'aspirine en prévention des fausses couches à répétition inexpliquées.

- Fausses couches à répétition associées à un syndrome des antiphospholipides (SAPL)

L'association d'héparine non fractionnée (HNF) et d'aspirine à faible dose permet de réduire le taux de fausse couche chez les femmes présentant un SAPL avec antécédent de fausses couches.

Une revue Cochrane 2005 [425] portant sur 13 études incluant 849 femmes présentant un SAPL associé à un antécédent de fausse couche suggère que seule l'association HNF et aspirine faible dose permet de réduire le taux de fausse couche (RR : 0.46 ; IC95%=0.29–0.71) comparé à l'aspirine en monothérapie. L'aspirine à faible dose seule n'est pas plus efficace que le placebo.

La conférence de l'ACCP [422] recommande de traiter ces patientes (SAPL associé à : ≥ 3 fausses couches spontanées précoces ou une fausse couche tardive et en l'absence de thrombose veineuse ou artérielle) par HBPM ou HNF préventives en association à l'aspirine faible dose (grade 1B).

Par ailleurs, l'association prednisone - aspirine ne permet pas d'améliorer le taux de naissance vivante dans cette indication [426].

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 antépartum ou avant la 6^{ème} semaine par aspirine faible dose (75 mg), en association à l'héparine.

Fécondation in vitro - FIV

Il a été suggéré que l'aspirine pourrait améliorer le taux de succès des fécondations *in vitro* en augmentant le débit sanguin utérin par vasodilatation mais aussi par ses propriétés anti-inflammatoires et par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Cependant 2 méta-analyses récentes et une revue Cochrane n'ont pas mis en évidence d'intérêt de l'aspirine au cours d'une FIV [427,428,429].

L'aspirine ne doit pas être utilisée en pratique courante pour augmenter le taux de succès d'une fécondation in vitro.

6.3.1.2. Indications non obstétricales de l'aspirine chez les femmes enceintes

Prothèse valvulaire à haut risque

En extrapolant des données obtenues chez des femmes non enceintes [430], l'ACCP recommande l'addition de faible dose d'aspirine (75 à 100 mg par jour) aux anticoagulants pour les femmes enceintes porteuses d'une valve mécanique à haut risque thromboembolique (valve mécanique de première génération en position mitrale, antécédent thromboembolique, fibrillation auriculaire) (grade 2C) [431].

En l'état actuel des études, il n'y a pas de preuves en faveur de l'ajout d'un antiplaquettaire aux AVK. Ces patientes relèvent d'une prise en charge en milieu spécialisé, et sont à gérer au cas par cas en réunion multidisciplinaire qui permet de sortir du cadre des recommandations.

Patiente déjà sous aspirine

En l'absence de données dans la littérature, un traitement chronique par aspirine faible dose en prévention secondaire pour raison cardiologique, neurologique, vasculaire, peut être maintenu pendant une grossesse du fait de l'absence d'effet secondaire connu. Il paraît souhaitable d'interrompre le traitement à partir de la 32^{ème} semaine 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.

Ces patientes relèvent d'une prise en charge en milieu spécialisé, et sont à gérer au cas par cas en staff multidisciplinaire qui permet de sortir du cadre des recommandations.

6.3.2. Tolérance

L'aspirine est le médicament le plus administré au cours de la grossesse dans le monde. Environ 60% des femmes enceintes ont pris au moins une fois de l'aspirine au cours de leurs grossesses.

6.3.2.1. Tolérance maternelle

Pendant la grossesse

Quelques cas rapportés suggèrent un possible lien entre les agents antiplaquetitaires et le risque de gastropathie avec augmentation du risque de saignement digestif [432].

Fin de grossesse – accouchement

Il est maintenant connu que l'anesthésie locorégionale est possible, voire bénéfique, au cours de la pré-éclampsie. En effet elle permet d'améliorer la perfusion placentaire [433], et d'obtenir une stabilité hémodynamique [434] sans augmentation du risque de césarienne, d'œdème aigu du poumon ou d'insuffisance rénale aiguë [435], tout en évitant les risques liés à l'intubation orotrachéale [436].

Même si le risque de complication hémorragique au niveau du point de ponction spinal est très faible sous aspirine à faible dose, il est toujours plus confortable pour l'anesthésiste de se lancer dans une anesthésie rachidienne en l'absence d'imprégnation par l'aspirine. Ceci conforte la notion que le traitement doit être suspendu en fin de grossesse (après la 32^{ème} semaine), ce qui évite les complications mentionnées plus haut et améliore la balance bénéfice/risque en faveur de l'anesthésie rachidienne.

6.3.2.2. Tolérance fœtale

La relation entre aspirine au cours du premier trimestre et malformations congénitales est controversée. Il a été suggéré que l'aspirine administrée au cours du premier trimestre de grossesse pourrait induire des fœtopathies telles que : malformation cardiaque, anomalie de fermeture du tube neural, fentes palatines ou gastroschisis. Dans une étude cas témoin, Nørgård [437] n'observe pas d'augmentation du risque d'anomalie congénitale chez les femmes prenant de l'aspirine au cours du premier trimestre. Par ailleurs, dans une méta-analyse récente, Kozer [438] observe que seul le risque de gastroschisis est augmenté (OR : 2.37 ; IC95%=1.44-3.88).

En conclusion, l'aspirine administrée au cours du premier trimestre ne semble que faiblement augmenter le risque de gastroschisis.

L'aspirine à dose anti-inflammatoire par inhibition de production de prostaglandine, administré au cours du troisième trimestre peut entraîner une fermeture prématurée du canal artériel. C'est d'ailleurs

pour ces propriétés que l'aspirine, dès 1976, a été utilisée pour fermer une persistance du canal artériel chez des enfants prématurés [439].

6.3.2.3. Infantile

Il a été suggéré que l'aspirine en continu pourrait affecter le développement psychomoteur des enfants exposés à l'aspirine au cours de la grossesse notamment chez les prématurés. Marret a étudié 125 prématurés exposés à l'aspirine parmi les 584 mères de prématurés de moins de 33 semaines d'aménorrhée (SA) [440]. Aucune complication, ni déficit cognitif n'a été mis en évidence à 5 ans.

Il n'existe pas de preuves solides pour évoquer une « toxicité » de l'aspirine sur le développement psychomoteur.

Il n'y a pas de contre-indication à l'usage de l'aspirine jusqu'à la 32ème SA. Il conviendra de l'éviter en usage continu ou occasionnel passé ce délai, sauf si l'indication de l'aspirine chez la mère a été validée en réunion multidisciplinaire.

6.4. PATIENT HIV

La prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire est élevée chez les malades infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) : tabagisme (46 à 71%), dyslipidémie traitée (50 à 70%) ou non traitée (24%), syndrome métabolique (41%), diabète (6 à 18%), hypertension artérielle (<40 ans : 12-20% ; >40 ans : 35-41%) [441]. Le consensus de Pavie a recommandé dans ce groupe de malades l'évaluation du risque individuel, en utilisant le score de Framingham, dont la valeur prédictive est conservée chez le malade HIV+, sous réserve de corriger la sous-évaluation du tabagisme, qui atteignait 60-70% à l'époque [442]. Le groupe coopératif de l'étude D.A.D. y a ajouté la durée de l'exposition aux trithérapies antirétrovirales comprenant un inhibiteur de la protéase [443].

Malgré la généralisation de la prévention cardiovasculaire dans la prise en charge des malades HIV+, leur risque reste anormalement élevé. Ainsi, dans une cohorte allemande de 809 patients infectés par le virus HIV (82% hommes, âge moyen 44 ans), un tabagisme actif est retrouvé dans 51,2% des cas, des triglycérides élevés dans 39%, une HTA dans 21,4%, un diabète dans 5%. Le calcul du risque coronaire à 10 ans à partir de l'équation de Framingham y classe 60,3% des malades en risque faible, 21,6% en risque intermédiaire et 18,6% en risque élevé [444].

La prévention primaire par les agents antiplaquettaires n'a fait l'objet d'aucune étude clinique chez le sujet infecté par le virus HIV. En extrapolant les indications de la prévention primaire par l'aspirine à faible dose (75 mg/j) telle qu'elle est proposée à partir de l'analyse bénéfice-risque de l'US Preventive Services Task Force [445] et des recommandations, dites NCEP-ATP III, qui en ont découlé [446], l'aspirine est administrée en prévention primaire chez les malades dont le risque d'événement coronaire dépasse 10% à 10 ans. Cette approche prévient 6 à 20 infarctus du myocarde pour 1000 sujets traités, au prix de 2 accidents vasculaires cérébraux hémorragiques et 2 à 4 hémorragies digestives sévères.

Une étude récente a montré que la transposition de ces propositions n'est pas entrée en pratique. Dans l'enquête espagnole rapportée par Tornero [447], 37 des 120 patients traités pour une infection par le virus HIV devraient recevoir de l'aspirine en prévention primaire de leurs facteurs de risque cardiovasculaire (30,8%), si l'on suit les recommandations proposées. Deux d'entre eux seulement reçoivent effectivement l'aspirine préventive (5%).

L'intérêt d'une bithérapie antiplaquettaire en prévention primaire n'a pas été documenté dans le sous-groupe à risque que constitue la population infectée par le virus HIV. Les données du sous-groupe de 3284 sujets asymptomatiques (et HIV-), indemnes d'antécédents coronaires ou cérébrovasculaires mais atteints de facteurs de risque multiples, de l'étude CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) permettent une extrapolation. L'adjonction de clopidogrel (75 mg/j) à l'aspirine (75-160 mg/j) n'y réduit pas le risque, mais le majore, tant en événements majeurs (6,6 vs 5,5%, RR : 1,2 ; p=0,2), qu'en mortalité globale (5,4 vs 3,8% ; p=0,04), avec un surcroît d'hémorragies sévères à la limite de la significativité (2 vs

1,2% ; p=0,07). La prévention primaire par deux agents antiplaquettaires n'offre donc pas d'avantage supplémentaire, y compris en présence d'un athérome infraclinique, fréquent chez les sujets HIV+ [441].

En prévention secondaire, on ne dispose pas de données étayant l'intérêt éventuel d'une bithérapie antiplaquettaire au long cours chez les patients HIV+. Dans CHARISMA, le bénéfice de l'association s'est révélé supérieur à celui de l'aspirine seule chez les malades séronégatifs HIV ayant déjà présenté une complication d'athérothrombose, avec une réduction de survenue du critère composite (IDM, AVC, mortalité cardiovasculaire) : 6,9 vs 7,9%, p=0,046) sans majoration des hémorragies graves (1,6% vs 1,4% ; p=0,39). Les hémorragies non sévères sont plus fréquentes (2,1 vs 1,3% ; p<0,001). Ce bénéfice n'atteint en revanche pas le seuil de significativité chez les malades n'ayant pas présenté d'IDM (6,8% vs 7,3% ; p=0,22) [448].

L'aspirine peut être préconisée en prévention primaire chez les malades dont le risque d'événement cardio-vasculaire dépasse 5% à 10 ans.

6.5 Transplantation cardiaque et assistance circulatoire

- Les transplantés cardiaques. Depuis de très nombreuses années le Dipyridamole et/ou l'Aspirine ont été utilisés dans la prévention de la maladie coronaire du greffon [449,450]. Le traitement anti-agrégant plaquettaire est évidemment prescrit en cas de traitement des lésions coronaires par angioplastie chez ces transplantés cardiaques [451]. Enfin de façon plus récente, il a été démontré que le Clopidogrel pouvait diminuer la concentration sanguine des molécules d'adhésion (sCD40L et P-selectin) après transplantation cardiaque et donc prévenir la maladie coronaire du greffon [452,453]

- Les patients sous assistances circulatoires mécaniques. Malgré l'amélioration de la biocompatibilité des différents systèmes, les complications thrombo-emboliques restent fréquentes et graves après implantation d'une assistance circulatoire mécanique [454]. Il existe en effet toujours une activation, plus ou moins importante et précoce de la coagulation [455]. Tous les systèmes ne sont d'ailleurs pas tous comparables quand on évalue les conséquences de cette activation de la coagulation [456]. Pratiquement tous les protocoles utilisés actuellement, ont recours aux agents antiplaquettaires [457,458,459,460].

6.6 Inhibiteurs plaquettaires chez les malades atteints de thrombopénie

Si les inhibiteurs plaquettaires sont la pierre angulaire du traitement de l'athéro-thrombose dans la plupart de ses localisations et de ses formes évolutives, leurs indications peuvent être limitées par leurs effets secondaires, en particulier hémorragiques. Une situation de prescription très particulière peut y exposer avec un risque majoré tant en fréquence de survenue qu'en gravité, c'est lorsque les antiplaquettaires doivent être administrés à un malade atteint de thrombopénie liée à une affection hématologique, à un cancer et/ou à leur traitement. Cette situation n'est pas rare, et expose à des décisions particulièrement difficiles lorsque la thrombopénie est sévère et l'indication des inhibiteurs plaquettaires *a priori* indispensable (syndrome coronaire aigu avec pose d'endoprothèse),

Environ 10 % des patients atteints de cancer sont thrombopéniques (<100 000 plaquettes/ μ l) [461], mais ces thrombopénies sont le plus souvent modérées et/ou transitoires, rythmées par les cures de chimiothérapie. Les thrombopénies liées à une hémopathie, souvent plus marquées, avec un chiffre de plaquettes très bas et une nécessité de transfusion plaquettaire, sont aussi plus souvent prolongées ou durables. Elles amènent de façon non exceptionnelle à des choix thérapeutiques difficiles voire paradoxaux de prescription conjointe d'inhibiteurs plaquettaires et de transfusion de plaquettes.

L'administration d'inhibiteurs plaquettaires chez ces malades dépend de la sévérité de la thrombopénie et de la situation cardio-vasculaire. En l'absence de données validées, la prescription des inhibiteurs plaquettaires ne peut s'envisager que dans le cadre d'une analyse bénéfice-risque au cas par cas.

Lorsque la thrombopénie reste modérée ou non sévère, quelques études ont montré que le bénéfice des inhibiteurs plaquettaires est maintenu chez les patients atteints de syndrome coronaire aigu (SCA)[462,463]. Dans l'étude de Sarkiss, le pronostic des malades thrombopéniques (<100 000/ μ l, moyenne 32 000/ μ l) atteints de SCA est meilleur lorsqu'ils ont reçu le traitement par aspirine. La survie à J7 est de 90% vs 6% (9/10 vs 1/17), et aucune hémorragie ne survient sous traitement. Néanmoins, dans cette étude le chiffre de plaquettes n'était pas totalement effondré, et les résultats ne permettent pas d'extrapolation aux malades atteints de thrombopénie très sévère.

Une autre étude, portant sur 5 malades atteints de thrombopénie (17 000 à 72 000 plaquettes/ μ l), montre elle aussi que l'administration d'aspirine (+clopidogrel dans 3 cas) au cours de la revascularisation d'un SCA (stent : 4 malades ; angioplastie seule :1 malade) n'entraîne qu'un seul accident hémorragique grave (hémorragie colique) [464].

En revanche, aucune donnée clinique sur la conduite à tenir chez les malades atteints de thrombopénie sévère n'est disponible. A la demande du groupe de travail constitué par l'AFSSAPS sur les transfusions plaquettaires, le groupe de travail sur les inhibiteurs plaquettaires a donc discuté des points de repère à prendre en compte pour la poursuite ou l'initiation d'un traitement antiplaquettaire chez des malades atteints de thrombopénie prolongée sévère (< 20 000 plaquettes/ μ l) et nécessitant des transfusions plaquettaires :

- Le traitement antiplaquettaire prescrit en prévention cardiovasculaire primaire peut ne pas être poursuivi.
- Il peut ne pas être poursuivi lorsque son indication est liée à une atteinte cérébro-vasculaire.
- Les indications formelles de prescription d'antiplaquettaires au cours de la maladie coronaire chez les malades thrombopéniques sévères recevant des transfusions plaquettaires semblent principalement liées au cadre des SCA, et surtout lorsqu'un stent a été posé ou doit l'être. Dans ce cadre, l'indication de la coronarographie doit, de plus intégrer le risque de la thrombopénie et de sa sévérité. La voie radiale, l'angioplastie au ballon, où le stent nu doivent être privilégiés. L'inhibition plaquettaire doit être poursuivie ou initiée chez les malades ayant été traités par stent, avec une durée de 15 jours s'il s'agit d'un stent nu, et si possible de 6 semaines s'il s'agit d'un stent actif.

En pratique, la poursuite d'un traitement inhibiteur plaquettaire chez un malade thrombopénique dépend du chiffre de plaquettes et de l'indication de l'antiplaquettaire

Tableau 39 : Traitement antiplaquettaire en cas de thrombopénie

| Plaquettes (N/ μ l) | < 20 000 | 20 000<N<50 000 | > 50 000 |
|--|---|---|---|
| Maladie coronaire stable | Arrêt | Analyse bénéfice risque | Poursuite |
| SCA sans stent | Poursuite monothérapie sur temps limité, sauf risque hémorragique | Poursuite monothérapie sur temps limité, sauf risque hémorragique | Poursuite |
| SCA avec stent | (analyse bénéfice risque) | (analyse bénéfice risque) | |
| - actif | Si possible 6 semaines | Si possible 6 semaines | |
| - nu | Si possible 15 jours (bithérapie si possible) | Si possible 15 jours (Bithérapie si possible) | Traitement conventionnel |
| Autres indications (neuro-vasculaire, AOMI) | Arrêt | Arrêt sauf cas particulier (discussion bénéfice-risque) | Poursuite, avec analyse bénéfice risque |

7. LIMITES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

7.1. REPRISE DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES APRÈS COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES

7.1.1. Complications hémorragiques cérébrales

La décision de mise en place d'un traitement par aspirine doit prendre en compte le rapport bénéfice risque entre la diminution du risque d'événements ischémiques et l'augmentation du risque d'événements hémorragiques. Parmi les hémorragies celles qui sont associées au plus mauvais

pronostic vital et fonctionnel sont les hémorragies intracérébrales (HIC) et sous-arachnoïdiennes (HSA).

Six méta-analyses [394, 48] réalisées sur une période de 1995 à 2003 ont inclus 315 627 patients. L'antiplaquettaire le plus évalué est l'aspirine. Le risque relatif d'hémorragie cérébrale lié à l'aspirine serait de l'ordre de 1,84 (IC95%=1,24-2,74) [465,466] ce qui correspondrait à une augmentation du risque absolu de 12 événements (IC95% = 5-20) pour 10 000 personnes après 3 ans de traitement, soit un surnombre de 0,4 événements pour 1000 personnes par an ($p < 0,001$). Chez les patients à haut risque cardiovasculaire, le bénéfice de l'aspirine dans la prévention des événements vasculaires l'emporte sur le risque d'HIC. Bien que la majorité des études incluses dans les méta-analyses aient évalué l'aspirine seule, certaines ont examiné le risque attribuable à d'autres agents antiplaquettaires. Hankey [467] a effectué une analyse systématique de 4 essais (CAPRIE, Tohgi, Schoop, TASS) ayant évalué le risque des thiénopyridines par rapport à l'aspirine. La population combinée est de 22 656 patients et la durée moyenne de traitement de 2 ans. Chez ces patients, il n'y avait pas de différence entre les thiénopyridines et l'aspirine concernant le risque d'HIC ou d'HSA (0,3% pour thiénopyridine contre 0,4% pour l'aspirine, OR : 0,82 ; IC95%= 0,53-1,27).

Il n'existe aucune preuve d'une différence statistiquement significative du risque hémorragique entre les différents anti-thrombotiques. En revanche ce risque est fortement majoré par la prise d'une association de traitements antiplaquettaires (CHARISMA/MATCH).

Peu de données de la littérature permettent d'identifier les sous-groupes à risque élevé. Le risque d'HIC semble constant quelle que soit la dose d'aspirine utilisée lorsqu'elle est dans la fourchette de dose recommandée (100 à 325 mg/j) avec un taux de 0,3% (IC95%=0,2%-0,4%) pour les 4 essais (12 661 patients) qui composent le groupe de 100 mg/j et de 0,3% (IC95%=0,2%-0,3%) pour les 15 essais (152 955 patients), comprenant les groupe de 100 à 325 mg/j. En revanche le risque d'hémorragie cérébrale a été trouvé augmenté à 1,1% (IC95%=0,7%-1,5%) pour les 3 essais (2 224 patients) dans le groupe recevant plus de 325 mg/j. Le risque absolu d'hémorragie cérébrale ne semble pas varier significativement en fonction de la maladie cardiovasculaire préexistante. Les principaux facteurs de risque incluaient un antécédent d'infarctus cérébral ou d'hémorragie cérébrale l'hypertension artérielle et l'âge. Les tumeurs, vascularites, troubles de la coagulation, malformations vasculaires et anévrismes, traumatismes, et l'utilisation d'anticoagulants pourraient aussi augmenter le risque. La présence d'une angiopathie amyloïde pourrait contribuer à une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale [468]. L'une des caractéristiques de l'angiopathie amyloïde au niveau neuroradiologique est la présence de microbleeds (microsaignements), localisés préférentiellement au niveau lobaire. La localisation lobaire et le nombre élevé de microbleeds ont été associés à un risque accru d'hémorragie cérébrale liée aux agents antiplaquettaires (OR ajusté 1,33 par microbleed supplémentaire, CI95% : 1,06-1,66 $p = 0,013$). La relation entre microbleeds, prise d'agents antiplaquettaires et risque de survenue d'une HIC reste cependant incertaine.

De nombreux travaux ont rapporté des résultats contradictoires concernant l'impact des agents antiplaquettaires sur le volume initial des HIC, le risque de croissance des hématomes intracérébraux et le pronostic fonctionnel des patients [469,470]. Des travaux suggèrent que le pronostic pourrait être dépendant du niveau d'hypoagrégabilité plaquettaire mais cela reste à confirmer [471].

Peu d'études se sont intéressées au risque d'utilisation des antiplaquettaire chez les patients ayant un antécédent d'hémorragie intracérébrale et une indication formelle à la prise d'un antiplaquettaire. Aucune étude randomisée contre placebo en double aveugle n'a été menée sur cette thématique. Seules des études observationnelles sont disponibles. Elles soulignent que l'utilisation d'agents antiplaquettaires après la survenue d'une HIC ne semble pas être associée à une augmentation du risque de récurrence d'HIC et préviendrait la survenue d'accidents ischémiques cérébraux et coronaires [472,473].

En conclusion, dans le cadre de la prévention secondaire des infarctus cérébraux, le traitement antiplaquettaire peut être recommandé quels que soit l'âge ou l'antécédent d'hypertension, parce que l'ampleur de l'avantage absolu est supérieure au risque. Il est recommandé de réintroduire un traitement antiplaquettaire après la survenue d'une hémorragie cérébrale si le risque ischémique est estimé comme étant supérieur au risque de récurrence hémorragique après contrôle des facteurs de risque modifiables (ex hypertension artérielle).

7.1.2. Estimation du rapport bénéfice/risque de la reprise des agents antiplaquettaires après complication hémorragique extracérébrale

On suppose qu'après un accident hémorragique, le bénéfice cardiovasculaire du traitement antiplaquettaire reste le même qu'avant l'accident hémorragique.

Le risque du traitement est cependant modifié. Le rapport bénéfice/risque doit être reconsidéré dans les différentes situations qui imposent la prescription d'un antiplaquettaire.

7.1.2.1. Aspirine faible dose

Si l'efficacité de l'aspirine en prévention ne semble pas dose dépendante dans l'intervalle 30-1500 mg/j, le risque augmente avec les doses [474] avec un OR : 2.3 pour 75 mg/j, 3.2 pour 150 mg/j 3.9 pour 300 mg/j [475,476]. Dans une étude cas-témoins européenne incluant 2 813 cas d'hémorragie ulcéreuse, le risque relatif a été jugé plus élevé que dans la méta-analyse sus-citée, égal à 4 (IC95%=3,2-4,9) [477].

Chez des patients venant de présenter une hémorragie ulcéreuse sous aspirine faible dose, deux études issues du groupe de Hong-Kong ont comparé deux stratégies visant à réduire le risque de récurrence hémorragique : ésoméprazole + aspirine versus clopidogrel. Dans la première étude, le taux de récurrence hémorragique était significativement plus élevé à 12 mois dans le groupe clopidogrel que dans le groupe aspirine 80 mg + ésoméprazole 40 mg (8,6 % versus 0,7 % ; p = 0,001). Ce résultat a été confirmé dans la deuxième étude avec ésoméprazole 20 mg (13,6 % versus 0 % ; p = 0,0019). Il n'existe pas d'étude dans la littérature comportant un bras clopidogrel-IPP dans le cadre de la prévention des récurrences hémorragiques [478,479].

Plus récemment Sung [480] a effectué une étude randomisée en 2 groupes parallèles dans une population de patients ayant une hémorragie digestive haute, traitée par de faibles doses d'aspirine en prévention secondaire cardiovasculaire comparant poursuite de l'aspirine faible dose versus placebo. Tous les patients étaient traités par pantoprazole. Le risque de récurrence hémorragique était très supérieur dans le groupe aspirine par rapport au placebo (8/4) mais les décès sont plus nombreux dans le groupe placebo (10/1) d'origine cardiovasculaire (5/1) de complications gastro-intestinales 3/0 ou de pneumonie (2/1). Toutefois, cette étude portait sur de petits effectifs (78 patients dans chaque groupe).

7.1.2.2. Clopidogrel

La fréquence des hémorragies digestives dans une population à haut risque avec antécédents d'ulcères est de 12 % sous clopidogrel [481]. Comme précédemment cité, Chan montre que dans une population de patients ayant fait un ulcère hémorragique sous aspirine faible dose pris en prévention CV après traitement de l'ulcère, que le clopidogrel faisait moins bien en termes de récurrence hémorragique que l'association ésoméprazole 40 mg + aspirine 80 mg [479]. Ceci est également vrai avec 20 mg d'esoméprazole.

7.1.2.3. Clopidogrel et ticlopidine

Dans une vaste étude cas-témoins incluant 2 777 patients hospitalisés pour une hémorragie digestive haute et 5 532 témoins, le groupe agents antiplaquettaires « non aspirine » avait un risque d'hémorragie digestive identique à 100 mg /j d'aspirine ou à la prise d'anticoagulants (risque relatif 2.8 vs 2.7 vs 2.8) [482].

7.1.2.4. Prasugrel

Il n'y a aucune étude évaluant l'usage du prasugrel après une hémorragie digestive. Dans l'étude Triton [483] un surcroît d'hémorragie dans le groupe prasugrel a été observé : saignements majeurs non liés à un pontage coronaire (2,17 % avec prasugrel et 1,65 % avec clopidogrel ; p=0,029), hémorragies engageant le pronostic vital (1,26% avec prasugrel versus 0,83% avec clopidogrel ; p=0,015) incluant des hémorragies fatales (0,31% versus 0,07% ; p=0,002).

7.1.2.5. Associations

L'association aspirine et AINS majore le risque (somme des risques individuels), et l'association aspirine + AVK augmente le risque de complication hémorragique [484], ce qui est également vrai pour l'association aspirine et clopidogrel [485].

Tableau 40 : Risque d'hémorragie digestive haute avec l'association aspirine + clopidogrel

| Augmentation du risque hémorragique | Aspirine + clopidogrel | Aspirine seule | Clopidogrel |
|-------------------------------------|------------------------|----------------|---------------|
| RR | 15,2 (5,5-42) | 2,5 (1,9-3,2) | 3,2 (2,2-4,4) |

D'après Lanas [485]

En association, le risque augmente avec l'augmentation des doses d'aspirine. Aronow [486] reprenant les données de l'étude CREDO (clopidogrel + aspirine versus aspirine seule), montre une différence proche de la significativité sur un an d'observation des saignements qualifiés de majeurs. D'autres études comme CURE [98] montrent des résultats similaires. Dans CHARISMA [93], 15 603 patients suivis 28 mois (clopidogrel + aspirine versus placebo + aspirine) ont un risque d'hémorragie sévère de 1.7% versus 1.3% (RR : 1.25 ; IC95%=0.97-1.61 ; p<0.09).

7.2. COPRESCRIPTION AVEC LES IPP

7.2.1.1. IPP et clopidogrel

L'étude de l'efficacité de l'association IPP + clopidogrel sur la prévention des récurrences hémorragiques n'est pas faite. Elle est à mettre en perspective avec les interactions possibles entre clopidogrel et IPP [487,488,489].

Si plusieurs études observationnelles ont suggéré une diminution de la protection cardiovasculaire lors de l'association IPP et clopidogrel, les études rétrospectives de cohortes effectuées au sein d'essais randomisés ont des résultats plus nuancés [490,491]

Un essai thérapeutique évaluant clopidogrel avec ou sans oméprazole sur un critère composite d'événements cardiovasculaires, ne montre pas de différence entre les 2 groupes [8]. Il ne semble pas non plus y avoir de différence entre les IPP (bid). Cependant, l'interaction est pharmacologiquement plausible et il existe un polymorphisme génétique face au cytochrome CYP2C19.

Ainsi la conférence américaine d'experts [492] a-t-elle conclu ce qui suit.

- Un antécédent d'hémorragie digestive haute est un facteur de risque majeur de récurrence sous antiplaquettaire. Un patient avec un syndrome coronarien aigu et un antécédent d'hémorragie digestive haute est à haut risque CV et une bithérapie antiplaquettaire associée à un IPP présente une balance bénéfico-risque favorable.
- S'il est nécessaire de poser un stent chez des patients ayant des antécédents d'hémorragie digestive, la bithérapie associée à un IPP garde également un rapport bénéfico/risque favorable.
- L'âge élevé, l'association aux AVK, les corticoïdes et AINS, et la présence d'*H pylori* augmentent le risque d'hémorragies sous agents antiplaquettaires. La réduction du risque hémorragique par IPP chez ces patients est efficace mais peut inhiber la prévention CV par les antiplaquettaires en raison d'une interaction médicamenteuse.
- Les patients n'appartenant pas à ces groupes à risque d'hémorragie digestive ont un bénéfice faible, voire absent d'un traitement concomitant par IPP, ce qui est en faveur d'un traitement par antiplaquettaire seul.

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

L'adjonction systématique d'un IPP en cas d'hémorragie digestive représente une balance bénéfique/risque favorable dans le respect des RCP¹, en évitant l'association clopidogrel-oméprazole ou ésoméprazole.

En prévention primaire et chez le patient à haut risque (risque absolu d'événement cardiovasculaire fatal > 5% à 10 ans), une réévaluation individuelle du rapport bénéfice/risque associée à une surveillance accrue est recommandée.

7.3. GESTION DU RISQUE PÉRI-OPÉATOIRE

Ne sont abordées ici que les chirurgies programmées et principalement le traitement antiplaquettaire en prévention secondaire. En cas de prévention primaire, le traitement antiplaquettaire est généralement interrompu. En cas de chirurgie urgente, le risque hémorragique passe au second plan. Le recours à la transfusion de plaquettes ne doit pas être préventif. En cas de saignement important, ce recours est possible sachant qu'aucun antidote n'existe.

Si l'arrêt des agents antiplaquetitaires est indispensable, il est souhaitable d'observer un arrêt d'au moins 3 jours pour l'aspirine, 5 jours pour le clopidogrel ou le ticagrelor, et 7 jours pour le prasugrel. Cependant les recommandations actuelles de l'agence européenne du médicament stipulent une interruption de 7 jours pour l'ensemble des agents antiplaquetitaires (sauf l'aspirine (=3 jours)). La gestion des agents antiplaquetitaires avant endoscopie est abordée dans les recommandations de la HAS (publication à venir).

Tous les cas d'arrêt ou de maintien des agents antiplaquetitaires en prévention secondaire, doivent avoir été validés 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.

La question de l'introduction d'anticoagulants (HBPM ou HNF) doit être abordée au cas par cas en réunion multidisciplinaire, car il n'y a pas de données suffisantes dans la littérature pour établir une règle.

7.3.1. Chirurgie « lourde », toutes spécialités confondues

Chez un patient coronarien ou présentant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire et opéré d'une intervention de chirurgie générale, sont considérées comme chirurgie à risque majeur (fréquence d'événements cardiaques périopératoires > 5 %) les chirurgies aortiques (y compris par voie endoluminale), vasculaire majeure, vasculaire périphérique, et la chirurgie de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez le sujet âgé. Sont considérées comme chirurgie à risque intermédiaire (fréquence d'événements cardiaques périopératoires entre 1 et 5 %), les chirurgies intra ou rétropéritonéales, thoraciques, carotidiennes, de la tête et du cou, orthopédiques, prostatiques et les chirurgies à fort potentiel hémorragique [493].

1) Oscarson [494] : 220 patients (540 prévus), exclus : chirurgie vasculaire, porteurs de stents, insuffisance coronaire instable. Résultats : moins d'événements cardiaques majeurs dans le groupe aspirine (RRR : 80% ; IC95%=9,2-95, NNT : 14 ; IC95%= 7,6-78) mais manque de puissance important avec critère principal (élévation de la troponine) non significatif (p = 0.1)

2) Mantz [495] : 292 patients (1500 prévus) chirurgie lourde toutes spécialités (surtout orthopédiques : 50%) pas de différence mais manque de puissance. Probable effet en faveur de la poursuite de l'aspirine chez les patients à haut risque en chirurgie lourde mais pas de conclusion possible sur ces études du fait du manque de puissance.

Ces patients relèvent d'une prise en charge en milieu spécialisé, et sont à gérer au cas par cas en réunion multidisciplinaire qui permet de sortir du cadre des recommandations.

¹ RCP : résumé des caractéristiques du produit (AMM)

7.3.2. Ophtalmologie

- Risque hémorragique anesthésique :

Dans une étude prospective portant sur une cohorte de près de 20 000 patients opérés de la cataracte avec recueil des complications durant 7 jours, le risque de complications hémorragiques est apparu minime sans différence significative dans la survenue d'accidents thrombotiques (ischémies myocardiques, accidents vasculaires cérébraux et thromboses veineuses profondes) lors du maintien ou de l'arrêt des agents antiplaquettaires [496]. En 2001, la conférence d'experts de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation et du Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose de la Société Française d'Hématologie [497] concluait : « Concernant l'anesthésie régionale en ophtalmologie, il ne paraît ni justifié ni nécessaire d'interrompre un traitement par aspirine avant une anesthésie locorégionale (ALR) en ophtalmologie. À l'opposé, un traitement par thiénoxyridine est préférentiellement suspendu. Si une intervention est envisagée chez un patient dont le traitement par thiénoxyridine ne peut être interrompu, l'anesthésie topique si elle est possible, serait souhaitable. Dans les autres situations, si le rapport bénéfice / risque entre anesthésie générale et ALR est en faveur de l'ALR, une anesthésie péribulbaire avec une seule ponction est préconisée ». En pratique, lorsque le traitement par thiénoxyridine ne peut être interrompu, une anesthésie topique ou sous-ténonienne sont réalisées pour la chirurgie de la cataracte, et une anesthésie sous-ténonienne pour la chirurgie rétinovitréenne. Néanmoins, lorsque la vitrectomie est réalisée pour une hémorragie du vitré compliquant une rétinopathie diabétique (RD) proliférante, la poursuite du traitement par thiénoxyridine peut exposer à un risque chirurgical accru.

- Risque hémorragique chirurgical :

Cataracte

La chirurgie de cataracte peut se compliquer d'une hémorragie sous-choroïdienne pouvant aboutir à une expulsion du contenu oculaire par l'incision chirurgicale. Plusieurs études concordent pour dire que l'aspirine à faible dose n'entraîne aucune différence concernant le risque hémorragique et le risque thrombotique. Dans l'étude de Katz [496] (19 283 patients en prévention primaire et secondaire) le risque de saignement était de 0.56/1000 sans traitement versus 0.59/1000 sous aspirine (NS) et le risque thrombotique était comparable dans les deux groupes (RR : 0.7 ; IC95%=0.1-5.9). L'étude de Benzirna [498] portant sur 48 862 patients trouve un risque d'hémorragie sous conjonctivale identique avec et sans aspirine (1.7% vs 2% respectivement, NS).

Chez les patients traités par clopidogrel, les auteurs de cette même étude [498] observent une augmentation des complications péri-opératoires dans le groupe « clopidogrel » versus « aspirine ou sans traitement » (7.3% vs. 4.4%, respectivement, $p=0.0002$). De plus, les complications hémorragiques secondaires à une anesthésie rétrobulbaire sont aussi plus fréquentes sous clopidogrel : 8% (sous clopidogrel) vs. 4.3% (sans traitement), et 4.4% (avec aspirine), $p<0.0001$.

Chirurgie du glaucome

Une seule étude disponible : l'étude de Law [499] (cas-témoin rétrospective portant sur 694 patients) montre une augmentation du saignement de 10.1% dans le groupe agents antiplaquettaires et anticoagulants contre 3,7% dans le groupe témoin $p=0,002$. Une différence est notée en termes de saignement entre le groupe AVK et agents antiplaquettaires (22,9% vs 8%, respectivement, $p=0,003$).

Cependant, si le risque cardiovasculaire est supérieur au risque de complications hémorragiques locales, la poursuite des agents antiplaquettaires est possible, après avoir été validée en réunion multidisciplinaire.

Les autres chirurgies ophtalmologiques, moins fréquentes, comportent un risque hémorragique variable suivant le type de l'intervention. Chez le diabétique, l'intervention la plus fréquemment réalisée après la chirurgie de la cataracte est la vitrectomie pour hémorragie du vitré sur RD proliférante. Cette chirurgie est naturellement hémorragique et la complication post-opératoire la plus fréquente est l'hémorragie de la cavité vitréenne. Ce resaignement post-opératoire ne semble pas plus fréquent chez les patients sous aspirine mais est plus fréquent chez les patients sous clopidogrel. Cela conduit certains auteurs à récuser toute vitrectomie pour hémorragie du vitré ou décollement de

rétine tractionnel sur RD proliférante, lorsque le clopidogrel ne peut être arrêté ou substitué. Cette limitation ne s'applique pas aux autres indications de chirurgie rétinienne moins hémorragiques.

Il est recommandé de poursuivre l'aspirine (prévention 1aire ou 2aire) en péri-opératoire de chirurgie de la cataracte car la prise d'aspirine à faible dose n'affecte pas le saignement. En revanche, il semble qu'il faille interrompre le clopidogrel, facteur de saignement et de complications péri-opératoires plus important. Le délai d'interruption est moins clairement étudié en ophtalmologie : il semble qu'un minimum de 5 jours soit souhaitable [500]. La reprise du traitement doit être la plus précoce possible.

Par contre il n'est pas recommandé de poursuivre les agents antiplaquettaires dans la chirurgie du glaucome, car ces médicaments semblent majorer le risque.

7.3.3. Urologie

Concernant la chirurgie de résection trans-urétrale de la prostate, les résultats des études montrent une augmentation du saignement sous aspirine à faible dose. L'étude de Nielsen [501] prospective randomisée et en aveugle sur 53 patients montre une augmentation du saignement sous aspirine (284 mL vs 144 mL ; $p=0,011$), l'étude de Wierod [502] réalisée sur 457 patients (cohorte rétrospective) montre un niveau de transfusion plus important sous aspirine : 42 CG pour 99 (42%) patients traités vs 68 CG pour 358 non traités (18%), $p=0.03$.

La reprise précoce (à la 24ème heure) du traitement par aspirine à faible dose ne semble pas augmenter le saignement chez les patients de chirurgie urologique en général (comprenant des résections trans-urétrales de la prostate) après un arrêt de 8 jours [503]. Cette étude randomisée et prospective incluant 120 patients n'a pas mis en évidence de différence en termes de saignement (16.7% dans le groupe reprise précoce de l'aspirine vs 10% dans le groupe reprise tardive $p=0.28$).

Dans les biopsies trans-rectales de la prostate les résultats sont contradictoires : une étude prospective réalisée sur 1180 patients [504] montre un risque plus élevé de saignement sous aspirine à faible dose (OR : 1.67 ; IC95%=1.28-2.18 ; $p<0.001$). L'étude rétrospective de Herget [505] portant sur 1810 patients ne montre pas de différence en termes de saignement (2.7% contre 3.7% chez les patients traités, NS). Deux études de petite envergure réalisées sur 200 patients chacune ne montrent pas non plus de différence en termes de saignement [506,507].

Risque lié à l'arrêt : aucune étude n'a spécifiquement porté sur les accidents ischémiques à l'arrêt des agents antiplaquettaires avant chirurgie urologique, mais cette complication est connue chez les patients en prévention secondaire [508].

Il est recommandé d'interrompre les agents antiplaquettaires avant chirurgie urologique chez les patients qui en reçoivent en prévention primaire. 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.

En cas d'arrêt de l'aspirine avant le geste chirurgical, une reprise à 24h du traitement est recommandée.

7.3.4. Chirurgie vasculaire

Dans la chirurgie de la carotide, l'aspirine ne ressort pas comme facteur de risque d'hématome postopératoire dans l'étude de Self [509]. La mortalité n'est pas différente avec ou sans aspirine d'après la méta-analyse Cochrane de 2003 [510] (OR : 0.77 ; IC95%=0.48-1.24).

Dans les pontages des membres inférieurs, le clopidogrel n'a pas d'effet sur la diminution des événements cardiovasculaires postopératoires par rapport à l'aspirine seule [511,512]. Dans l'étude randomisée prospective de Belch [511] (851 patients) les événements thrombotiques n'étaient pas plus fréquents dans le groupe aspirine comparé au groupe aspirine + clopidogrel (HR : 0.98 ; IC95%=0.78-1.23 ; $p=0.87$).

En chirurgie vasculaire en général, la mortalité postopératoire est moins importante chez les patients traités par aspirine à faible dose : l'étude de Feringa [513] (cohorte prospective, non randomisée, sur 511 patients) montre une diminution de la mortalité postopératoire des patients sous aspirine comparés aux patients dont le traitement a été arrêté (OR : 0.13 ; IC95%=0.03-0.55).

Il est recommandé de poursuivre l'aspirine à faible dose lors d'une chirurgie vasculaire (quel que soit le site) chez les patients qui en reçoivent en prévention primaire et secondaire.

En cas de bithérapie aspirine-clopidogrel, il est recommandé d'interrompre le clopidogrel 5 jours avant une chirurgie vasculaire des membres inférieurs, car son arrêt n'augmente pas le risque de complication cardiovasculaire pour le patient.

7.3.5. Neurochirurgie

L'augmentation du saignement en neurochirurgie expose à des risques d'hématome intracérébral et d'hypertension intracrânienne post-opératoire [514]. Une seule étude est disponible [515] ; elle concerne une série de cas (6) d'hypertension intracrânienne postopératoire de patients opérés sous antiplaquettaire associée à une héparinothérapie à dose préventive.

Etant donné la gravité potentielle d'un saignement intracérébral ou intra-médullaire, il est recommandé d'arrêter les agents antiplaquettaires 5 jours avant chirurgie intracrânienne ou spinale.

7.3.6. Orthopédie

Dans la chirurgie de la hanche, l'aspirine n'a pas d'effet sur la mortalité par saignement mais augmente le risque transfusionnel. Dans l'étude PEP [516] (17 444 patients, étude randomisée prospective) 13 patients sont décédés suite à une hémorragie dans le groupe aspirine vs 15 dans le groupe contrôle (NS). En revanche, il y a une tendance à transfuser plus dans le groupe aspirine avec une augmentation absolue du risque de transfusion de 6/1000 patients, soit une augmentation relative du risque de 24%, IC 95%=1-53, p=0,04. Dans l'étude de Dahl [517] (2 788 patients, étude randomisée prospective) on note que l'aspirine associée à l'héparine en prophylaxie de la thrombose veineuse profonde n'entraîne pas plus de saignement : saignement majeur (OR : 0,57 ; IC95%=0,21-1,51).

Pour le clopidogrel, on dispose de moins de données. Dans l'étude de Nydick [518] (rétrospective) portant sur 61 patients, le risque transfusionnel n'est pas plus important chez les patients ayant arrêté le clopidogrel moins de 5 jours avant la chirurgie et les patients non traités par clopidogrel (18 sur 28 vs 13 sur 29 ; p=0,22).

Il est recommandé de poursuivre l'aspirine durant la période péri-opératoire en chirurgie orthopédique. En cas de chirurgie programmée à fort risque hémorragique, un arrêt du clopidogrel de 5 jours peut être observé.

7.3.7. ORL

Lors d'une amygdalectomie, l'aspirine utilisée en péri-opératoire semble accroître le risque hémorragique. Deux études antérieures à 1998 [519,520] dans le cadre de l'analgésie après amygdalectomie montrent que le risque hémorragique est augmenté par l'aspirine comparée au paracétamol.

Les autres chirurgies ORL n'ont fait l'objet d'aucune étude. Il existe des cas rapportant des complications hémorragiques sous bithérapie antiplaquettaire.

Il est recommandé d'interrompre l'aspirine 5 jours avant amygdalectomie. En cas de terrain à haut risque de complication thrombotique (ex : stent coronaire), une discussion pluridisciplinaire est nécessaire pour déterminer la balance bénéfique/risque d'un traitement antiplaquettaire.

7.3.8. Chirurgie dentaire

Lors de chirurgie dentaire, l'aspirine peut modifier le temps de saignement mais n'entraîne pas une augmentation du risque hémorragique. Deux études sont disponibles [521,522], comportant peu de patients, toutes les 2 prospectives et randomisées. La première montre une absence de différence dans le temps de saignement moyen (8.1+/-2.9 vs 6.2+/-3.4 dans le groupe placebo ; p=0.07).

Il est recommandé de poursuivre l'aspirine donnée en prévention secondaire en péri-opératoire de chirurgie dentaire.

7.3.9. Dermatologie

En chirurgie dermatologique, les agents antiplaquettaires n'augmentent pas le saignement modéré à majeur. Deux études prospectives non randomisées [523,524] portant sur 171 et 102 patients, ne trouvent pas d'augmentation du saignement.

Il est recommandé de poursuivre les agents antiplaquettaires lors de chirurgie dermatologique.

7.3.10. Chirurgie digestive et gynécologique

Il n'existe pas de données spécifiques.

7.3.11. Chirurgie cardiaque

Il existe des recommandations de l'European Association of CardioThoracic Surgery (EACTS) parues en 2008 [525].

Dans les pontages coronaires avec CEC, l'aspirine augmente modérément le saignement péri-opératoire. Dans l'étude de Tagartt [526] on note que l'aspirine à la dose de 150 ou 300 mg entraîne en moyenne 300 ml de saignement supplémentaire par rapport au groupe qui ne prend pas d'aspirine.

Mais l'aspirine réduit la mortalité post-opératoire. Dans l'étude de Dacey [527], étude cas-témoin portant sur 8 641 patients, la mortalité post-opératoire était réduite chez les patients traités par aspirine dans les 7 jours précédents l'intervention (OR : 0,55 ; IC95%=0.31-0.98). Par ailleurs, cette étude ne note pas plus de complications hémorragiques. Dans l'étude de Mangano [528], prospective non randomisée portant sur 5 065 patients, la mortalité post-opératoire est réduite chez les patients recevant de l'aspirine jusqu'à 48 heures de l'intervention (1.3% vs 4%, p < 0.001).

Le clopidogrel poursuivi jusqu'à 2 jours ou moins avant la chirurgie entraîne un saignement plus abondant. Dans l'étude de Firanescu [529] (130 patients, contrôlée randomisée) le saignement est plus important quand l'arrêt a lieu à J0 (929+/-472 mL) qu'à J-3 (664+/-312 mL), p=0.009.

Dans les pontages coronaires sans CEC, l'aspirine poursuivie durant la période péri-opératoire n'augmente pas le saignement. L'étude de Srinivasan [530], rétrospective portant sur 340 patients, ne trouve pas de saignement plus important avec ou sans aspirine (845 mL vs 775 mL, respectivement, p=0.157), ni plus de ré-intervention pour hémostasie (3.5% vs 3.5%, p>0.99). Dans l'étude contrôlée randomisée de Shim [531] (106 patients pontés sans CEC) ni la transfusion (p=0.279) ni le saignement péri-opératoire (p=0.174) ne sont plus importants quand le clopidogrel et l'aspirine sont poursuivis jusqu'à 2 jours de la chirurgie

En chirurgie coronaire, avec ou sans CEC, il est recommandé de poursuivre l'aspirine, si possible à faible dose (75 mg), car dans ces conditions l'augmentation de saignement post-opératoire est minime, il n'y a pas d'augmentation des besoins transfusionnels et la mortalité est diminuée. Il est recommandé d'arrêter le clopidogrel et le prasugrel au moins 48 heures avant l'intervention.

7.3.12. Chirurgie chez un patient porteur de stent coronaire

Tous types de stents

Le risque de thrombose de stent est majeur dans les jours suivant la pose : dans l'étude de Kaluza [532] (série de cas), 32% des décès par thrombose de stent ont lieu dans les 14 premiers jours ($p=0.015$). Dans l'étude de Vincenzi [533] (prospective observationnelle réalisée sur 103 patients 25 stents actifs, 5 stents nus et 79 non identifiés), le risque est très important quand la pose du stent intervient moins de 35 jours avant l'acte chirurgical : risque d'événements indésirables (cardiovasculaires, saignement, complication chirurgicale, sepsis) 2.11 fois supérieur lorsque la pose date de moins de 35 jours (IC95%=1.11-4.33).

Le risque de thrombose persiste à distance de la pose. Dans l'étude de Schouten [534] (192 patients sous bithérapie avec arrêt du traitement) le risque d'événements thrombotiques est significativement plus élevé dans le 1er mois suivant la pose pour les stents nus et dans les 6 premiers mois pour les stents actifs (13.3% vs 0.6% ; $p=0.002$).

Dans ce cadre l'aspirine réduit l'apparition d'événements cardiovasculaires. Dans l'étude d'Assali [535] (rétrospective sur 78 patients), le risque cardiovasculaire majeur des patients avec stent de plus de 6 mois est augmenté lors de l'arrêt de l'aspirine comparé aux patients sous aspirine seule ou associée au clopidogrel (20%, 3.9% et 11.8%, respectivement ; $p=0.02$).

Stents actifs

Le risque de thrombose de ce type de stent est prolongé plus de 12 mois après la pose. Une étude prospective observationnelle [536] portant sur 2229 patients porteurs de stent actif avec arrêt du clopidogrel à 3 mois (sirolimus) et 6 mois (paclitaxel) montre que l'arrêt de l'aspirine à distance (9 mois) est un facteur indépendant de thrombose (HR : 89,78 ; IC95%=29,9-269,6 ; $p<0,001$). Deux séries de cas montrent que ces stents présentent un risque thrombotique plus tardivement : l'étude de Nasser [537] portant sur 2 cas de thrombose 4 mois après la pose chez des patients ayant arrêté leurs traitements et l'étude de McFadden [538] portant sur 4 cas de thrombose à plus d'un an de la pose, lors d'un arrêt de traitement. L'étude de Douketis de 2008 [500] et les recommandations françaises de la SFAR/SFC 2010 [539] sont en faveur de la poursuite de la bithérapie antithrombotique chez ces patients quand le stent a été posé moins de 12 mois avant la chirurgie.

Il est recommandé de ne pas arrêter le traitement antiplaquettaire dans les 6 à 12 mois suivant la pose d'un stent actif.

En cas de chirurgie programmée, la chirurgie pourra être réalisée sous aspirine seule de préférence dans un délai d'au moins six mois. Dans tous les cas, la reprise du traitement devra être la plus précoce possible [539].

Stents nus

Le risque de thrombose après arrêt du traitement semble être majeur durant les 6 premières semaines après la pose. Dans une étude angiographique d'épithélialisation des stents [540], il est mis en évidence une période de 6 semaines à 3 mois avant épithélialisation complète. Cette période concorde avec celle où il est noté un risque thrombotique plus important. Dans l'étude de Wilson [541] portant sur 207 patients le risque de thrombose est majeur dans les 6 premières semaines lors d'un arrêt de traitement antithrombotique (4,8% vs 0% ; $p < 0,05$).

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

En cas de chirurgie programmée, la chirurgie pourra être réalisée sous aspirine seule de préférence dans un délai d'au moins six semaines. Dans tous les cas, la reprise du traitement devra être la plus précoce possible.

7.4. TESTS VISANT À EVALUER L'EFFICACITÉ DE L'ANTI AGRÉGATION PLAQUETTAIRE

L'aspirine et le clopidogrel représentent une des pierres angulaires du traitement de la pathologie athéro-thrombotique, notamment après un IDM, après la mise en place de stent et après un AVC. En dépit de leur utilisation, une proportion non négligeable de patients subissent une récurrence ischémique

ce qui permet de soulever la question de leur éventuelle résistance à l'un ou l'autre de ces agents antiplaquettaires.

Une posologie unique, adéquate pour tous les patients, est habituellement recommandée mais elle ne prend pas en compte la variabilité inter-individuelle de la pharmacodynamique du clopidogrel. En effet, la variation de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire entraînée par ces agents a été montrée pour le clopidogrel et a renforcé la vraisemblance du concept de résistance à cet antiplaquettaire. En effet, des travaux ont montré un lien entre une activité plaquettaire résiduelle élevée, mesurée par différents tests de laboratoire, et la survenue d'événements cardiovasculaires ultérieurs. La notion de bons ou mauvais répondeurs devrait se substituer à celle de résistance.

Différents tests d'évaluation de l'agrégation plaquettaire existent : l'agrégométrie optique méthode de référence non utilisable en routine clinique, le PFA-100 non recommandé pour l'évaluation du clopidogrel, le test Vérify-now, le thrombo-élastogramme, la phosphorylation du VASP (VASodilator-Stimulated Phosphoprotein) évaluant le récepteur des thiénopyridines P2Y12, la mesure par cytométrie de flux des modifications de la surface plaquettaire dépendantes de l'activation plaquettaire. Plusieurs études indiquent que l'évaluation de la réponse soit à l'aspirine, soit au clopidogrel est test-dépendante.

A ce jour, on considère que le niveau de réactivité plaquettaire sous traitement est un paramètre plus intéressant que la réponse à l'agent antiplaquettaire, qui mesure la différence entre la réactivité plaquettaire sous traitement et la réactivité à l'état de base. Il semble établi qu'il existe un niveau de réactivité plaquettaire au-delà duquel le risque d'événements cardiovasculaires est majoré après implantation de stent coronaire.

Les deux seuils fréquemment retenus sont un PRI supérieur à 50% par le test de phosphorylation du VASP, et une valeur supérieure à 235 ou 240 par le test VerifyNow explorant le clopidogrel. Ils concernent des patients ayant bénéficié d'une procédure coronaire interventionnelle. Ces seuils pourraient peut-être être différents dans certaines conditions plus stables. Il est possible de majorer l'effet anti-agrégant plaquettaire du clopidogrel en majorant la dose de charge ou d'entretien ou par l'utilisation d'agents antiplaquettaires plus puissants comme le prasugrel ou le ticagrelor. Cependant, à ce jour, il n'y a pas de démonstration définitive de l'intérêt de l'ajustement du traitement antiplaquettaire représenté par la majoration des posologies en termes de réduction d'événements cliniques, même si les résultats de deux études récentes semblent aller dans cette direction [542].

De grandes études sont actuellement en cours pour déterminer l'intérêt d'une adaptation du traitement antiplaquettaire après mise en place d'un stent coronaire. Ces études s'intéressent aussi à la relation entre l'intensité du traitement antiplaquettaire mesuré par ces tests et la survenue de saignements. En attendant le résultat de ces études, l'utilisation en clinique des tests de la fonction plaquettaire n'est pas recommandée à ce jour, sauf en cas de thrombose de stent inexplicée et éventuellement de patients à très haut risque d'événements cardiovasculaires.

En pratique clinique, des tests d'agrégation peuvent être suggérés si un accident cardiovasculaire survient chez un patient traité par aspirine pour ajuster la dose et obtenir un effet antiagrégant adéquat.

Les tests biologiques d'anomalie de l'hémostase ont fait l'objet d'un rapport d'évaluation technologique par la HAS en août 2011 [543].

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Fuster V, Sweeny JM. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation* 123 (7) 2011 page 768-778
- 2 Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010 ; 304 (16) :1821-1830
- 3 Gaglia MA Jr, Waksman R. Overview of the 2010 Food and Drug Administration Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee meeting regarding ticagrelor. *Circulation* 2011. 123 :451-456).
- 4 Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvallée C, Aiach M, Lechat P, Gaussem P. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006 ; 108, 2244-2247
- 5 Sorich MJ, Vitry A, Ward MB, Horowitz JD, McKinnon RA. Prasugrel vs. clopidogrel for cytochrome P450 2C19-genotyped subgroups: integration of the TRITON-TIMI 38 trial data. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8(8) : 1678-94
- 6 Cadiou G, Adam M, Causin M, Landrin I, Mariette N, Capet C, Mouton -Schleifer D, Rémy E, Kadri N., Doucet J. Antiplatelet drugs in the elderly : prescriptions often inappropriate and reduced tolerance by associated diseases and drugs. *Fund Clin Pharmacol.* 2011 Jan 18. doi: 10.1111/j.1472-8206.2010.00915.x.
- 7 Recommandations de bonne pratique 2007 « Les natisécrotoires gastriques chez l'adulte » : http://www.ANSM.fr/var/ANSM_site/storage/original/application/4eab9fc78eba0b7b11e4fb6543dd65e2.pdf
- 8 Bahtt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363-1909-17
- 9 Evanchan J, Donnally MR, Binkley P, Mazzaferri E. Recurrence of acute myocardial infarction in patients discharged on clopidogrel and a proton pump inhibitor after stent placement for acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2010; 33 :168-71
- 10 Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg PG, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators, Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *New Engl. J Med* 2009 ; 360 : 363-375
- 11 Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K, Daugherty JR, Kaltenbach LA, Stein CM. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Int Med* 2010 ; 152 :337-45.
- 12 Simon T, Steg PG, Gilard M, Blanchard D, Bonello L, Hanssen M, Lardoux H, Coste P, Lefèvre T, Drouet E, Mulak G, Bataille V, Ferrières J, Verstuyft C, Danchin N. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) registry. *Circulation.* 2011;123:474-82.
- 13 Ferrero JL, Ueno M, Capodanno D, Desai B, Dharmashankar K, Darlington A, Charlton RK, Bass TA, Angiolillo DJ. Pharmacodynamic effects of concomitant versus staggered clopidogrel and omeprazole intake: results of a prospective randomized crossover study. *Circ Cardio Vasc Interv* 2010 ; 3 : 436-441.
- 14 Dossier thématique « Diabète » de l'InVS. Disponible sur : www.invs.sante.fr/diabete
- 15 Ricci P, Blotière PO, Weill A, Simon D, Tuppin P, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité en France : quelles évolutions entre 2000 et 2009 ? *Bull Epidémiol Hebd* 2010;42-43 :425-31.
- 16 Romon I, Jouglà E, Weill A, Eschwège E, Simon D, Fagot-Campagna A. Description de la mortalité et des causes de décès dans une cohorte d'adultes diabétiques, en France métropolitaine. *Etude Entred* 2001. *Bull Epidémiol Hebd* 2009;42-43 :469-72.
- 17 Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *Multiple Risk Factor Intervention JAMA.* 1982;248:1465-77.

-
- 18 Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Poor glycemic control predicts coronary heart disease events in patients with type 1 diabetes without nephropathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1014-9.
- 19 Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005;28:2901-7.
- 20 Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
- 21 Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996;27:2033-9.
- 22 Juhan-Vague I, Roul C, Alessi MC, Ardisson JP, Heim M, Vague P. Increased plasminogen activator inhibitor activity in non insulin dependent diabetic patients--relationship with plasma insulin. *Thromb Haemost* 1989;61:370-3.
- 23 Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1476-85.
- 24 Westerbacka J, Yki-Järvinen H, Turpeinen A, Rissanen A, Vehkavaara S, Syrjälä M, Lassila R. Inhibition of platelet-collagen interaction: an in vivo action of insulin abolished by insulin resistance in obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:167-72.
- 25 Trovati M, Anfossi G. Influence of insulin and of insulin resistance on platelet and vascular smooth muscle cell function. *J Diabetes Complic* 2002;16:35-40.
- 26 Kroll MH, Schafer AI. Biochemical mechanisms of platelet activation. *Blood* 1989;74:1181-95.
- 27 Khechai F, Ollivier V, Bridey F, Amar M, Hakim J, de Prost D. Effect of advanced glycation end product-modified albumin on tissue factor expression by monocytes. Role of oxidant stress and protein tyrosine kinase activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2885-90.
- 28 Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nat New Biol* 1971;231:235-7.
- 29 Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, Hernández R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Bañuelos C, Costa MA, Bass TA, Macaya C. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005;54:2430-5.
- 30 Cohen HW, Crandall JP, Hailpern SM, Billett HH. Aspirin resistance associated with HbA1c and obesity in diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2008;22:224-8.
- 31 Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, Kropiwnicka A, Drzewoski J. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)-its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004;113:101-13.
- 32 Gresele P, Marzotti S, Guglielmini G, Momi S, Giannini S, Minuz P, Lucidi P, Bolli GB. Hyperglycemia-induced platelet activation in type 2 diabetes is resistant to aspirin but not to a nitric oxide-donating agent. *Diabetes Care* 2010;33:1262-8.
- 33 Abaci A, Yilmaz Y, Caliskan M, Bayram F, Cetin M, Unal A, Cetin S. Effect of increasing doses of aspirin on platelet function as measured by PFA-100 in patients with diabetes. *Thromb Res* 2005;116:465-70.
- 34 Ferreira JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation* 2011; 123: 798-813.
- 35 DiChiara J, Bliden KP, Tantry US, Hamed MS, Antonino MJ, Suarez TA, Bailon O, Singla A, Gurbel PA. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes* 2007;56:3014-9.
- 36 Cubbon RM, Gale CP, Rajwani A, Abbas A, Morrell C, Das R, Barth JH, Grant PJ, Kearney MT, Hall AS. Aspirin and mortality in patients with diabetes sustaining acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2008;31:363-5.

-
- 37 Antithrombotic Trialists' 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(7329):71-86.
- 38 Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, Hernández R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Bañuelos C, Costa MA, Bass TA, Macaya C. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005;54:2430-5.
- 39 Sibbing D, von Beckerath O, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Diabetes mellitus and platelet function after administration of aspirin and a single 600 mg dose of clopidogrel. *J Thromb Haemost* 2006;4:2566-8.
- 40 Duzenli MA, Ozdemir K, Aygul N, Soylu A, Tokac M. Comparison of increased aspirin dose versus combined aspirin plus clopidogrel therapy in patients with diabetes mellitus and coronary heart disease and impaired antiplatelet response to low-dose aspirin. *Am J Cardiol* 2008;102:396-400.
- 41 Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, Yuan H, Charlton RK, Bernardo E, Zenni MM, Guzman LA, Bass TA, Costa MA. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation* 2007;115:708-16.
- 42 Zhang C, Sun A, Zhang P, Wu C, Zhang S, Fu M, Wang K, Zou Y, Ge J. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:211-8.
- 43 Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849-60.
- 44 Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, Rosenson RS, Williams CD, Wilson PW, Kirkman MS. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121:2694-701.
- 45 De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, Filippi A, Giorda CB, Tognoni G, Valentini U, Nicolucci A; ACCEPT-D Study Group. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;8:21.
- 46 British Heart Foundation. ASCEND. Disponible sur: <http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend>.
- 47 Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, Berger PB, Shao M, Mak KH, Fox KA, Montalescot G, Weber MA, Haffner SM, Dimas AP, Steg PG, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial. *Am J Cardiol*. 2009;103:1359-63.
- 48 He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;280:1930-5.
- 49 Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849-60.
- 50 Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med* 2006;4:22.
- 51 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology* 1991; 98: 757-765.
- 52 Antiplatelet trialists' Collaboration. 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. *B Med J*. 1994; 308: 81-106.

53 R Peto, R Gray, R Collins. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British Male Doctors. *B Med J* 1988; 296: 313-6.

54 Steering Committee of the Physician's Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physician's Health Study. *N Engl J Med* 1989; 32: 129-35.

55 Thrombosis Prevention Trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 35: 233-4.

56 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.

57 de Gaetano G. Collaborative group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95.

58 Ridker PM, Cook NR, Lee IM. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Eng J Med*. 2005; 352: 1293-304.

59 Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002 ; 136 : 161-172.

60 Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ. American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2006; 113: e873-923.

61 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..

62 Berger JS, Lala A, Krantz MJ. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*, 2011;162: 115-24

63 Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA, Price TR, Hier DB. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke*. 1992;23:486-491

64 McClelland S, 3rd. Multimodality management of carotid artery stenosis: Reviewing the class-i evidence. *J Natl Med Assoc*. 2007;99:1235-1242

65 Ricci S, Flamini FO, Marini M, Antonini D, Bartolini S, Celani MG, Ballatori E, De Angelis V. [the prevalence of stenosis of the internal carotid in subjects over 49: A population study]. *Epidemiol Prev*. 1991;13:173-176

66 Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, Di Chiara A, De Biasi F, Feruglio GA, Touboul PJ. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke*. 1992;23:1705-1711

67 Cohen JE, Itshayek E. Asymptomatic carotid stenosis: Natural history versus therapy. *Isr Med Assoc J*. 2010 ;12:237-242

68 Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: A prospective, population-based study. *Stroke* 2010 ;41:e11-17

69 Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. *Stroke*. *Lancet*. 2008;371:1612-1623

70 Mayo asymptomatic carotid endarterectomy study group. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Mayo Clin Proc*. 1992;67:513-518

-
- 71 Hobson RW, 2nd, Krupski WC, Weiss DG. Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. Va cooperative study group on asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg.* 1993;17:257-263; discussion 263-255
- 72 Beckman JA. Antithrombotic therapies in cerebrovascular disease: What should we use as secondary prevention in patients with carotid artery disease? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74 Suppl 1:S12-16
- 73 Cote R. Aspirin in asymptomatic carotid disease. *Health Rep.* 1994;6:114-120
- 74 Cote R, Battista RN, Abrahamowicz M, Langlois Y, Bourque F, Mackey A. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. The asymptomatic cervical bruit study group. *Ann Intern Med.* 1995;123:649-655
- 75 Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: Randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:1491-1502
- 76 Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive committee for the asymptomatic carotid atherosclerosis study. *JAMA.* 1995;273:1421-1428
- 77 McClelland S, 3rd. Multimodality management of carotid artery stenosis: Reviewing the class-i evidence. *J Natl Med Assoc.* 2007;99:1235-1242
- 78 HAS. Sténoses carotidiennes: Place de la chirurgie et de l'angioplastie. 2007
- 79 Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:1547-55.
- 80 Pedersen O, Gaede P. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2 study. *Metabolism.* 2003 Aug;52(8 Suppl 1):19-23.
- 81 Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodríguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis *JAMA* 2008 ;300 :197-208
- 82 Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008 ;337 :1030-1034
- 83 Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 ;303 :841-848
- 84 Antithrombotic Trialists Collaboration (ATT). Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849–1860.
- 85 Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sørensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet.* 1992;340(8833):1421-5.
- 86 Campbell CL, Smyth S, Montalescot G. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007; 297:2018–2024

-
- 87 Hoffman W, Forster W. Two year Cottbus reinfarction study with 30 mg aspirin per day. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1991;44:159-169.
- 88 Husted SE, Kraemmer Nielsen H, Krusell LR, Faergeman O. Acetylsalicylic acid 100 mg and 1000 mg daily in acute myocardial infarction suspects: a placebo- controlled trial. J Intern Med. 1989;226:303-310.
- 89 O'Connor CM, Meese RB, McNulty S; DUCCS-II Investigators. A randomized factorial trial of reperfusion strategies and aspirin dosing in acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1996;77:791-797.
- 90 Quinn MJ, Aronow HD, Califf RM. Aspirin dose and six-month outcome after an acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol. 2004;43:972-978.
- 91 Peters RJ, Mehta SR, Fox KA. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation. 2003;108:1682-1687.
- 92 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348:1329–1339.
- 93 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006; 354:1706–1717.
- 94 Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006; 354:1706–1717
- 95 Leon MB, Baim DS, Popma JJ. A clinical trial comparing three antithrombotic- drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. N Engl J Med 1998; 339:1665–1671.
- 96 Yeh SP, Hsueh EJ, Wu H, Wang YC. Ticlopidine-associated aplastic anaemia. A case report and review of literature. Ann Haematol 1998; 76:87–90.
- 97 Winther K, Husted SE, Vissinger H. Low dose acetylsalicylic acid in the antithrombotic treatment of patients with stable angina pectoris and acute coronary syndromes (unstable angina pectoris and acute myocardial infarction). Pharmacol Toxicol. 1994 Mar;74:141-7.
- 98 Mehta SR, Yusuf S; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. Eur Heart J. 2000;21:2033-41.
- 99 Sadowski Z, Kuczak D, Dyduszyński A, Giep L, Kalicinski A, Kraska T. Comparison of ticlopidine and aspirin in unstable angina. European Heart Journal 1995;16 Suppl:259.
- 100 Scrutinio D, Cimminiello C, Marubini E, Pitzalis MV, Di Biase M, Rizzon P. Ticlopidine versus aspirin after myocardial infarction (STAMI) trial. Journal of the American College of Cardiology 2001; 37:1259–65.
- 101 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357:2001– 2015.
- 102 Cutlip DE, Windecker S, Mehran R. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation 2007; 115:2344– 2351.
- 103 Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double blind, randomised controlled trial. Lancet 2009; 373:723–731.
- 104 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.
- 105 Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008;371:1353– 63.

-
- 106 Wallentin L, Becker RC, Budaj A. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. The PLATO trial of ticagrelor vs. clopidogrel in ACS patients. *N Engl J Med* 2009; 361:1045–1057
- 107 Harrington RA, Stone GW, McNulty S. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009;361: 2318–29.
- 108 Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361: 2330–41.
- 109 Schwartz L, Bourassa MG, Lespérance J, Aldridge HE, Kazim F, Salvatori VA, Henderson M, Bonan R, David PR. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1988 Jun 30; 318(26):1714-9.
- 110 Bourassa MG, Schwartz L, Lespérance J, Eastwood C, Kazim F. Prevention of acute complications after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Thromb Res Suppl*. 1990;12:51-8
- 111 Savage MP, Goldberg S, Bove AA, Deutsch E, Vetrovec G, Macdonald RG, Bass T, Margolis JR, Whitworth HB, Taussig A. Effect of thromboxane A2 blockade on clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation*. 1995;92:3194-200.
- 112 Mehta SR. A 2x2 Factorial Randomized Trial of Optimal Clopidogrel and Aspirin Dosing in Patients with ACS Undergoing an Early Invasive Strategy with Intent for PCI (CURRENT-OASIS 7) Trial. Late Breaking Clinical Trial. Presented at: European Society of Cardiology Congress; August 30–September 2, 2009; Barcelona, Spain.
- 113 Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schulz H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084–9.
- 114 Hall P, Nakamura S, Maiello L, Itoh A, Blengino S, Martini G, Ferraro M, Colombo A. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996;93:215–222.
- 115 Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, Vrolix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, Niccoli L, Oto A, White C, Webb-Peploe M, Van Belle E, McFadden EP. Randomized multicentre comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998;98:1597–1603.
- 116 Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2001;104:539–543.
- 117 Muller C, Bu'ttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000;101:590–593.
- 118 Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:9–14.
- 119 Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411–20.
- 120 Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:939–43.
- 121 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494-502.
- 122 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.
- 123 Chen ZM, Jiang LX, Chen YP. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 2005;366: 1607–21.
- 124 Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.

-
- 125 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITONTIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1353–63.
- 126 Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115:1440-55
- 127 Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126 –2130.
- 128 Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, Kim SW, Bui A, Gevorkian N, Xue Z, Smith K, Fournadjieva J, Suddath WO, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Waksman R. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2006;113: 1108–1113.
- 129 Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J, Seth A, Sousa JE, Wijns W, Berge C, Deme M, Stoll HP. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation*. 2006;113:1434 –1441.
- 130 Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, Messenger JC, Khanal S, Peterson ED, Bach RG, Krumholz Hm, Cohen Dj. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the premier registry. *Circulation* 2006 jun20113(24):2803-9.
- 131 Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabate M, Escaned J, Banuelos C, Fernandez-Ortiz A, Macaya C. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:954–959.
- 132 Airoldi F, Colombo A, Morici N. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;116:745-54.
- 133 Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159-68.
- 134 Byrne Ra, Schulz S, Mehilli J, Lijima R, Massberg S, Neumann Fj, Ten Berg Jm, Schömig A, Kastrati A. Intracoronary stenting and antithrombotic regimen: safety and efficacy of six months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting (isar-safe) investigators. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 versus 12 months clopidogrel therapy after implantation of a drug-eluting stent: the intracoronary stenting and antithrombotic regimen: safety and efficacy of 6 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting (isar-safe) study. *Am Heart J*. 2009;157:620-4
- 135 Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Han KH, Park SW, Yun SC, Lee SG, Rha SW, Seong IW, Jeong MH, Hur SH, Lee NH, Yoon J, Yang JY, Lee BK, Choi YJ, Chung WS, Lim DS, Cheong SS, Kim KS, Chae JK, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Jang JS, Park HS, Lee K. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2010;362:1374-82
- 136 Mauri L. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *Am Heart J*. (2010)
- 137 Guyatt, Daniel B. Mark and Robert A. Harrington Ezekowitz, Christopher M. O'Connor, David A. Vorchheimer, Gordon H., Richard C., Becker, Thomas W. Meade, Peter B. Berger, Michael The Primary and Secondary Prevention of Coronary Artery Disease : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133;776S-814S
- 138 Goldman S, Copeland J, Moritz T. Long-term graft patency (3 years) after coronary artery surgery: effects of aspirin; results of a VA cooperative study. *Circulation* 1994; 89: 1138–1143
- 139 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ* 1994; 308:159–168

140 Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001;103:363–368.

141 Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE II, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1– e157.

142 Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. 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; 110:1202–1208.

143 Saw J, Topol EJ, Steinhubl SR, Brennan D, Berger PB, Moliterno DJ. Comparison of long-term usefulness of clopidogrel therapy after the first percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting versus that after the second or repeat intervention. *Am J Cardiol* 2004;94:623– 625.

144 Ge Gao, Zhe Zheng, Yi Pi, Bin Lu, Jinguo Lu, Shengshou Hu. Aspirin Plus Clopidogrel Therapy Increases Early Venous Graft Patency After Coronary Artery Bypass Surgery A Single-Center, Randomized, Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 :1639-43.

145 Limet R, David JL, Magotteaux P. Prevention of aorta-coronary bypass graft occlusion: beneficial effect of ticlopidine on early and late patency rates of venous coronary bypass grafts: a double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:773–783.

146 Chevigne´ M, David JL, Rigo P. Effect of ticlopidine on saphenous vein bypass patency rates: a double-blind study. *Ann Thorac Surg* 1984; 37:371–378

147 Goldman S, Copeland J, Moritz T. Long-term graft patency (3 years) after coronary artery surgery: effects of aspirin; results of a VA cooperative study. *Circulation* 1994; 89:1138–1143.

148 Mayer JE Jr, Lindsay WG, Castaneda W. Influence of aspirin and dipyridamole on patency of coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1981; 31:204–210.

149 van der Meer J, Hillege HL, van Gilst WH. CABADAS Research Group of the Interuniversity Cardiology Institute of The Netherlands. A comparison of internal mammary artery and saphenous vein grafts after coronary artery bypass surgery: no difference in 1-year occlusion rates and clinical outcome. *Circulation* 1994; 90:2367-2374.

150 Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003:CD000213.

151 Cast (chinese acute stroke trial) collaborative group. Cast: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997;349:1641-1649.

152 International stroke trial collaborative group. The international stroke trial (ist): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997;349:1569-1581.

153 Sandercock PA, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD000029.

154 Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (faster): A randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol.* 2007;6:961-969.

155 Dengler R, Diener HC, Schwartz A, Grond M, Schumacher H, Machnig T, Eschenfelder CC, Leonard J, Weissenborn K, Kastrup A, Haberl R. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (early trial): A randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol.* 9:159-166.

-
- 156 Biller J. Antiplatelet therapy in ischemic stroke: Variability in clinical trials and its impact on choosing the appropriate therapy. *J Neurol Sci.* 2009;284:1-9.
- 157 Sandercock PA, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD000029.
- 158 Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25:457-507.
- 159 Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2011;42:227-276.
- 160 O'Donnell MJ, Hankey GJ, Eikelboom JW. Antiplatelet therapy for secondary prevention of noncardioembolic ischemic stroke: A critical review. *Stroke.* 2008;39:1638-1646
- 161 Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, 3rd, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med.* 1999;159:1248-1253
- 162 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.
- 163 Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25:457-507.
- 164 Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2011;42:227-276.
- 165 Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *JAMA.* 2007;297:2018-2024
- 166 A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch tia trial study group. *N Engl J Med.* 1991;325:1261-1266
- 167 Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The united kingdom transient ischaemic attack (uk-tia) aspirin trial: Final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54:1044-1054.
- 168 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706-1717
- 169 Diener HC, Cunha L, Frbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996;143:1-13
- 170 Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, Ohashi Y, Tanahashi N, Yamamoto H, Genka C, Kitagawa Y, Kusuoka H, Nishimaru K, Tsushima M, Koretsune Y, Sawada T, Hamada C. Cilostazol for prevention of secondary stroke (csps 2): An aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 9:959-968
- 171 Uchiyama S, Demaerschalk BM, Goto S, Shinohara Y, Gotoh F, Stone WM, Money SR, Kwon SU. Stroke prevention by cilostazol in patients with atherothrombosis: Meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009;18:482-490
- 172 Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, Bae HJ, Lee YS, Hong KS, Lee JH, Kim JS. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: The multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke.* 2005;36:782-786
- 173 Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD004296

-
- 174 Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD004296
- 175 Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabin J, Torres F, Jimenez MD, Lago A, Melo T. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: The tacip study: A randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2003;34:840-848
- 176 Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Stroke*. 2006 Jun 22
- 177 Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143:1-13
- 178 Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (esprit): Randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673
- 179 Leonardi-Bee J, Bath PM, Bousser MG, Davalos A, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, Sivenius J, Yatsu F, Dewey ME. Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: A meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke*. 2005;36:162-168
- 180 Thijs V, Lemmens R, Fieuws S. Network meta-analysis: Simultaneous meta-analysis of common antiplatelet regimens after transient ischaemic attack or stroke. *Eur Heart J*. 2008;29:1086-1092
- 181 Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1238-1251
- 182 Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Fabry-Ribaudo L, Hu T, Topol EJ, Fox KA. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the charisma trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1982-1988
- 183 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (match): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-337
- 184 Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507
- 185 Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, Simard D, Silver FL, Hachinski V, Clagett GP, Barnes R, Spence JD. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: A randomised controlled trial. *Asa and carotid endarterectomy (ace) trial collaborators*. *Lancet*. 1999;353:2179-2184
- 186 Payne DA, Jones CI, Hayes PD, Thompson MM, London NJ, Bell PR, Goodall AH, Naylor AR. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation*. 2004;109:1476-1481
- 187 Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The ec/ic bypass study group. *N Engl J Med*. 1985;313:1191-1200
- 188 Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaidis A, Fernandes e Fernandes J, Biasi G, Norgren L. Esvs guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: Indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37:1-19
- 189 Marti-Fabregas J, Cocho D, Marti-Vilalta JL, Gich I, Belvis R, Bravo Y, Millan M, Castellanos M, Rodriguez-Campello A, Egido J, Geffner D, Gil-Nunez A, Marta J, Navarro R, Obach V, Palomeras E. Aspirin or anticoagulants in stenosis of the middle cerebral artery: A randomized trial. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22:162-169
- 190 Riedel CH, Tietke M, Alfke K, Stingele R, Jansen O. Subacute stent thrombosis in intracranial stenting. *Stroke*. 2009;40:1310-1314
- 191 Kim JK, Ahn JY, Lee BH, Chung YS, Chung SS, Kim OJ, Kim WC, Joo JY. Elective stenting for symptomatic middle cerebral artery stenosis presenting as transient ischaemic deficits or stroke attacks: Short term arteriographical and clinical outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:847-851

-
- 192 Jiang WJ, Wang YJ, Du B, Wang SX, Wang GH, Jin M, Dai JP. Stenting of symptomatic m1 stenosis of middle cerebral artery: An initial experience of 40 patients. *Stroke*. 2004;35:1375-1380
- 193 Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, Vicaut E, Bracard S, Houdart E, Woimant F. Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: The gesica study. *Neurology*. 2006;66:1187-1191
- 194 Miao Z, Wang B, Feng L, Hua Y, Ling F. Primary angioplasty for a subtype of symptomatic middle cerebral artery stenosis. *Neuroradiology*. 2010 Oct 8
- 195 Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (esprit): Randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673
- 196 Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1238-1251
- 197 Leys D, Englund E, Del Ser T, Inzitari D, Fazekas F, Bornstein N, Erkinjuntti T, Bowler JV, Pantoni L, Parnetti L, De Reuck J, Ferro J, Bogousslavsky J. White matter changes in stroke patients. Relationship with stroke subtype and outcome. *Eur Neurol*. 1999;42:67-75
- 198 Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, Chauvel C, Touboul PJ, Bousser MG. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1994;331:1474-1479
- 199 Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Henin D, Bousser MG, Hauw JJ. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1992;326:221-225
- 200 Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, Sacco RL, Mohr JP, Homma S. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation*. 2009;119:2376-2382
- 201 Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, Freedberg RS, Perez JL, Kronzon I. High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas: A prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1085-1090
- 202 Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jr., Jackson CM, Pullicino P. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444-1451
- 203 Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: The seventh accp conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004;126:483S-512S
- 204 Lee AH, Somerford PJ, Yau KK. Risk factors for ischaemic stroke recurrence after hospitalisation. *Med J Aust*. 2004;181:244-246
- 205 Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: The clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (caress) trial. *Circulation*. 2005;111:2233-2240
- 206 Flossmann E, Rothwell PM. Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain*. 2003;126:1940-1954
- 207 Bogousslavsky J, Barnett HJ, Fox AJ, Hachinski VC, Taylor W. Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. *Stroke*. 1986;17:1112-1120
- 208 Arenillas JF, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Chacon P, Fernandez-Cadenas I, Ribo M, Delgado P, Rubiera M, Penalba A, Rovira A, Montaner J. Progression of symptomatic intracranial large artery atherosclerosis is associated with a proinflammatory state and impaired fibrinolysis. *Stroke*. 2008;39:1456-1463
- 209 Arenillas JF, Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Gonzalez-Sanchez MA, Alvarez-Sabin J. Progression and clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis: A long-term follow-up transcranial doppler ultrasound study. *Stroke*. 2001;32:2898-2904

-
- 210 Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352:1305-1316
- 211 Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352:1305-1316
- 212 Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, Han Z, Tan KS, Ratanakorn D, Chollate P, Zhao Y, Koh A, Hao Q, Markus HS. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (clair study): A randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*. 9:489-497
- 213 Thijs VN, Albers GW. Symptomatic intracranial atherosclerosis: Outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology*. 2000;55:490-497
- 214 Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease. American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practices Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 ;133 :815S-843S.
- 215 Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45(suppl):5–67
- 216 ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): Executive Summary
A Collaborative Report From the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery,* Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;47:1239-1312.
- 217 Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW. Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2006; 295:547–553.
- 218 Sabatier B, Trinquart L, Emmerich J. Dual antiplatelet therapy in the secondary prevention of atherothrombosis : need for new therapeutic approaches. *Arch Cardiovasc Dis* 2010 ;103 :497-501
- 219 Antithrombotic TC. Collaborative meta-analysis of random- ised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71– 86.
- 220 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischaemic attack in High-risk patients (MATCH) : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ;364 :331-7
- 221 Dörffler-Melly J, Koopman MM, Prins MH, Büller HR. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD002071. DOI: 10.1002/14651858.CD002071.pub2
- 222 Brown J, Lethaby A, Maxwell H, Wawrzyniak AJ, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD000535. DOI: 10.1002/14651858.CD000535.pub2
- 223 Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin study): a randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 346–51
- 224 Belch JJF, Dormandy J and the CASPAR Writing Committee. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010;52:825-33
- 225 Heinzlef O, Cohen A, Amarenco P. Atherosclerosis of the aortic arch and risk of embolic stroke. *Rev Neurologique* 2001;157 :619-31.
- 226 Zavala JA, Amarrenco P, Davis SM, Jones EF, Young D, Macleod MR, Horky LL, Donnan GA. Aortic arch atheroma. *Int J Stroke*. 2006;1:74-80.

-
- 227 Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8.
- 228 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
- 229 Hugues M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation : a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schéma and cost effectiveness data. *Thromb. Haemost.* 2008 ;99 :295-304.
- 230 Hart RG and the stroke risk in atrial fibrillation working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology* 2007;69:546-554.
- 231 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
- 232 The Atrial Fibrillation Investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. *Arch Intern Med*. 1997;157:1237-40
- 233 Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet*. 1989;1:175-178.
- 234 EAFT Study Group. Secondary prevention of vascular events in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a recent transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. *Lancet*. 1993;342:1255-1262.
- 235 Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. *Circulation*. 1991;84:527-539
- 236 Andersen LV, Vestergaard P, Deichgraeber P, Lindholt JS, Mortensen LS, Frost L. Warfarin for the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart*. 2008 34:1607-13
- 237 Mihas C, Alevizos A, Arapaki A, Mariolis A. Warfarin versus aspirin for stroke prevention (BAFTA). *Lancet*. 2007;370(9599):1606; author reply 1606-7.
- 238 Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing*. 2007 Mar;36(2):151-6. Epub 2006 Dec 15.
- 239 Hu DY, Zhang HP, Sun YH, Jiang LQ. The randomized study of efficiency and safety of antithrombotic therapy in nonvalvular atrial fibrillation: warfarin compared with aspirin.. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2006;34:295-8.
- 240 The ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1910.
- 241 The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2009;360:2066-78.
- 242 Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet*. 1996;348:633-8
- 243 Gulløv AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J, Boysen G Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med*. 1998;158:1513-21.
- 244 Lip GYH, Huber K, Andreotti F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting : executive summary – a consensus document of the European Society of Cardiology working group on thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;31:1311-8.
- 245 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 ;361 :1139-51.

246 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91.

247 Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner., Diener H, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A., Hohnloser S, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, San R, Sim K., Lewis B, Van Mieghem W, Lip G., Kim J, Lanas-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S. for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:806-817

248 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerald M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.

249 Mas JL, Arquizan C, Lamy C. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6.

250 Cabanes L, Mas JL, Cohen A. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993;24:1865-73.

251 Messe SR, Silverman IE, Kizer JR. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;62:1042-1050.

252 Homma S, Sacco RL, DiTullio MR. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. *Circulation* 2002;105:2625-31.

253 Eggers AE. A chronic dysfunctional stress response can cause stroke by stimulating platelet activation, migraine, and hypertension. *Med Hypotheses* 2005;65:245-52.

254 Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2003;139:753-760.

255 Orgera MA, O'Malley PG, Taylor AJ. Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis. *South Med J*. 2001;94:699-703.

256 Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105:2625-2631.

257 Hirsh J, Guyatt G, Albers GW. Antithrombotic and thrombolytic therapy : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:110S-112S.

258 Ruel M, Masters RG, Rubens FD, Bédard PJ, Pipe AL, Goldstein WG, Hendry PJ, Mesana TG. Late incidence and determinants of stroke after aortic and mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:77-83.

259 Colli A, Verhoye JP, Heijmen R, Strauch JT, Hyde JA, Pagano D, Antunes M, Koertke H, Ohri SK, Bail DH, Leprince P, Van Straten BH, Gherli T; ACTION Registry Investigators. Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve replacement: ACTION Registry survey results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Apr;33(4):531-6. Epub 2008 Jan 18. Erratum in: *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:429.

260 Vaughan P, Waterworth PD. An audit of anticoagulation practice among UK cardiothoracic consultant surgeons following valve replacement/repair. *J Heart Valve Dis*. 2005;14:576-82.

261 Stein B, Fuster V, Halperin JL, Chesebro JH. Antithrombotic therapy in cardiac disease. An emerging approach based on pathogenesis and risk. *Circulation*. 1989;80:1501-13..

262 Chesebro JH, Adams PC, Fuster V. Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(6 Suppl B):41B-56B.

263 Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR, Danielson GK, Orszulak TA, Pluth JR, Puga FJ. [High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement.](#) *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1111-9.

-
- 264 Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR, Danielson GK, Orszulak TA, Pluth JR, Puga FJ. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1111-9.
- 265 Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-142.
- 266 Vahanian A, Baumgartner H, Bax J. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2007;28:230-268..
267. Singer DE, Albers GW, Dalen JE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:546S-592S.
- 268 Dunning J, Versteegh M, Fabbri A. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:73-92.
- 269 ElBardissi AW, DiBardino DJ, Chen FY, Yamashita MH, Cohn LH. Is early antithrombotic therapy necessary in patients with bioprosthetic aortic valves in normal sinus rhythm ? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:1137-45.
- 270 Ruel M, Masters RG, Rubens FD, Bédard PJ, Pipe AL, Goldstein WG, Hendry PJ, Mesana TG. Late incidence and determinants of stroke after aortic and mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2004 Jul;78(1):77-83; discussion 83-4.
- 271 Brueck M, Kramer W, Vogt P, Steinert N, Roth P, Görlach G, Schönburg M, Heidt MC. Antiplatelet therapy early after bioprosthetic aortic valve replacement is unnecessary in patients without thromboembolic risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:108-12.
- 272 Gherli T, Colli A, Fragnito C, Nicolini F, Borrello B, Sacconi S, D'Amico R, Beghi C. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. *Circulation*. 2004;110:496-500.
- 273 Colli A, Mestres CA, Castella M, Gherli T. Comparing warfarin to aspirin (WoA) after aortic valve replacement with the St. Jude Medical Epic heart valve bioprosthesis: results of the WoA Epic pilot trial. *J Heart Valve Dis*. 2007 ;16:667-71.
- 274 Pengo V, Palareti G, Cucchini U, Molinatti M, Del Bono R, Baudo F, Ghirarduzzi A, Pegoraro C, Iliceto S; participating centers of Italian Federation of Anticoagulation Clinics (FCSA). Low-intensity oral anticoagulant plus low-dose aspirin during the first six months versus standard-intensity oral anticoagulant therapy after mechanical heart valve replacement: a pilot study of low-intensity warfarin and aspirin in cardiac prostheses (LIWACAP). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007;13:241-8.
- 275 Turpie AG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, Klimek M, Hirsh J. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med*. 1993;329:524-9.
- 276 Nagarajan DV, Lewis PS, Botha P, Dunning J. Is addition of anti-platelet therapy to warfarin beneficial to patients with prosthetic heart valves? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2004;3:450-5
- 277 Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, Fitzgerald D, Hirsh J, Husted S, Kvasnicka J, Montalescot G, García Rodríguez LA, Verheugt F, Vermeylen J, Wallentin L, Priori SG, Alonso Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernández Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Morais J, Deckers J, Ferreira R, Mazzotta G, Steg PG, Teixeira F, Wilcox R; European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:166-81.
- 278 Little SH, Massel DR. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD003464.
- 279 Laffort P, Roudaut R, Roques X, Lafitte S, Deville C, Bonnet J, Baudet E. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:739-46.

280 Meschengieser SS, Fondevila CG, Frontroth J, Santarelli MT, Lazzari MA. Low-intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high-intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113:910-6.

281 García-Rinaldi R, Carro-Pagán C, Schaff HV, McKellar SH, Thompson JL 3rd, Quiñones J, Rodríguez-Acosta JF. Initial experience with dual antiplatelet thromboprophylaxis using clopidogrel and aspirin in patients with mechanical aortic prostheses. *J Heart Valve Dis.* 2009;8:617-25.

²⁸² **Circulation 2011 ;123 :299-308**

283 Grube E, Laborde JC, Gerckens U. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation* 2006;114:1616-24.

284 Gerber RT, Osborn M, Mikhail GW. Delayed mortality from aortic dissection post transcatheter aortic valve implantation (TAVI): the tip of the iceberg. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Aug 1;76(2):202-4.

285 Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-e142.

286 Vaughan P, Waterworth PD. An audit of anticoagulation practice among UK cardiothoracic consultant surgeons following valve replacement/repair. *J Heart Valve Dis* 2005;14:576-82.

287 Lip GY, Gibbs CR. Antiplatelet agents versus control or anticoagulation for heart failure in sinus rhythm: a Cochrane systematic review. *QJM.* 2002;95:461-8.

288 The WASH study Steering Committee and Investigators. The WASH study (Warfarin/Aspirin Study in Heart failure) rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail.* 1999;1:95-9.

289 Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Torp-Pedersen C, Kober L, Hall A, Pogue J, Latini R, Collins R; ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet.* 2002 Oct 5;360(9339):1037-43. Review. Erratum in: *Lancet* 2003;361:90.

290 Nguyen KN, Aursnes I, Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *Am J Cardiol.* 1997;79:115-9.

291 Carson P, Johnson G, Fletcher R, Cohn J. Mild systolic dysfunction in heart failure (left ventricular ejection fraction >35%): baseline characteristics, prognosis and response to therapy in the Vasodilator in Heart Failure Trials (V-HeFT). *J Am Coll Cardiol.* 1996 Mar 1;27(3):642-9. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 1996;7:1554.

292 Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327:669-77.

293 Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M, Jafri SM, Krol WF, O'Connor CM, Schulman KA, Teo K, Warren SR; WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation.* 2009;119:1616-24.

294 Pullicino P, Thompson JL, Barton B, Levin B, Graham S, Freudenberg RS; WARCEF Investigators. Warfarin versus aspirin in patients with reduced cardiac ejection fraction (WARCEF): rationale, objectives, and design. *J Card Fail.* 2006;12:39-46.

295 Aouba A. Behçet's disease. *Rev Prat.* 2008;58:533-40.

296 Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med.* 2002;347:261-71.

297 Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, Huang TC, Lee CL, Huang SM. Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatrics.* 2004;114:e689-93.

298 Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics.* 1995;96:1057-61.

-
- 299 Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*. 1997;131:888-93
- 300 Baumer JH, Love SJ, Gupta A, Haines LC, Maconochie I, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;8(4):CD004175.
- 301 Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004 Dec;114(6):1708-33. Erratum in: *Pediatrics*. 2005;115:1118.
- 302 Brogan PA, Bose A, Burgner D, Shingadia D, Tulloh R, Michie C, Klein N, Booy R, Levin M, Dillon MJ. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child*. 2002;86:286-90.
- 303 Laupland KB, Dele Davies H. Epidemiology, etiology, and management of Kawasaki disease: state of the art. *Pediatr Cardiol*. 1999;20:177-83.
- 304 Nakashima L, Edwards DL. Treatment of Kawasaki disease. *Clin Pharm*. 1990;9:755-62.
- 305 De Rosa G, Pardeo M, Rigante D. Current recommendations for the pharmacologic therapy in Kawasaki syndrome and management of its cardiovascular complications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2007;11:301-8.
- 306 Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004;114:1708-33. Erratum in: *Pediatrics*. 2005;115:1118.
- 307 O'Brien M, Parness IA, Neufeld EJ, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Ticlopidine plus aspirin for coronary thrombosis in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2000;105:e64.
- 308 Neshar G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1332-7.
- 309 Hellmann DB. Low-dose aspirin in the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr;50(4):1026-7.
- 310 Dasgupta B, Hassan N; British Society for Rheumatology Guidelines Group. Giant cell arteritis: recent advances and guidelines for management. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(1 Suppl 44):S62-5.
- 311 Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3306-9.
- 312 Narváez J, Bernad B, Gómez-Vaquero C, García-Gómez C, Roig-Vilaseca D, Juanola X, Rodriguez-Moreno J, Nolla JM, Valverde J. Impact of antiplatelet therapy in the development of severe ischemic complications and in the outcome of patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 May-Jun;26(3 Suppl 49):S57-62.
- 313 Metjian A, Lim W. ASH evidence-based guidelines: should asymptomatic patients with antiphospholipid antibodies receive primary prophylaxis to prevent thrombosis? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:247-9
- 314 Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome. A Systematic Review. Wendy Lim, MD; Mark A. Crowther, MD; John W. Eikelboom, MBBS
- 315 Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med*. 1992;117:303
- 316 Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub MA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332:993

-
- 317 The APASS Writing Committee. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*. 2004;291:576
- 318 Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010 Oct 30;376(9751):1498-509.
- 319 George D, Erkan D. Antiphospholipid syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52:115-25.
- 320 Kaul M, Erkan D, Artim-Esen B, Diz-Kucukkaya R, Inanc M, Lockshin MD. Warfarin alternatives for secondary thrombosis prophylaxis in antiphospholipid syndrome (APS). *Arthritis Rheum*. 2005;52:S595.
- 321 Brey RL, Chapman J, Levine SR. Stroke and the antiphospholipid syndrome: consensus meeting Taormina 2002. *Lupus*. 2003;12:508-513.
- 322 Alarcon-Segovia D, Boffa MC, Branch W. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. *Lupus*. 2003;12:499
- 323 Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, Unalp-Arida A, Vilela V, Yazici Y, Lockshin MD. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2382-91
- 324 Hereng T, Lambert M, Hachulla E, Samor M, Dubucquoi S, Caron C, Launay D, Morell-Dubois S, Queyrel V, Hatron PY. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive patients. *Lupus*. 2008;17:11-5.
- 325 Girón-González JA, García del Río E, Rodríguez C, Rodríguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol*. 2004;31:1560-7.
- 326 Beer PA, Green AR. Pathogenesis and management of essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:621-8.
- 327 Randi ML, Rossi C, Fabris F, Menapace L, Girolami A: Aspirin seems as effective as myelosuppressive agents in the prevention of rethrombosis in essential thrombocythemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999, 5:131-135.
- 328 Van Genderen PJJ, Mulder PGH, Weleboer M, Van de Moesdijk D, Michiels JJ: Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythaemia: efficacy and safety of aspirin. *Br J Haematol* 1997, 97:179-84.
- 329 Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity: review of 2003. *J Clin Pathol*. 2005;58:406-8.
- 330 Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, Barbui T; European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004;350:114-24.
- 331 Harrison CN, Bareford D, Butt N, Campbell P, Conneally E, Drummond M, Erber W, Everington T, Green AR, Hall GW, Hunt BJ, Ludlam CA, Murrin R, Nelson-Piercy C, Radia DH, Reilly JT, Van der Walt J, Wilkins B, McMullin MF; British Committee for Standards in Haematology. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol*. 2010;149:352-75.
- 332 Harrison CN, Bareford D, Butt N, Campbell P, Conneally E, Drummond M, Erber W, Everington T, Green AR, Hall GW, Hunt BJ, Ludlam CA, Murrin R, Nelson-Piercy C, Radia DH, Reilly JT, Van der Walt J, Wilkins B, McMullin MF; British Committee for Standards in Haematology. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol*. 2010;149:352-75
- 333 Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager S, Tefferi A. Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. *Eur J Haematol*. 2009;82:350-3.
- 334 Geerts WH, Berquvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Massen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 ;133 :381S-453S.

-
- 335 Treiman GS, Treiman RL, Foran RF, Levin PM, Cohen JL, Wagner WH, Cossman DV. Spontaneous dissection of the internal carotid artery: A nineteen-year clinical experience. *J Vasc Surg.* 1996;24:597-605; discussion 605-597
- 336 Volker W, Ringelstein EB, Dittrich R, Maintz D, Nassenstein I, Heindel W, Grewe S, Kuhlenbaumer G. Morphometric analysis of collagen fibrils in skin of patients with spontaneous cervical artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1007-1012
- 337 Pelkonen O, Tikkakoski T, Pyhtinen J, Sotaniemi K. Cerebral ct and mri findings in cervicocephalic artery dissection. *Acta Radiol.* 2004;45:259-265
- 338 Metso TM, Metso AJ, Helenius J, Haapaniemi E, Salonen O, Porras M, Hernesniemi J, Kaste M, Tattisumak T. Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke.* 2007;38:1837-1842
- 339 Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev.* CD000255
- 340 Menon R, Kerry S, Norris JW, Markus HS. Treatment of cervical artery dissection: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1122-1127
- 341 Dreier JP, Lurtzing F, Kappmeier M, Bohner G, Klingebiel R, Leistner S, Einhaupl KM, Schielke E, Valdueza JM. Delayed occlusion after internal carotid artery dissection under heparin. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18:296-303
- 342 Engelter ST, Brandt T, Debette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, Abboud S, Bersano A, Dittrich R, Grond-Ginsbach C, Hausser I, Kloss M, Grau AJ, Tattisumak T, Leys D, Lyrer PA. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke.* 2007;38:2605-2611
- 343 Metso TM, Metso AJ, Helenius J, Haapaniemi E, Salonen O, Porras M, Hernesniemi J, Kaste M, Tattisumak T. Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke.* 2007;38:1837-1842
- 344 Mizutani T. Natural course of intracranial arterial dissections. *J Neurosurg.* 2011 Apr;114(4):1037-44.
- 345 van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2007;369:306-318
- 346 McLaughlin N, Bojanowski MW. Unruptured cerebral aneurysms presenting with ischemic events. *Can J Neurol Sci.* 2008;35:588-592
- 347 Qureshi AI, Mohammad Y, Yahia AM, Luft AR, Sharma M, Tamargo RJ, Frankel MR. Ischemic events associated with unruptured intracranial aneurysms: Multicenter clinical study and review of the literature. *Neurosurgery.* 2000;46:282-289.
- 348 Calviere L, Viguier A, Da Silva NA, Jr., Cognard C, Larrue V. Unruptured intracranial aneurysm as a cause of cerebral ischemia. *Clin Neurol Neurosurg.* 113:28-33
- 349 Fiorella D, Woo HH. Emerging endovascular therapies for symptomatic intracranial atherosclerotic disease. *Stroke.* 2007;38:2391-2396
- 350 Fiorella D, Thiabolt L, Albuquerque FC, Deshmukh VR, McDougall CG, Rasmussen PA. Antiplatelet therapy in neuroendovascular therapeutics. *Neurosurg Clin N Am.* 2005;16:517-540
- 351 Ansari SA, Lassig JP, Nicol E, Thompson BG, Gemmete JJ, Gandhi D. Thrombosis of a fusiform intracranial aneurysm induced by overlapping neuroform stents: Case report. *Neurosurgery.* 2007;60:E950-951.
- 352 Biousse V, D'Anglejan-Chatillon J, Touboul PJ, Amarenco P, Bousser MG. Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissections. A series of 80 patients. *Stroke.* 1995;26:235-239
- 353 Schievink WI. The treatment of spontaneous carotid and vertebral artery dissections. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15:316-321
- 354 Jeon P, Kim BM, Kim DI, Shin YS, Kim KH, Park SI, Kim DJ, Suh SH. Emergent self-expanding stent placement for acute intracranial or extracranial internal carotid artery dissection with significant hemodynamic insufficiency. *AJNR Am J Neuroradiol.* 31:1529-1532
- 355 Kadkhodayan Y, Jeck DT, Moran CJ, Derdeyn CP, Cross DT, 3rd. Angioplasty and stenting in carotid dissection with or without associated pseudoaneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:2328-2335

-
- 356 Donas KP, Mayer D, Guber I, Baumgartner R, Genoni M, Lachat M. Endovascular repair of extracranial carotid artery dissection: Current status and level of evidence. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19:1693-1698
- 357 Kremer C, Mosso M, Georgiadis D, Stockli E, Benninger D, Arnold M, Baumgartner RW. Carotid dissection with permanent and transient occlusion or severe stenosis: Long-term outcome. *Neurology.* 2003;60:271-275
- 358 Ansari SA, Thompson BG, Gemmete JJ, Gandhi D. Endovascular treatment of distal cervical and intracranial dissections with the neuroform stent. *Neurosurgery.* 2008;62:636-646
- 359 Touze E, Gauvrit JY, Moulin T, Meder JF, Bracard S, Mas JL. Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: A multicenter study. *Neurology.* 2003;61:1347-1351
- 360 Chen D, Concus AP, Halbach VV, Cheung SW. Epistaxis originating from traumatic pseudoaneurysm of the internal carotid artery: Diagnosis and endovascular therapy. *Laryngoscope.* 1998;108:326-331
- 361 Tsai YH, Wong HF, Weng HH, Chen YL. Stent-graft treatment of traumatic carotid artery dissecting pseudoaneurysm. *Neuroradiology.*52:1011-1016
- 362 Park SI, Kim BM, Kim DI, Shin YS, Suh SH, Chung EC, Kim SY, Kim SH, Won YS. Clinical and angiographic follow-up of stent-only therapy for acute intracranial vertebrobasilar dissecting aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:1351-1356
- 363 Yoon WK, Kim YW, Kim SR, Park IS, Kim SD, Jo KW, Baik MW. Angiographic and clinical outcomes of stent-alone treatment for spontaneous vertebrobasilar dissecting aneurysm. *Acta Neurochir (Wien).*152:1477-1486
- 364 van den Bergh WM, Kerr RS, Algra A, Rinkel GJ, Molyneux AJ. Effect of antiplatelet therapy for endovascular coiling in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2009;40:1969-1972
- 365 Kung DK, Policeni BA, Capuano AW, Rossen JD, Jabbour PM, Torner JC, Howard MA, Hasan D. Risk of ventriculostomy-related hemorrhage in patients with acutely ruptured aneurysms treated using stent-assisted coiling. *J Neurosurg.*
- 366 Sedat J, Chau Y, Mondot L, Vargas J, Szapiro J, Lonjon M. Endovascular occlusion of intracranial wide-necked aneurysms with stenting (neuroform) and coiling: Mid-term and long-term results. *Neuroradiology.* 2009;51:401-409
- 367 Riedel CH, Tietke M, Alfke K, Stingele R, Jansen O. Subacute stent thrombosis in intracranial stenting. *Stroke.* 2009;40:1310-1314
- 368 Liang G, Gao X, Li Z, Wei X, Xue H. Neuroform stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: A 5 year single-center experience and follow-up. *Neurol Res.*32:721-727
- 369 Maldonado IL, Machi P, Costalat V, Mura T, Bonafe A. Neuroform stent-assisted coiling of unruptured intracranial aneurysms: Short- and midterm results from a single-center experience with 68 patients. *AJNR Am J Neuroradiol.*32:131-136
- 370 Piotin M, Blanc R, Spelle L, Mounayer C, Piantino R, Schmidt PJ, Moret J. Stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: Clinical and angiographic results in 216 consecutive aneurysms. *Stroke.*41:110-115
- 371 Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmukh VR, McDougall CG. Usefulness of the neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms: Results at initial (3-6-mo) follow-up. *Neurosurgery.* 2005;56:1191-1201;
- 372 Squizzato A, Manfredi E, Bozzato S, Dentali F, Ageno W. Antithrombotic and fibrinolytic drugs for retinal vein occlusion: A systematic review and a call for action. *Thromb Haemost.*103:271-276
- 373 Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001, 285: 2864-2870.
- 374 Krumholz HM, Radford MJ, Ellerbeck EF, Hennen J, Meehan TP, Petrillo M. Aspirin for secondary prevention after acute myocardial infarction in the elderly: prescribed use and outcomes. *Ann Intern Med* 1996;124(3):292-8.
- 375 Di Minno G, Tufano A, Cerbone AM. Antithrombotic drugs for older subjects. Guidelines formulated jointly by the Italian Societies of Haemostasis and Thrombosis (SISST) and of Gerontology and Geriatrics (SIGG). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:41-62.

-
- 376 Sivenius J, Riekkinen PJ, Laakso M, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study (ESPS): antithrombotic therapy is also effective in the elderly. *Acta Neurol Scand* 1993;87:111-4.
- 377 Dombrook-Lavender K, Roth MT, Pieper JA. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly. *Ann Pharmacother* 2003, 37: 1867-1876.
- 378 Mehta RN, Khan IA, Mehta NJ, Ryschon KL, BC, Vasavada, Sacchi TJ, Mendoza C. Age-related differences in the use of cardiac medications in patients with coronary artery disease. *Am J Therap* 2001, 8: 225-229.
- 379 Cournot M, Cambou JP, Quentzel S, Danchin N. Reasons for the under-use of secondary prevention therapies in coronary patients over the age of 70 years. *Ann Cardio Angio* 2005, 54: S17-S23.
- 380 Mant J, Hobbs FDR, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, Murray E, on behalf of the BAFTA investigators and the Midland research Practises Network. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomized controlled trial. *www. Lancet.com* 2007; 370: 493-503.
- 381 Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1607-21.
- 382 Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomized controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age and Ageing* 2007, 36: 151-156.
- 383 De Servi S, Cavallini C, Dellavalle A, Santoro GM, Bonizzoni E, Marzocchi A. Non-ST-elevation acute coronary syndrome in the elderly: treatment strategies and 30-day outcome. *Am Heart J* 2004;147:830-6.
- 384 Di Minno G, Tufano A, Cerbone AM. Antithrombotic drugs for older subjects. Guidelines formulated jointly by the Italian Societies of Haemostasis and Thrombosis (SISST) and of Gerontology and Geriatrics (SIGG). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:41-62.
- 385 Lièvre M, Cucherat M. Aspirin in the secondary prevention of cardiovascular disease: an update of the APTC meta-analysis. *Fund Clin Pharmacol* 2010, 24:385-391.
- 386 Feringa HHH, Bax JJ, Karagiannis S, Noordzij P, Van Domburg R, Klein J, Poldermans D. Elderly patients undergoing major vascular surgery: risk factors and medication associated with risk reduction. *Arch Geriatr* 2009, 48: 116-120.
- 387 Dombrook-Lavender K, Roth MT, Pieper JA. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly. *Ann Pharmacother* 2003, 37: 1867-1876.
- 388 Antiplatelet Trialists' Collaboration ? Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy : prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients *BMJ* 1994, 308 : 81-106.
- 389 Silagy CA, McNeil JJ, Donnan GA, Tonkin AM, Worsam B, Campion K. Adverse effects of low-dose aspirin in a healthy elderly population. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54(1):84-9.
- 390 Doucet J, Chassagne, P, Trivalle T, Landrin I, Pauty MD, Kadri N, Ménard JF, Bercoff E. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults. A prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc* 1996, 44, 8: 944-948.
- 391 Doucet J, Jegou A, Noël D, Geffroy CE, Capet C, Coquard A, Couffin E, Fauchais AL, Chassagne P, Mouton-Schleifer D, Bercoff E. Preventable and non preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admissions in the elderly: a prospective study. *Clin Drug Invest* 2002, 22, 6: 385 – 392.
- 392 Corvol A, Legendre C, Jean C, Lahjibi-Paulet H, Saint-Jean O, Somme D. Anticoagulation versus aspirin for geriatric patients with atrial fibrillation : is there still any doubt ? *J Am J Soc* 2010, 58, 2 : 398-400.
- 393 Doucet J, Gréboval-Furstenfeld E, Tavildari A, M'Bello L, Delaunay O, Pesqué T, Moiro P, Mouton-Schleifer D. Which parameters differ in very old patients with chronic atrial fibrillation treated by anticoagulant or aspirin ? *Fund Clin Pharmacol* 2008, 22 : 569-574.
- 394 Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj* 2002;324(7329):71-86.

-
- 395 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494-502.
- 396 Go AS, Chertow GM, fan D. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
- 397 McCullough PA, Jurkovic CT, Pergola PF. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2007; 167: 1122-9.
- 398 Anakevar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ. relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-95.
- 399 Tanrikulu AM, Ozben B, Papilla-Topal N. Aspirin resistance in patients with chronic renal failure. *J Nephrol* 2011; Janv 17, Epub ahead of print.
- 400 Park SH, Kim W, Park SU. A comparison of clopidogrel responsiveness in patients with versus without chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1292-95.
- 401 Baigent C, Blackwell L, Collins R. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative met-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
- 402 Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation* 2011; 123: 1108-1115.
- 403 Alexander KP, Peterson ED. Minimizing the risks of anticoagulants and platelet inhibitors. *Circulation* 2010; 121: 1960-70.
- 404 Gaede P, Hansen HP, Parving HH. Impact of low-dose acetylsalicylic acid on kidney function in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 539-42.
- 405 Robertson A, Nargund V, Gray DWR, Morris PJ. Low dose aspirin as prophylaxis against renal-vein thrombosis in renal-transplant recipients. *Nephrol Dial transplant* 2000; 15: 1865-8.
- 406 Murphy GJ, taha R, Windmill DC, Metcalfe M, Nicholson ML. Influence of aspirin on early allograft thrombosis and chronic allograft nephropathy following renal transplantation. *Br J Surg* 2001; 88: 261-6.
- 407 Irish A. Hypercoagulability in renal transplant recipients. Identifying patients at risk of renal allograft thrombosis and evaluating strategies for prevention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4:139-48.
- 408 Osborn G, Escofet X, Da Silva A. Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts. *Cochrane database Syst Rev* 2008; 4: CD002786.
- 409 Dixon BS, Beck GJ, Vazquez MA. Effect of dipyridamole plus aspirin on hemodialysis graft patency. *N Engl J Med* 2009; 360: 2191-201.
- 410 Go AS, Chertow GM, fan D. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
- 411 McCullough PA, Jurkovic CT, Pergola PF. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2007; 167: 1122-9.
- 412 Bax L, Algra A, Mali WP. Renal function as a risk indicator for cardiovascular events in 3216 patients with manifest arterial disease. *Atherosclerosis* 2008; 200: 184-90.
- 413 Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 956-65.
- 414 Saito Y, Morimoto T, Ogawa H. Low-dose aspirin therapy in patients with type 2 diabetes and reduced glomerular filtration rate. *Diabetes Care* 2011; 34: 280-5.

-
- 415 Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:1049-59
- 416 Redman CW, Bonnar J, Beiling L. Early platelet consumption in pre-eclampsia. *Br Med J* 1978;1:467-9
- 417 Janes SL, Kyle PM, Redman C, Goodall AH. Flow cytometric detection of activated platelets in pregnant women prior to the development of pre-eclampsia. *Thromb Haemost* 1995;74:1059-63
- 418 Masotti G, Galanti G, Poggesi L, Abbate R, Neri Serneri GC. Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. *Lancet* 1979;2:1213-7.
- 419 Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia : a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
- 420 Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD004659.
- 421 Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:402-14.
- 422 Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G; American College of Chest Physicians. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(Suppl):199S-233S.
- 423 Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, Mol BW, Folkeringa N, Nahuis M, Papatsonis DN, Büller HR, van der Veen F, Middeldorp S. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 2010;362:1586-96.
- 424 Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, Whyte S, Greer IA. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood.* 2010;115:4162-7.
- 425 Empson M, Lassere M, Craig J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002859
- 426 Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie JW, Farewell V, Farine D, Spitzer K, Fielding L, Soloninka CA, Yeung M. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med.* 1997;337:148-53.
- 427 Gelbaya TA, Kyrgiou M, Li TC, Stern C, Nardo LG. Low-dose aspirin for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2007;13:357-64
- 428 Khairy M, Banerjee K, El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khalaf Y. Aspirin in women undergoing in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2007;88:822-31.
- 429 Poustie VJ, Dodd S, Drakeley AJ. Low-dose aspirin for in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;17:CD004832.
- 430 Turpie AGG, Gent M, Laupacis A. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993; 329:524–529
- 431 Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):844S-886S.
- 432 Baker PN, Williamson JG, Loudon KA. Possible low-dose-aspirin-induced gastropathy. *Lancet.* 1992;339:550.
- 433 Jouppila P, Jouppila R, Hollmén A, Koivula A. Lumbar epidural analgesia to improve intervillous blood flow during labor in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1982;59:158-61.
- 434 Newsome LR, Bramwell RS, Curling PE. Severe preeclampsia: hemodynamic effects of lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg.* 1986;65:31-6.

-
- 435 Hogg B, Hauth JC, Caritis SN, Sibai BM, Lindheimer M, Van Dorsten JP, Klebanoff M, MacPherson C, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis PJ, Thurnau GR, Dombrowski MP, McNellis D, Roberts JM. Safety of labor epidural anesthesia for women with severe hypertensive disease. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:1096-101
- 436 Wallace DH, Leveno KJ, Cunningham FG, Giesecke AH, Shearer VE, Sidawi JE. Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1995;86:193-9.
- 437 Nørgård B, Puhó E, Czeizel AE, Skriver MV, Sørensen HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:922-3.
- 438 Kozar E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1623-30.
- 439 Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Shaw K, McNellis D. Low-dose aspirin in nulliparous women: safety of continuous epidural block and correlation between bleeding time and maternal-neonatal bleeding complications. National Institute of Child Health and Human Developmental Maternal-Fetal Medicine Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1553-7.
- 440 Marret S, Marchand L, Kaminski M, Larroque B, Arnaud C, Truffert P, Thirez G, Fresson J, Rozé JC, Ancel PY; EPIPAGE Study Group. Prenatal low-dose aspirin and neurobehavioral outcomes of children born very preterm. *Pediatrics.* 2010;125:e29-34.
- 441 Monsuez JJ, Charniot JC, Escaut L, Teicher E, Wyplosz B, Couzigou K, Vignat N, Vittecoq D. HIV-associated vascular diseases: structural and functional changes, clinical implications. *Int J Cardiol* 2009; 133: 293-306.
- 442 Volberding PA, Murphy RL, Barbaro G. The Pavia Consensus Statement . *AIDS* 2003, 17 (Suppl 1): S170-S179.
- 443 Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA. D-A-D study group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356: 1723-35
- 444 Reinsch N, Neuhaus K, Esser S. Are HIV patients undertreated? Cardiovascular risk factors in HIV: results of the HIV-HEART study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2011; Epub.
- 445 Hayden M, Pignone M, Phillips C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136:161-72.
- 446 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN. National heart, Lung, and Blood Institute; American College of cardiology Foundation; American Heart association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
- 447 Tornero C, Ventura A, Mafe M. Aspirin is indicated for primary prevention of cardiovascular events in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54: 560.
- 448 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.
- 449 Rose J, Zimmerman H, Coelho-Anderson R, Copeland JG. Twenty-five-year survival after heart-lung transplantation: A milestone. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:385-8.
- 450 Tjang YS, van der Heijden GJMG, Tenderich G, Grobbee DE, Körfer R. Survival analysis in heart transplantation: results from an analysis of 1290 cases in a single center. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:856-61.
- 451 Abele S, Spriewald BM, Ramsperger-Gleichner M, Wollin M, Hiemann NE, Nieswandt B, Weyand M, Ensminger SM. Attenuation of transplant arteriosclerosis with Clopidogrel is associated with a reduction of infiltrating dendritic cells and macrophages in murine aortic allografts. *Transplantation* 2009;87: 207-16

452 Eckl S, Heim C, Abele-Ohl S, Hoffmann J, Tamsperger-Gleixner M, Weyand M, Ensminger SM. Combination of clopidogrel and everolimus dramatically reduced the development of transplant arteriosclerosis in murine aortic allografts. *Transplant Int* 2010;39:959-66.

453 Meyer AL, Kuehn C, Weidemann J, Malehsa D, Bara C, Fischer S, Haverich A, Strüber M. Thrombus formation in a HeartMate II left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:203-4.

454 John R, Panch S, Hrabe J, Wei P, Solovey A, Joyce L, Hebbel R. Activation of endothelial and coagulation systems in Left Ventricular Assist Device recipients. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1171-9.

455 Koster A, Loebe M, Hansen R, Potapov EV, Noon GP, Kuppe H, Hetzer R. Alterations in coagulation after implantation of a pulsatile Novacor LVAD and the axial flow MicroMed DeBakey LVAD. *Ann Thorac Surg* 2000;70:533-7.

456 Amir O, Bracey AW, Smart FW, Delgado RM, Shah N, Kar B. A successful anticoagulation protocol for the first HeartMate® II implantation in the United States. *Tex Heart Inst J* 2005;32:399-401

457 Bonaros N, Mueller MR, Salat A, Schima H, Roethy W, Rocher AA, Wolner E, Wieselthaler GM. Extensive coagulation monitoring in patients after implantation of the MicroMed DeBakey continuous flow axial pump. *ASAIO Journal* 2004; 50:424-31

458 Fries D, Innerhofer P, Streif W, Schobersberger W, Margreiter J, Antretter H, Hörmann C. Coagulation monitoring and management of anticoagulation during cardiac assist device support. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1593-7

459 Boyle AJ, Russell SD, Teuteberg JJ, Slaughtetr MS, Moazami N, Pagani FD, Frazier OH, Heatley G, Farrar DJ, John R. Low thromboembolism and pump thrombosis with the HeartMate II Left Ventricular Assist Device: Analysis of outpatient anti-coagulation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:881-7.

460 Maltais S, Perrault LP, Do QB. Effect of clopidogrel on bleeding and transfusions after off-pump coronary artery bypass graft surgery: impact of discontinuation prior to surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:127-31.

461 Luzzatto G, Schaefer AI. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol* 1990; 2002:27:34

462 Krone RJ. Managing coronary artery disease in the cancer patient. *Progr Cardiovasc Dis* 2010; 53: 149-56.

463 Sarkiss MG, Yusuf SW, Warnecke CL, et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer* 200è; 109: 621-7.

464 Yusuf SW, Iliescu C, Bathina JD, Daher IN, Durand JB. Antiplatelet therapy and percutaneous coronary intervention. *Tex Heart Inst J* 2010; 37: 336-40.

465 Gorelick PB, Weisman SM. Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use: An update. *Stroke*. 2005;36:1801-1807

466 Gregoire SM, Jager HR, Yousry TA, Kallis C, Brown MM, Werring DJ. Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: Hospital-based, case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.81:679-684

467 Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke*. 2000;31:1779-1784

-
- 468 Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al-Shahi Salman R, Sudlow CL, Sorimachi T, Werring DJ, Gregoire SM, Imaizumi T, Lee SH, Briley D, Rothwell PM. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: A systematic review of published and unpublished studies. *Stroke*.41:1222-1228
- 469 Thompson BB, Bejot Y, Caso V, Castillo J, Christensen H, Flaherty ML, Foerch C, Ghandehari K, Giroud M, Greenberg SM, Hallevi H, Hemphill JC, 3rd, Heuschmann P, Juvela S, Kimura K, Myint PK, Nagakane Y, Naritomi H, Passero S, Rodriguez-Yanez MR, Roquer J, Rosand J, Rost NS, Saloheimo P, Salomaa V, Sivenius J, Sorimachi T, Togha M, Toyoda K, Turaj W, Vemmos KN, Wolfe CD, Woo D, Smith EE. Prior antiplatelet therapy and outcome following intracerebral hemorrhage: A systematic review. *Neurology*.75:1333-1342
- 470 Toyoda K, Yasaka M, Nagata K, Nagao T, Gotoh J, Sakamoto T, Uchiyama S, Minematsu K. Antithrombotic therapy influences location, enlargement, and mortality from intracerebral hemorrhage. The bleeding with antithrombotic therapy (bat) retrospective study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:151-159
- 471 Naidech AM, Bernstein RA, Levasseur K, Bassin SL, Bendok BR, Batjer HH, Bleck TP, Alberts MJ. Platelet activity and outcome after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2009;65:352-356
- 472 Flynn RW, MacDonald TM, Murray GD, MacWalter RS, Doney AS. Prescribing antiplatelet medicine and subsequent events after intracerebral hemorrhage. *Stroke*.41:2606-2611
- 473 Viswanathan A, Rakich SM, Engel C, Snider R, Rosand J, Greenberg SM, Smith EE. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66:206-209
- 474 Baigent & al. Collaborative metaanalysis of randomized trials of antiplatelets therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risks patients. *BMJ* 2002 324;71-86.
- 475 McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006; 119: 624-638.
476. Vallurupalli NG, Goldhaber SZ. Gastrointestinal complications of dual antiplatelet therapy. *Circulation*. 2006 28;113:655-8.
- 477 Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:235-242.
- 478 Chan F, K.L., Ching J, Y.L., Hung L, C.T., Wong V, W.S., Leung V, K.S., Kung N, N.S., Hui A, J., Wu J, C.Y., Leung W, K., Lee V, W.Y., Lee K, K.C., Lee Y, T., Lau J, Y, W, To K, F., Chan H, L.Y., Chung SC, Sydney, Sung J, J.Y. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-244.
- 479 Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK, Hu WH, Chan AO, Kwok KF, Fung TT, Wong J, Lam SK. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860-865.
- 480 Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, Leung VK, Wong VW, Chan FK.. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:1-9
- 481 Ng FH, Wong SY, Chang CM, Chen WH, Kng C, Lanas AI, Wong BC. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:443-9.
- 482 Ramssoekh D, van Leerdam ME, Rauws EA, Tytgat GN Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and *Helicobacter pylori* infection *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:59-64.
- 483 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators.Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15
- 484 Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction *Arch Intern Med*. 2005 11;165:784-9.
- 485 Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, Zapata E, Bástida G, Rodrigo L, Santolaria S, Güell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Piqué JM; Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2

inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55:1731-8.

486 Aronow HD, Steinhubl SR, Brennan DM, Berger PB, Topol EJ; CREDO Investigators. Bleeding risk associated with 1 year of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: Insights from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J*. 2009;157:369-74.

487 Tan HJ. J Controversy of proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: a review. *Dig Dis*. 2010 Dec;11(6):334-42. doi: 10.1111/j.1751-2980.2010.00466.x.

488 Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome *JAMA*. 2009;301:937-44.

489 Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol*. 2010;105:34-41.

490 O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374:989 –97.

491 Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without use of clopidogrel in the CREDO trial. *Circulation* 2008;118:S815.

492 Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. Concomitant use of PPI and thienopyridines ECD. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2051-66.

493 Recommandations formalisées d'experts SFAR/SFC. Prise en charge du coronarien qui doit être opéré en chirurgie non cardiaque. www.scardio.fr

494 Oscarsson A, Gupta A, Fredrickson M. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 2010; 104:305-12

495 Mantz J, Samama CM, Tubach F. Impact of preoperative maintenance versus discontinuation of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective noncoronary surgery : the multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled STRATAGEM trial. *Art In press BJA* 2011

496 Katz J, Feldman MA, Bass EB, Lubomski LH, Tielsch JM, Petty BG, Fleisher LA, Schein OD; Study of Medical Testing for Cataract Surgery Team. Risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication use before cataract surgery. *Ophthalmology* 2003;110:1784-8.

497 Société française d'anesthésie et de réanimation et groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose de la société française d'hématologie. Agents antiplaquettaires et période péri-opératoire. *Communications scientifiques MAPAR* 2002. MAPAR Editions. 2002,pp 221-30.

498 Benzirma JD, Johnston RL, Jaycock P. The Cataract National Dataset electronic multicentre audit of 55,567 operations: antiplatelet and anticoagulant medications. *Eye* 2009; 23:10-6

499 Law SK, Song BJ, Yu F. Hemorrhagic complications from glaucoma surgery in patients on anticoagulation therapy or antiplatelet therapy. *Am J Ophtalmol* 2008; 145:736-46

500 Douketis JD, Berger PB, Dunn AS. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(suppl):299S-339S

501 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. *Scan J Urol Nephrol* 2000; 34:194-8

502 Wierod FS, Frandsen NJ, Jacobsen JD. Risk of haemorrhage from transurethral prostatectomy in acetylsalicylic acid and NSAID-treated patients. *Scan J urol nephrol* 1998; 32:120-2

-
- 503 Ehrlich Y, Yossepowitch O, Margel D. Early initiation of aspirin after prostate and transurethral bladder surgeries is not associated with increased incidence of postoperative bleeding : a prospective, randomized trial. *J Urology* 2007; 178:524-528
- 504 Maan Z, Cutting CW, Patel U. Morbidity of transrectal ultrasonography-guided prostate biopsies in patients after the continued use of low-dose aspirin. *BJU int* 2003; 91:798-800
- 505 Giannarini G, Mogorovich A, Valent FI. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology* 2007; 70:501-5
- 506 Herget EJ, Saliken JC, Donnelly BJ. Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: relation between ASA use and bleeding complications. *Can Assoc Radiol J* 1999; 50:173-6
- 507 Halliwell OT, Yadegafar G, Lane C. Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate : aspirin increases the incidence of minor bleeding complications. *Clin Radiol* 2008; 63:557-561
- 508 Collet JP, Montalescot G, Blanchet B. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:2361
- 509 Self DD, Bryson GL, Sullivan PJ. Risk factors for post-carotid endarterectomy hematoma formation. *Can J Anaesth* 1999; 46:635-40
- 510 Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane* 2003;(3):CD001458
- 511 Belch JJ, Dormandy J, Biasi BM. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010; 52:825-33
- 512 Burdess A, Nimmo AF, Garden OJ. Randomized controlled trial of dual antiplatelet therapy in patients undergoing surgery for critical limb ischemia. *Ann Surg* 2010; 252:37-42
- 513 Feringa HH, Bax JJ, Schouten O. Protecting the heart with cardiac medication in patients with left ventricular dysfunction undergoing major noncardiac vascular surgery. *Seminar in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2006; 10:25-33
- 514 Samama PM, Albaladejo P, Alessi MC. Agents antiplaquettaires et période péri-opératoire. Conférence d'expert SFAR 2001.
- 515 Qureshi AI, Saad M, Zaidat OO. Intracerebral hemorrhages associated with neurointerventional procedures using a combination of antithrombotic agents including abciximab. *Stroke* 2002; 33:1916-9
- 516 PEP group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355:1295-1302
- 517 Dahl OE, Ogren M, Agnelli G. Assessment of bleeding after concomitant administration of antiplatelet and anticoagulant agents in lower limb arthroplasty. *Pathophysiol Haemosth Thromb* 2006;35:428-434
- 518 Nydick JA, Farrell ED, Marcantonio AJ. The use of clopidogrel (Plavix) in patients undergoing nonelective orthopaedic surgery. *J Orthop Trauma* 2010;24:383-6
- 519 Carrick DG. Salicylates and post-tonsillectomy haemorrhage. *J Laryngol Otol* 1984;98:803-5
- 520 Stage J, Jensen JH, Bonding P. Post-tonsillectomy haemorrhage and analgesics. A comparative study of acetylsalicylic acid and paracetamol. *J Otolaryngol Allied Sci* 1988;13:201-4
- 521 Brennan MT, Valerin MA, Noll JL. Aspirin use and post-operative bleeding from dental extractions. *J Dent Res* 2008;87:740-4
- 522 Ardekian L, Gaspar R, Peled M. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *J Am Dent Assoc* 2000;131:331-5
- 523 Bartlett GR. Does aspirin affect the outcome of minor cutaneous surgery? *Br J Plast Surg* 1999;52:214-6
- 524 Kargi E, Babuccu O, Hosnuter M. Complications of minor cutaneous surgery in patients under anticoagulant treatment. *Aesthetic Plast Surg* 2002;26:483-5

-
- 525 Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SAM and on behalf of the EACTS Audit and Guidelines Committee. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:73-92.
- 526 Taggart DP, Siddiqui A, Wheatley DJ. Low-dose preoperative aspirin therapy, postoperative blood loss, and transfusion requirements. *Ann Thorac Surg* 1990;50:424-8
- 527 Dacey LJ, Munoz JJ, Johnson ER. Effect of perioperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1324-32
- 528 Mangano DT. Multicenter study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;347:1309-17
- 529 Firanescu CE, Martens EJ, Schonberger JP. Postoperative blood loss in patients undergoing coronary artery bypass surgery after preoperative treatment with clopidogrel. A prospective randomised controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:856-62
- 530 Srinivasan AK, Grayson AD, Pullan DM. Effect of perioperative aspirin use in off-pump coronary artery bypass operations. *Ann Thorac Surg* 2003;76:45-5
- 531 Shim JK, Choi YS, Oh YJ. Effects of preoperative aspirin and clopidogrel therapy on perioperative blood loss and blood transfusion requirements in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:59-64
- 532 Kaluza GL, Joseph J, Lee JR. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1288-94
- 533 Vincenzi MN, Meisltzer T, Heitzinger B. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery- a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006;96:686-93
- 534 Schouten O, Van Domburg RT, Bax JJ. Noncardiac 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
- 535 Assali A, Vaknin-Assa H, Lev E. The risk of cardiac complications following noncardiac surgery in patients with drug eluting stents implanted at least six months before surgery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:837-43
- 536 Lakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30
- 537 Nasser M, Kapeliovich M, Markiewicz W. Late thrombosis of sirolimus-eluting stents following noncardiac surgery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;65:516-9
- 538 McFadden EP, Stabile E, Regar E. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-1521
- 539 Derumeaux G, Piriou V, Marret E. Prise en charge du coronarien qui doit être opéré en chirurgie non cardiaque. *Recommandations SFAR/SFC* 2010
- 540 Ueda Y, Nanto S, Komamura K. Neointimal coverage of stents in human coronary arteries observed by angiography. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:341-6
- 541 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;42:234-240
- 542 Bonello L, Tantry US, Marcucci R. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *JACC* 2010 ; 56 : 919-33.
- 543 Biologie des anomalies de l'hémostase – Rapport d'évaluation technologique – Haute Autorité de Santé – 16 août 2011