



**HAL**  
open science

## Audit médical : les indications des agents antiplaquettaires sont-elles respectées ?

Julie Goeury

► **To cite this version:**

Julie Goeury. Audit médical : les indications des agents antiplaquettaires sont-elles respectées ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01734373

**HAL Id: hal-01734373**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734373v1>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THESE**  
Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par  
**Julie GOEURY**  
Le 4 avril 2011

**AUDIT MEDICAL**  
**LES INDICATIONS DES AGENTS**  
**ANTIPLAQUETTAIRES SONT-ELLES RESPECTEES ?**

Examineurs de la thèse :

Monsieur Thomas LECOMPTE	Professeur	Président
Monsieur Denis WAHL	Professeur	Juge
Madame Christine PERRET-GUILLAUME	Professeur	Juge
Madame Elisabeth STEYER	Maître de conférences	Juge



**THESE**  
Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par  
**Julie GOEURY**  
Le 4 avril 2011

**AUDIT MEDICAL**  
**LES INDICATIONS DES AGENTS**  
**ANTIPLAQUETTAIRES SONT-ELLES RESPECTEES ?**

Examineurs de la thèse :

Monsieur Thomas LECOMPTE	Professeur	Président
Monsieur Denis WAHL	Professeur	Juge
Madame Christine PERRET-GUILLAUME	Professeur	Juge
Madame Elisabeth STEYER	Maître de conférences	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

-----  
**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD**

**Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**

**Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN**

**Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT**

**Assesseurs :**

- Pédagogie : **Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**

- 1er Cycle : **Professeur Bernard FOLIGUET**

- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales » : **M. Christophe NÉMOS**

- 2ème Cycle : **Professeur Marc DEBOUVERIE**

- 3ème Cycle :

« *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* » : **Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

« *DES Spécialité Médecine Générale* » : **Professeur Francis RAPHAËL**

- Filières professionnalisées : **M. Walter BLONDEL**

- Formation Continue : **Professeur Hervé VESPIGNANI**

- Commission de Prospective : **Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**

- Recherche : **Professeur Didier MAINARD**

- Développement Professionnel Continu : **Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY

Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT

Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET

Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE

Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU  
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT

Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT

Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ

Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**  
(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ  
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation médicale ; médecine d'urgence*)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT  
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

-----

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,  
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Neurologie*)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Neurochirurgie*)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE  
Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)**

Professeur Jean PAYSANT

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE  
PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD  
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cardiologie*)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL  
Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-  
BIROULET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie digestive*)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Néphrologie*)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Urologie*)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE



-----  
**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV  
-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI  
-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON  
=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER  
=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Béatrice MARIE  
-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY  
-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur François SCHOONEMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Patrick ROSSIGNOL

-----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteur Anne-Christine RAT

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-  
OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

-----

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS  
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

-----

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

=====

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Professeur associé Alain AUBREGE  
Professeur associé Francis RAPHAEL

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteur Jean-Marc BOIVIN  
Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Elisabeth STEYER  
Docteur Paolo DI PATRIZIO  
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE  
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET  
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL  
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT  
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

## SERMENT

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".*

## **A NOTRE PRESIDENT DE THESE**

**Monsieur le Professeur Thomas LECOMPTE**

Professeur d'Hématologie

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider notre jury.

Vous avez eu la gentillesse d'accepter de valider notre audit.

Vous trouverez ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

## **A NOTRE JUGE**

**Monsieur le Professeur Denis WAHL**

Professeur de chirurgie vasculaire et de médecine vasculaire

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger notre travail.

Pour votre disponibilité et pour le temps accordé.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

## **A NOTRE JUGE**

**Madame le Professeur Christine PERRET-GUILLAUME**

Professeur de Médecine Interne

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

## **A NOTRE DIRECTRICE DE THESE**

**Madame le Docteur Elisabeth STEYER**

Maître de conférences

Vous êtes à l'origine de ce travail.

Pour l'énergie et le temps que vous avez consacré à ce travail.

Pour la richesse de votre enseignement.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.



## **A Mes Maîtres de stages et leurs associés**

A Monsieur le Docteur ALAIN

A Madame le Docteur APTE-TOHME

A Madame le Docteur BEYEL

A Monsieur le Docteur BIEVELEZ

A Monsieur le Docteur BIRGE

A Monsieur le Docteur HENLE

A Monsieur le Docteur RENAULD

A Madame le Docteur STEYER

A Monsieur le Docteur STEYER

## **A MA FAMILLE**

**A Florent**, pour tout l'amour que tu me portes, pour ton soutien inconditionnel et pour ta présence. Je t'aime.

**A Clément**, tu es mon équilibre. La vie est tellement plus belle avec toi à nos côtés...

**A mes parents**, je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien lors de ces années pas toujours faciles, merci d'être toujours là pour moi, merci pour votre confiance et vos encouragements.

**A ma sœur**, il n'y a pas de mots suffisamment forts pour décrire mon attachement, merci pour tous les moments de complicité que l'on a vécu, que l'on vit et que l'on vivra encore.

**A Louis**, mon neveu que j'adore.

**A mes cousins et cousines**

**A mes beaux-frères et belles-sœurs**

**A mes beaux-parents**

**A toute ma famille**

## **A MES AMIS**

**A Adeline**, pour avoir rendues ces dix dernières années bien plus faciles, pour l'affection que tu portes à Clément.

**A Amandine**, pour tous les bons moments passés et à venir, merci pour ton soutien sans faille.

**A David**, merci pour tes visites si précieuses lors de mes premières années.

**A Adeline, Catherine, Floriane, Marie, Sandrine, Sophie**, pour nos soirées tup que j'attends toujours avec impatience, sans oublier les exilés parisiens **Benoît et Thierry**.

**A Céline**, pour m'avoir supporté pendant plusieurs semestres d'internat et pour m'avoir trouvé mon Gribouille!

**A toute la famille Collet et aux « pièces rapportées »**, merci pour votre accueil, votre disponibilité et votre générosité.

**A tous mes amis**

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AAP : Agent antiplaquettaire

ACC/AHA : American College of Cardiology/American Heart Association

ADP : Adénosine diphosphate

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AIT : Accident ischémique transitoire

ALD : Affection de longue durée

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Antagoniste de la Vitamine K

BBG : Bloc de branche gauche

COX : Cyclo-oxygénase

CV : Cardio-vasculaire

ECG : Electrocardiogramme

EPP : Evaluation des pratiques

ESC : European Society of cardiology

FA : Fibrillation atriale

FDR CV : Facteurs de risque cardio-vasculaire

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

FMC : Formation médicale continue

GLAM : Groupe lorrain d'audit médical

GP : Glycoprotéine

HAS : Haute Autorité de santé

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HRP : Hématome rétroplacentaire

HTA : Hypertension artérielle

IC : Insuffisance cardiaque

IM : Insuffisance mitrale

INR : International Normalized Ratio

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton

LED : Lupus érythémateux disséminé

MFIU : Mort foetale *in utero*

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse

PE : Pré-eclampsie

PVM : Prolapsus de la valve mitrale

PVP : Pathologie vasculaire placentaire

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

RM : Rétrécissement mitrale

SAPL : Syndrome des anticorps antiphospholipides

SCA : Syndrome coronaire aigu

SFAR : Société française d'anesthésie et de réanimation

SFC : Société française de cardiologie

SFED : Société française d'endoscopie digestive

SFMBCB : Société francophone de médecine buccale et de chirurgie buccale

SFNV : Société française neurovasculaire

SNFGE : Société nationale française de gastroentérologie

SMR : Service médical rendu

VG : Ventricule gauche

## **TABLE DES MATIERES**

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>27</b>
<b>II. JUSTIFICATIONS ET BASES DE CE TRAVAIL.....</b>	<b>29</b>
<b>A. FREQUENCE DE PRESCRIPTION .....</b>	<b>29</b>
<b>B. IATROGENIE DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES .....</b>	<b>30</b>
1) Hémorragies spontanées sous traitement antiplaquettaire .....	31
2) Agents antiplaquettaire et chirurgie.....	31
<b>C. LIMITATIONS DES RISQUES PAR L'EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES (EPP) .....</b>	<b>35</b>
1) Le Groupe Lorrain d'Audit Médical (GLAM).....	35
2) Les objectifs d'un audit .....	36
3) La démarche d'audit .....	36
<b>D. REFERENTIEL DE L'AUDIT : LES INHIBITEURS DU FONCTIONNEMENT PLAQUETTAIRE : MOLECULES DISPONIBLES EN FRANCE ET INDICATIONS VALIDEES .....</b>	<b>37</b>
1) La maladie athéroscléreuse.....	38
a) Définition, physiopathologie.....	38
b) Epidémiologie .....	40
c) Facteurs de risque d'athérosclérose .....	40
2) La physiologie de l'hémostase .....	41
a) Adhérence plaquettaire.....	41
b) Activation plaquettaire .....	42
c) Agrégation plaquettaire.....	42
3) Les inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire .....	45
a) Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase .....	45
1. L'acide acétylsalicylique.....	45
i. Mécanisme d'action.....	45
ii. Pharmacocinétique .....	46
iii. Posologies recommandées.....	46
iv. Autorisation de mise sur le marché .....	46
v. Effets indésirables .....	47
vi. Résistance à l'aspirine.....	48
vii. Médicaments disponibles en France.....	48
2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	49
i. Mécanisme d'action .....	49
ii. Pharmacocinétique .....	49
iii. Posologies recommandées.....	49
iv. Autorisation de mise sur le marché .....	49
v. Effets indésirables .....	50
b) Le dipyridamole .....	51

1.	Mécanisme d'action.....	51
2.	Pharmacocinétique.....	51
3.	Posologies recommandées.....	51
4.	Autorisation de mise sur le marché .....	51
5.	Effets indésirables.....	53
c)	Les thiéno-pyridines .....	53
1.	La ticlopidine .....	54
i.	Mécanisme d'action .....	54
ii.	Pharmacocinétique .....	54
iii.	Autorisation de mise sur le marché .....	55
iv.	Effets indésirables.....	55
2.	Le clopidogrel.....	56
i.	Mécanisme d'action .....	56
ii.	Pharmacocinétique .....	56
iii.	Résistance au clopidogrel .....	56
iv.	Posologies recommandées.....	57
v.	Autorisation de mise sur le marché.....	58
vi.	Effets indésirables.....	59
3.	Le prasugrel .....	59
i.	Mécanisme d'action .....	59
ii.	Pharmacocinétique .....	59
iii.	Posologies recommandées.....	60
iv.	Autorisation de mise sur le marché .....	60
v.	Contre- indications .....	60
d)	Les anti GPIIb-IIIa .....	61
1.	Mécanisme d'action.....	61
2.	Pharmacocinétique.....	61
3.	Autorisation de mise sur le marché .....	61
4.	Effets indésirables.....	62
5.	Contre-indications.....	62
e)	Les nouveaux inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire .....	62
4)	Les indications des inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire .....	63
a)	Insuffisance coronaire .....	63
1.	Définition.....	63
2.	Epidémiologie.....	63
3.	Indications des agents antiplaquettaire en pathologie coronaire ..	64
b)	Accident vasculaire cérébral ischémique.....	67
1.	Définition.....	67
2.	Epidémiologie.....	68
3.	Indications des agents antiplaquettaire .....	68
c)	Fibrillation auriculaire ou fibrillation atriale .....	70
1.	Définition.....	70
2.	Epidémiologie.....	71



3.	Indications des agents antiplaquettaires .....	72
d)	Prothèse valvulaire .....	74
1.	Définition .....	74
2.	Epidémiologie .....	74
3.	Indications des agents antiplaquettaires .....	75
e)	Diabète à haut risque vasculaire .....	76
f)	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs .....	77
1.	Définition .....	77
2.	Epidémiologie .....	78
3.	Indications des agents antiplaquettaires .....	78
g)	Sténose carotide .....	79
1.	Définition .....	79
2.	Epidémiologie .....	79
3.	Indications des agents antiplaquettaires .....	80
h)	Syndromes myéloprolifératifs .....	81
1.	Définition .....	81
2.	Epidémiologie .....	81
3.	Indications des agents antiplaquettaires .....	82
i)	Pathologie vasculaire placentaire .....	82
1.	Définition .....	82
2.	Epidémiologie .....	82
3.	Indications des agents antiplaquettaires .....	83
j)	Syndrome des anticorps anti phospholipides .....	84
1.	Définition .....	84
2.	Epidémiologie .....	85
3.	Indications des agents antiplaquettaires .....	85
<b>III.</b>	<b>MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>89</b>
<b>A.</b>	<b>LES MODALITES DE REALISATION DE L'AUDIT .....</b>	<b>89</b>
<b>B.</b>	<b>LES CRITERES D'INCLUSION .....</b>	<b>89</b>
<b>C.</b>	<b>LA QUESTION : LES INDICATIONS DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES SONT-ELLES RESPECTEES ? .....</b>	<b>90</b>
<b>D.</b>	<b>LA GRILLE D'AUDIT .....</b>	<b>90</b>
1)	L'âge du patient .....	90
2)	Le ou les codes correspondants à l'indication du traitement .....	91
3)	Les autres situations .....	91
4)	La durée de traitement du patient .....	91
5)	La ou les molécules utilisées ainsi que leurs posologies .....	91
6)	Les commentaires ou difficultés rencontrés .....	92
<b>E.</b>	<b>LES OBJECTIFS CHOISIS .....</b>	<b>92</b>
<b>IV.</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>93</b>
<b>A.</b>	<b>LA DUREE DU RECUEIL .....</b>	<b>93</b>
<b>B.</b>	<b>LES MEDECINS PARTICIPANTS .....</b>	<b>93</b>

<b>C.</b>	<b>LE NOMBRE DE PATIENTS INCLUS.....</b>	<b>94</b>
<b>D.</b>	<b>LES RESULTATS PAR CRITERES .....</b>	<b>94</b>
1)	Age.....	94
2)	Durée de traitement pour les patients inclus dans cet audit toutes situations confondues .....	95
3)	Indications conformes au référentiel choisi.....	96
4)	Durée de traitement pour les situations conformes au référentiel choisi	98
5)	Autres situations .....	99
6)	Durée de traitement pour les situations non conformes au référentiel choisi.....	101
a)	durée de traitement pour les sténoses carotides .....	101
b)	durée de traitement pour les situations où les recommandations sont favorables à un traitement par anticoagulant oral .....	102
c)	durée de traitement pour les situations où les agents antiplaquettaires ne sont pas recommandés à l'heure actuelle ou pour lesquelles elle n'a pas été retrouvée dans le dossier .....	102
7)	molécules utilisées en monothérapie .....	103
8)	molécules utilisées en bithérapie .....	105
9)	molécules utilisées dans les situations non conformes au référentiel choisi.....	105
<b>E.</b>	<b>LES RESULTATS PAR MEDECINS.....</b>	<b>106</b>
1)	Répartition des médecins en fonction de leur nombre de patients inclus pour des situations non conformes au référentiel choisi .....	106
a)	Répartition des médecins en fonction de leur nombre de patients inclus pour sténose carotide .....	107
b)	Répartition des médecins en fonction de leur nombre de patients inclus pour des situations où les recommandations actuelles sont favorables à un traitement par anticoagulant oral .....	108
c)	Répartition des médecins en fonction de leur nombre de patients inclus pour des situations où les agents antiplaquettaires ne sont pas recommandés à l'heure actuelle .....	109
<b>V.</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>111</b>
<b>A.</b>	<b>LES LIMITES DE L'ETUDE .....</b>	<b>111</b>
1)	La participation.....	111
2)	les médecins participants à l'audit .....	112
3)	Le choix du thème de l'audit.....	113
4)	La grille d'audit.....	113
5)	Le choix du référentiel.....	114

6) L'analyse des résultats .....	115
<b>B. LES SITUATIONS DE MISE SOUS INHIBITEURS DU FONCTIONNEMENT PLAQUETTAIRE NON CONFORMES AU REFERENTIEL CHOISI .....</b>	<b>115</b>
1) Une situation où la prescription d'agents antiplaquettaires repose sur une extrapolation des recommandations validées à l'heure actuelle : Sténose carotide asymptomatique non chirurgicale .....	115
2) Une situation relevant d'un traitement par antagoniste de la vitamine K : la fibrillation atriale chez le sujet de plus de 75 ans .....	117
3) Les situations où les études sont insuffisantes pour élaborer une recommandation .....	119
a) Dissection et anévrisme des artères cervicales .....	119
b) Oblitération de la veine centrale de la rétine .....	120
4) Les situations documentées et non validées .....	121
a) Prévention primaire chez des patients présentant un ou deux facteurs de risque cardiovasculaire .....	121
b) Extrasystoles supraventriculaires .....	122
c) Bloc de branche gauche .....	122
d) Pathologies valvulaires aortiques .....	123
e) Neuropathie optique ischémique .....	124
f) cardiopathie dilatée chez un patient aux antécédents de maladie de Lyme .....	124
g) Pathologie thromboembolique veineuse .....	124
h) Anévrisme du septum interventriculaire .....	125
i) non renseigné, à réévaluer .....	126
<b>E. REFLEXION SUR LES DIFFICULTES SOULEVEES PAR CE TRAVAIL .....</b>	<b>126</b>
1) Sociologie de la prescription .....	126
2) Défaut d'études dans certains domaines .....	127
3) Dosages des agents antiplaquettaires .....	128
4) Nombre de prescriptions hors AMM .....	129
<b>F. LES PISTES D'AMELIORATION .....</b>	<b>129</b>
<b>VI. CONCLUSION .....</b>	<b>132</b>
<b>VII. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>134</b>
<b>VIII. ANNEXES .....</b>	<b>143</b>
<b>A. Annexe 1 : lettre d'invitation à participer au premier tour de l'audit .....</b>	<b>143</b>
<b>B. Annexe 2 : Argumentaire de l'audit .....</b>	<b>144</b>
<b>C. Annexe 3 : Grille de l'audit .....</b>	<b>146</b>

<b>D.</b>	<b>Annexe 4 : Les indications du traitement par inhibiteurs plaquettaires .....</b>	<b>147</b>
<b>E.</b>	<b>Annexe 5 : guide méthodologique du GLAM .....</b>	<b>149</b>
<b>F.</b>	<b>Annexe 6 : Gradation des recommandations selon l'AHA.....</b>	<b>150</b>
<b>G.</b>	<b>Annexe 7 : Gradation des recommandations selon la HAS.....</b>	<b>150</b>

## I. INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité en France tout âge confondu (38% des décès), majoritairement constituées par les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde. L'âge constitue le premier facteur de risque dans l'apparition de ces pathologies et leur prévalence augmente donc avec le vieillissement de la population. Dans la plupart des cas, elles sont la conséquence d'une athérosclérose dont les complications tendent à diminuer en incidence ces dernières années, avec un pronostic qui s'améliore grâce à la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire et à une meilleure diffusion de thérapeutiques efficaces.

L'athérombose est une pathologie chronique, évolutive et systémique dans laquelle les plaquettes jouent un rôle clé. L'inhibition des fonctions plaquettaires comme prévention de la thrombose artérielle est un concept qui date des années 1960. Les traitements inhibiteurs des fonctions plaquettaires sont un maillon essentiel du traitement préventif : ils font partie des médicaments les plus prescrits en France ; il y aurait 200 000 à 300 000 nouveaux patients par an susceptibles de bénéficier de ces traitements [1, 2].

Les recommandations concernant ces thérapeutiques sont en constantes évolutions et de nouvelles molécules sont en cours d'évaluation.

Cependant ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires : en inhibant les fonctions plaquettaires, ils majorent le risque hémorragique ce qui limite leurs indications. Il est donc important de toujours évaluer leur rapport bénéfice/risque et de réévaluer régulièrement leur indication.

Ces éléments nous ont conduit à proposer aux médecins généralistes lorrains un audit leur permettant d'évaluer leur pratique sur le respect des indications des traitements antiplaquettaires.

Le but de ce travail est donc d'élaborer un outil d'évaluation des pratiques en concordance avec les recommandations actuelles d'indications des agents antiplaquettaires, de le proposer aux médecins généralistes lorrains et d'analyser les résultats de ces autoévaluations pour proposer des mesures d'amélioration de ce champ de la pratique.

La première partie précisera les justifications de ce travail et construira le référentiel de l'audit à partir de la synthèse des différentes recommandations validées concernant les indications des inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire. La deuxième partie concernera l'audit, sa réalisation et ses résultats. Une troisième partie analysera les points forts et les difficultés rencontrées pour le respect des indications validées, les confrontera aux autres observations publiées et proposera quelques pistes de progression pour améliorer la pratique professionnelle des médecins généralistes dans ce domaine.

## II. JUSTIFICATIONS ET BASES DE CE TRAVAIL

### A. FREQUENCE DE PRESCRIPTION

Trois à cinq pourcents de la population française bénéficieraient d'un traitement par inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire et ils seraient 200 000 à 300 000 nouveaux patients susceptibles de relever de ces thérapeutiques chaque année d'après les données de l'assurance maladie [1]. Plusieurs molécules sont actuellement disponibles en France, la majorité des patients bénéficiant d'un traitement par aspirine ou clopidogrel.

En France, l'aspirine reste la molécule la plus utilisée et représente le deuxième poste en terme de volume de prescription chez les patients de plus de 75 ans. Plus de 70% des patients bénéficiant d'un traitement par agent antiplaquettaire sont sous aspirine à des dosages variant entre 75 et 325 mg par jour [3]. En 2005, l'utilisation de l'aspirine a été évaluée par l'AFSSAPS à 2.2 millions traitements-années [4]. Selon le panel IMS-DOREMA (hiver 2000/2001), la répartition des indications des prescriptions de KARDEGIC sont les suivantes :

- Cardiopathies ischémiques : 32 à 35%
- Autres cardiopathies : 16 à 18%
- Maladies hypertensives : 10 à 14%
- Maladies des artères, artérioles et capillaires : 10 à 13%
- Maladies cérébrovasculaires : 6 à 8%

Le clopidogrel est le deuxième médicament de cette classe thérapeutique en terme de volume de prescription. En 2000, un an après sa commercialisation en France, il représentait déjà 11% des inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire. En 2005, son utilisation a été évaluée par l'AFSSAPS à 840 000 traitements-années [4]. Selon le panel IMS-DOREMA (2001), la répartition des indications des prescriptions de la spécialité PLAVIX est la suivante :

- Maladies des artères, artérioles et capillaires : 36,8%

- Maladies cérébrovasculaires : 12,2%
- Cardiopathies ischémiques chroniques : 9,5%
- Angine de poitrine : 5,8%
- autres cardiopathies (arythmies cardiaques, insuffisance cardiaque) : 7,1%
- Infarctus aigu du myocarde : 3,8%

Les autres molécules sont beaucoup plus rarement prescrites. Selon les données IMS-EPPM (2005-2006) : l'association dipyridamole-aspirine représente 119000 prescriptions par an, le flurbiprofène 50 mg représente 61000 prescriptions par an et la ticlopidine 39000 prescriptions par an.

Comme nous allons le voir dans les chapitres suivants, d'autres molécules viennent de bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché (prasugrel, ticagrelor) et certaines sont en cours d'évaluation.

## **B. IATROGENIE DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES**

La iatrogénie médicamenteuse serait responsable de 10% des hospitalisations chez les patients de plus de 65 ans et de 20% des hospitalisations chez les patients de plus de 80 ans. Sa gravité augmenterait également avec l'âge des patients. Ces événements sont évitables dans 30 à 60% des cas [5].

Les facteurs favorisant la iatrogénie médicamenteuse sont multiples :

- polymédication et polyprescripteurs,
- automédication,
- mauvaise observance thérapeutique,
- défaut d'éducation thérapeutique,
- intrication de pathologies aiguës et chroniques.

Les agents antiplaquettaires ont pour principal effet indésirable l'hémorragie. On distingue le risque lié à leur mécanisme d'action, du risque digestif propre au traitement par aspirine, lié à sa toxicité digestive. Les



hémorragies peuvent être spontanées ou peuvent faire suite à un geste avec effraction vasculaire.

### 1) Hémorragies spontanées sous traitement antiplaquettaire

Les hémorragies spontanées sont rares mais peuvent être graves (hémorragie digestive ou intracrânienne notamment). L'aspirine augmente le risque d'hémorragie digestive en comparaison au clopidogrel, mais ce n'est pas le cas pour les autres types d'hémorragies [6]. En France, 20 à 25% des hémorragies ulcéreuses sont associées à la prise d'aspirine à faible dose et 10% sont associées à la prise de clopidogrel (une fois sur trois associées à la prise d'aspirine). L'association à un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (automédication, polyprescripteurs...) majore ce risque [4].

### 2) Agents antiplaquettaires et chirurgie

Compte tenu du nombre de personnes traitées par agents antiplaquettaires, le problème d'une chirurgie chez les patients sous traitement se rencontre fréquemment en médecine générale. La balance oscille entre le risque hémorragique sous traitement et le risque thrombotique à l'arrêt du traitement.

Pendant de nombreuses années le risque hémorragique a été le plus souvent pris en compte avec un arrêt des traitements antithrombotiques dans la majorité des cas avant un geste invasif. Cependant, plusieurs études ont mis en évidence une majoration du risque de récurrence d'évènements cardiovasculaires lorsque le traitement était suspendu même sur une courte période [7-9]. L'hypothèse d'un rebond d'activité antiplaquettaire a été avancée mais le risque de thrombose n'est toutefois pas du tout le même en fonction de l'intervention chirurgicale réalisée mais également en fonction de la pathologie pour laquelle le traitement a été instauré [10].

D'autres études ont évalué le risque hémorragique sous aspirine notamment chez des patients opérés de la hanche et ont mis en évidence une majoration faible du risque hémorragique en cours d'intervention mais n'ont pas mis en évidence de majoration de ce risque en postopératoire [11]. Le risque hémorragique périopératoire en cas de traitement par agents antiplaquettaires dépend essentiellement de la nature de l'acte chirurgical réalisé. Les études réalisées dans ce domaine sont très hétérogènes et les actes chirurgicaux n'ont pas tous bénéficié d'études spécifiques. Dans une méta-analyse, le risque hémorragique d'une chirurgie sous aspirine n'a été majoré que pour certains actes chirurgicaux comme la chirurgie ORL, la chirurgie ophtalmologique, la chirurgie de la prostate ou la neurochirurgie [12].

Cependant, il y a peu de recommandations validées à l'heure actuelle sur la conduite à tenir chez les patients sous agent antiplaquettaire devant bénéficier d'une chirurgie et de plus en plus de patients sont traités par bithérapie antiplaquettaire.

Certaines sociétés savantes françaises (SFAR, SFMBCB, SFED) ont émis des avis d'experts. La société française d'anesthésie et de réanimation, en association avec la société française d'hématologie et le groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose, a publié en 2001 une conférence d'experts sur les agents antiplaquettaires pendant la période périopératoire [13]. Ils constatent également que certaines chirurgies ont un risque hémorragique plus important (chirurgie prostatique, chirurgie ophtalmologique et ORL, neurochirurgie), mais ils mettent également en évidence que dans certains cas, elles doivent se faire sous traitement pour éviter une surmortalité postopératoire : c'est le cas pour la chirurgie carotidienne (grade B).

En 2006, la SFAR a aussi publié un avis d'experts sur la gestion des antiplaquettaires oraux chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires, le tableau qui suit en est un résumé [14].

**Risque hémorragique de l'intervention**  
(à évaluer avec le responsable du geste invasif ou le chirurgien)

Endoprothèse Coronnaire (EC) Pharmaco-active		<b>Majeur</b>	<b>Intermédiaire</b>	<b>Mineur</b>
<b>Risque de thrombose du stent</b> (à évaluer avec le cardiologue)	<b>Majeur</b>	<b>Reporter l'intervention au-delà de 6 mois à 1 an après la pose de l'EC</b>  <b>si impossible :</b>  Arrêt aspirine-clopidogrel 5 jours <b>ou</b> Arrêt aspirine-clopidogrel 10 jours maxi et substitution	<b>Reporter l'intervention au-delà de 6 mois à 1 an après la pose de l'EC</b>  <b>si impossible :</b>  Maintien aspirine Arrêt clopidogrel 5 jours	Maintien aspirine et clopidogrel
	<b>Modéré</b>	Arrêt aspirine-clopidogrel 5 jours <b>ou</b> Arrêt aspirine-clopidogrel 10 jours maxi et substitution	Maintien aspirine Arrêt clopidogrel 5 jours	Maintien aspirine et clopidogrel <b>ou</b> Maintien aspirine Arrêt clopidogrel 5 jours
		<b>Risque hémorragique:</b> <b>Majeur:</b> intervention ne pouvant être réalisée sous AAP <b>Modéré:</b> intervention réalisable sous ASA seule <b>Mineur:</b> intervention réalisable sous ASA et Clopidogrel		<b>Risque de thrombose d'EC pharmaco-active</b> <b>Majeur:</b> Mise en place depuis moins de 6 mois à 1 an ou patient nécessitant un traitement par aspirine-clopidogrel ou patient avec facteur de risque <b>Modéré:</b> Mise en place depuis plus de 6 mois à 1 an
Dans tous les cas, l'intervention doit être reportée au-delà de 6 semaines d'un syndrome coronaire aigu dans la mesure du possible				

*Tableau 1 : Evaluation du traitement antiplaquettaire chez les patients porteurs d'une endoprothèse pharmacoactive en fonction du risque de thrombose du stent et du risque hémorragique de l'intervention prévue. Avis d'experts de la SFAR.*

La société francophone de médecine buccale et de chirurgie buccale a proposé des recommandations en 2005, qui confirment que l'arrêt de l'aspirine ou du clopidogrel avant une intervention de chirurgie buccale, parodontale ou implantaire n'est pas justifié (grade B) [15].

De même, la société française d'endoscopie digestive a également émis des recommandations en fonction des gestes à effectuer qui sont résumées dans le tableau suivant [16].

Tableau 3 : Adaptation des traitements suivant les situations

	AINS, aspirine	AVK	autres antithrombotiques
gastroskopie par voie buccale +/- biopsies	oui	INR récent	oui
rectosigmoidoscopie +/- biopsies	oui	INR récent	oui
coloscopie sans polypectomie +/- biopsies	oui	INR récent	oui
échoendoscopie diagnostique,	oui	INR récent	oui
CPRE sans sphinctérotomie +/- biopsies	oui	INR récent	oui
entéroskopie +/- biopsies	oui	INR récent	oui
coloscopie avec polypectomie	oui	non	non
CPRE avec sphinctérotomie endoscopique	oui	non	non
macrobiopsie gastrique et polypectomie gastrique	non	non	non
mucosectomie, ampullectomie	non	non	non
photodestruction et photocoagulation laser	non	non	non
traitement des varices oesophagiennes ou gastriques	non	non	non
procédures d'hémostase sur des lésions vasculaires	non	non	non
ponction sous échoendoscopie	non	non	non
gastrostomie percutanée	non	non	non
dilatation des sténoses digestives	non	non	non
prothèses digestives métalliques sans dilatation	non	non	non
gastroskopie par voie nasale	non	non	non

oui : possible sans arrêt et sans relais du traitement antithrombotique

INR récent : possible sans arrêt et sans relais du traitement si pas de surdosage à l'INR

non : relais ou arrêt du traitement antithrombotique nécessaire sauf cas particulier

*Tableau 2 : adaptation des traitements antiplaquetaires suivant les situations rencontrées en endoscopie digestive d'après la SFED.*

Tous ces avis d'experts sont indispensables dans notre pratique clinique quotidienne, mais ils ne couvrent pas toutes les situations rencontrées et s'appuient sur un nombre restreint d'études. Actuellement, la seule étude en cours en France est l'étude STRATAGEM (Stratégies de gestion périopératoire des traitements antiagrégants plaquetaires en chirurgie non coronaire), et a donc pour but d'évaluer les effets du maintien des traitements par agents antiplaquetaires en préopératoire en chirurgie non coronaire [17].

Les traitements inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire font donc partie des médicaments les plus utilisés en France ; ils sont quotidiennement prescrits par les médecins généralistes. Leurs indications sont très nombreuses et en constante évolution. Les principales molécules actuellement prescrites en France sont l'aspirine et le clopidogrel, mais d'autres viennent d'être commercialisées ou sont en cours d'évaluation.

Cependant, ces traitements ont des effets indésirables, non négligeables potentiellement graves, qui limitent leurs indications. Leur principal effet indésirable commun est le risque hémorragique lié à l'inhibition du fonctionnement plaquettaire.

Les recommandations professionnelles concernant l'indication et le maniement de ces traitements permettent d'optimiser le rapport bénéfice/risque de leur usage. Le respect de ces recommandations est donc un atout pour la sécurité du patient.

### **C. LIMITATIONS DES RISQUES PAR L'ÉVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES (EPP)**

L'appropriation des recommandations de bonne pratique par les professionnels peut être favorisée et évaluée par les démarches d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP). L'EPP a été définie par la HAS comme étant une démarche organisée d'amélioration des pratiques, consistant à comparer régulièrement les pratiques effectuées et les résultats obtenus, avec les recommandations professionnelles [18]. L'audit médical est une des propositions faites aux médecins pour participer à l'EPP.

#### **1) Le Groupe Lorrain d'Audit Médical (GLAM)**

Le GLAM a été créé en 1993 à la suite d'un séminaire sur l'évaluation en médecine organisé par la fédération lorraine des associations de formation médicale continue (LORFORMEC) avec la participation de l'agence nationale

pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM). Il s'est constitué en association à but non lucratif en mai 2002. Il a pour objectif « le développement et la promotion de l'évaluation des pratiques professionnelles de santé, en médecine ambulatoire, au moyen de l'audit médical ».

Le GLAM a élaboré un guide méthodologique afin de réaliser tous les audits sur le même schéma et d'éviter les éventuels oublis ou erreurs dans la construction des audits. Ce guide est disponible en annexe 4.

Depuis sa création, le GLAM a proposé plus de trente audits et celui que nous allons analyser dans ce travail a été réalisé dans le cadre de ses travaux.

## 2) Les objectifs d'un audit

L'objectif d'un audit est donc dans un premier temps, de proposer aux médecins généralistes d'évaluer un élément de leur pratique et sa concordance par rapport aux recommandations actuelles. Puis dans un second temps après analyse des résultats, de leur proposer des pistes d'amélioration de leur pratique sur ce thème et une réflexion sur les situations pour lesquelles les médecins peuvent rencontrer des difficultés dans la mise en pratique de ces recommandations.

## 3) La démarche d'audit

L'audit médical comme méthode d'évaluation permet donc de comparer la pratique clinique d'un groupe de médecins à des références validées dans le but d'améliorer la qualité des soins délivrés aux patients [19]. La démarche est volontaire et respecte l'anonymat des participants.

L'audit se déroule en deux étapes :

- La préparation de l'audit : le thème de travail est choisi par un groupe de médecins qui recherche toutes les références validées auxquelles ce

sujet se réfère et il conçoit le protocole de recueil des données. Pour cet audit en particulier, le but principal est d'évaluer le respect des indications de la prescription des inhibiteurs des fonctions plaquettaires en médecine générale selon les recommandations actuelles. Les références sont multiples et basées essentiellement sur la Haute Autorité de Santé en France (HAS), les sociétés savantes françaises (SFC, SFNV, SFAR), européennes (ESC) et américaines (ACC/AHA).

- La réalisation de l'audit : le recueil de données est effectué par les médecins qui le souhaitent, parmi l'ensemble des médecins généralistes lorrains qui ont été invités à participer à cet audit par courrier. L'audit est également disponible sur le site internet du groupe lorrain d'audit médical ([www.glam-sante.org](http://www.glam-sante.org)). Les médecins ayant participé au groupe de travail peuvent également réaliser cet audit pour évaluer leur propre pratique.

- Les grilles de recueil remplies sont renvoyées au secrétariat du GLAM qui anonymise les grilles avant leur exploitation. Puis, l'analyse de ce premier recueil permet d'évaluer si la pratique des médecins ayant participé est en accord avec le référentiel et éventuellement l'écart entre les données et l'objectif souhaité. Les membres du groupe vont tenter d'analyser les raisons de cet écart afin de déterminer le type d'action à mener pour modifier les pratiques. Une nouvelle enquête de pratique est réalisée après un certain délai afin de vérifier la progression des participants.

#### **D. REFERENTIEL DE L'AUDIT : LES INHIBITEURS DU FONCTIONNEMENT PLAQUETTAIRE : MOLECULES DISPONIBLES EN FRANCE ET INDICATIONS VALIDEES**

Les pathologies cardiovasculaires ischémiques sont dans leur grande majorité liées à l'athérombose dans laquelle les plaquettes jouent un rôle majeur aussi bien dans la survenue que dans l'extension de la thrombose.

Dans ce chapitre nous allons rappeler le rôle des plaquettes dans la pathologie athérombotique, les différentes cibles possibles des inhibiteurs

des fonctions plaquettaires ainsi que leur mécanisme d'action et nous ferons la synthèse des différentes indications validées de ces traitements.

## 1) La maladie athéroscléreuse

### a) Définition, physiopathologie

L'athérosclérose est définie par l'Organisation mondiale de la santé depuis 1957 comme "une association variable de remaniements de l'intima des artères, consistant en une accumulation locale de lipides, de complexes glucidiques, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calciques, l'ensemble associé à des modifications de la média."

L'athérosclérose conjugue deux processus :

- l'athérome localisé au centre de la plaque et riche en lipides,
- et la sclérose qui stabilise la plaque en formant une chape fibreuse entre l'athérome et les cellules endothéliales.

L'atteinte de la paroi artérielle est la plupart du temps diffuse et les principaux territoires touchés sont les coronaires, les artères cérébrales et les artères des membres inférieurs. Le processus physiopathologique est identique dans tous les territoires.

La maladie est également chronique et évolutive, initialement asymptomatique avec un risque de complications thrombotiques aiguës et des patients qui deviennent symptomatiques. La prise en charge de cette pathologie doit donc être globale et les plaquettes jouent un rôle essentiel dans la maladie athérothrombotique.

L'athérosclérose touche les artères de taille moyenne ou importante, la progression se fait initialement de façon lente sur plusieurs décennies puis elle peut se compliquer de façon brutale et à tout moment par une réaction thrombotique aiguë qui en fait toute la gravité.



La genèse de la plaque d'athérosclérose fait intervenir essentiellement des lipoprotéines et quatre types de cellules (les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les lymphocytes). La première étape consiste en la pénétration des lipoprotéines dans l'intima artérielle, puis la deuxième étape implique le recrutement des monocytes circulants et leur transformation en macrophages puis en cellules spumeuses entraînant une réaction inflammatoire et enfin la formation du centre athéromateux et de la chape fibreuse [20-22].

L'évolution de la plaque d'athérosclérose se fait donc sur plusieurs années : elle est d'abord silencieuse et les manifestations ischémiques chroniques ne se font sentir qu'à un stade évolué de la pathologie. L'évolution vers la sténose ne dépend pas uniquement de la taille de la plaque mais également des phénomènes de remodelage artériel qui peuvent être soit compensateur soit constrictif. D'autres phénomènes peuvent se produire lors de l'évolution de la plaque notamment une évolution anévrysmale susceptible de se rompre ou la survenue de spasmes artériels liés à la présence de la plaque athéroscléreuse et pouvant entraîner des manifestations ischémiques plus précoces. Ces phénomènes sont rares et les plaquettes n'interviennent pas à ce stade de la pathologie, les inhibiteurs plaquettaires n'ont donc pas d'action sur ce type d'ischémie liée également à la maladie athéromateuse.

Cependant, le risque majeur de l'athérosclérose est la thrombose aiguë qui est due à une rupture ou à une érosion de la plaque fibreuse. De nombreux facteurs sont impliqués dans la rupture de plaque, des facteurs extrinsèques comme une poussée hypertensive ou des phénomènes intrinsèques plus importants et dépendant de la composition relative de la plaque en lipides, en tissu fibreux et de la solidité de la chape fibreuse. Le phénomène de thrombose entraîne un risque au niveau de la plaque rompue mais également un risque à distance par la formation d'embolie dans le territoire d'aval. C'est à ce stade que les plaquettes jouent un rôle majeur. Le contact avec les éléments du sous-endothélium entraîne successivement l'adhésion des plaquettes par l'intermédiaire du facteur XIII ou des protéines d'adhésion, puis l'activation plaquettaire qui va permettre de recruter d'autres plaquettes circulantes, et enfin leur agrégation qui va former le thrombus plaquettaire. Ce dernier vient soit

obstruer la lumière du vaisseau au niveau de la plaque d'athérome, soit libérer un embol et entraîner une ischémie dans le territoire d'aval. Ces différents mécanismes seront développés dans le chapitre physiologie de l'hémostase.

## b) Epidémiologie

L'athérosclérose avec son risque de thrombose aiguë est la première cause mondiale de mortalité aujourd'hui et probablement pour les 15 ans à venir [23]. Son incidence est plus élevée en Amérique du Nord et dans le Nord de l'Europe (Scandinavie, Irlande, Ecosse...). Elle est beaucoup plus faible en zone méditerranéenne (Espagne, Crète par exemple), dans les pays asiatiques, et d'une manière générale dans le tiers-monde. La prévalence de l'athérosclérose est bien corrélée au stade d'industrialisation du pays. D'après les résultats des enquêtes épidémiologiques les plus récentes, l'incidence des complications de l'athérosclérose en France s'inscrit dans le gradient qui va décroissant du Nord au Sud de l'Europe, lié à la nature multifactorielle de cette maladie. Aux Etats-Unis et en Europe, l'incidence des complications de l'athérosclérose a régressé au cours des trente dernières années en réponse à la prise en charge globale des patients, à la mise en oeuvre de nouveaux traitements et également à la prévention des facteurs de risque cardio-vasculaire [24].

Cependant, avec le vieillissement de la population on assiste à une augmentation de la prévalence de l'athérosclérose, associée à une augmentation du tabagisme chez les femmes et à une sédentarité en accentuation.

## c) Facteurs de risque d'athérosclérose

La Haute Autorité de Santé (HAS) a fait un rappel en 2005 sur les facteurs de risque utilisés pour estimer le risque cardio-vasculaire global ainsi que sur d'autres paramètres à prendre en compte dans l'évaluation de ce risque [25]:

- Facteurs de risque utilisés pour évaluer le risque cardio-vasculaire global

- Âge (> 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme)
- Tabagisme (tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans)
- Antécédents familiaux d'accident cardio-vasculaire précoce
  - \* infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin
  - \* infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin
  - \* AVC précoce (< 45 ans)
- Diabète (diabète traité ou non traité)
- Dyslipidémie
  - \* LDL-cholestérol  $\geq 1,60$  g/L (4,1 mmol/L)
  - \* HDL-cholestérol  $\leq 0,40$  g/L (1 mmol/L)
- Autres paramètres à prendre en compte
  - Obésité abdominale (périmètre abdominal > 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme) ou obésité (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).
  - Sédentarité (absence d'activité physique régulière, soit environ 30 min, 3 fois/sem).
  - Consommation excessive d'alcool (plus de 3 verres de vin/jour chez l'homme et 2 verres/jour chez la femme).

## 2) La physiologie de l'hémostase

### a) Adhérence plaquettaire

Le point de départ de l'activation plaquettaire est toujours une altération de la paroi vasculaire avec la mise en contact des éléments du sang circulant avec les

éléments sous-endothéliaux par une effraction endothéliale (rupture ou érosion de la plaque fibreuse). Cela entraîne l'adhérence des plaquettes à la matrice protéique sous-endothéliale par la fixation des récepteurs plaquettaires glycoprotéine Ib (GPIb) au facteur XIII (Von willebrand) : les plaquettes peuvent se fixer directement au collagène et aux protéines d'adhésion (fibronectine, thrombospondine, laminine) par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. L'interaction avec la matrice sous-endothéliale est indispensable pour l'adhérence plaquettaire [26].

#### b) Activation plaquettaire

Cette adhérence plaquettaire entraîne un changement de forme des plaquettes avec libération du contenu des granules intra-plaquettaires (ADP, sérotonine, fibrinogène, facteur Von willebrand). Le métabolisme des prostaglandines est déclenché avec synthèse de thromboxane A2 à partir de l'acide arachidonique des phospholipides de la membrane plaquettaire par l'intermédiaire des enzymes cyclo-oxygénase et thromboxane synthase. Il existe également un remaniement des phospholipides membranaires avec augmentation des phospholipides anioniques à la surface de la membrane des plaquettes activées qui vont intervenir dans le processus de coagulation en activant certaines protéines de la coagulation (notamment Va et Xa) intervenant dans la genèse de la thrombine.

Lors de l'activation plaquettaire, les produits sécrétés (ADP, sérotonine) et formés (Thromboxane A2) permettent de recruter les plaquettes circulantes à proximité et amplifient le processus d'activation plaquettaire [27].

#### c) Agrégation plaquettaire

Les glycoprotéines IIb-IIIa (GP IIb-IIIa) interagissent entre elles pour former un complexe IIb-IIIa actif qui se lie au fibrinogène plasmatique. Ces interactions vont permettre d'accrocher les plaquettes les unes aux autres pour former un agrégat plaquettaire [27].

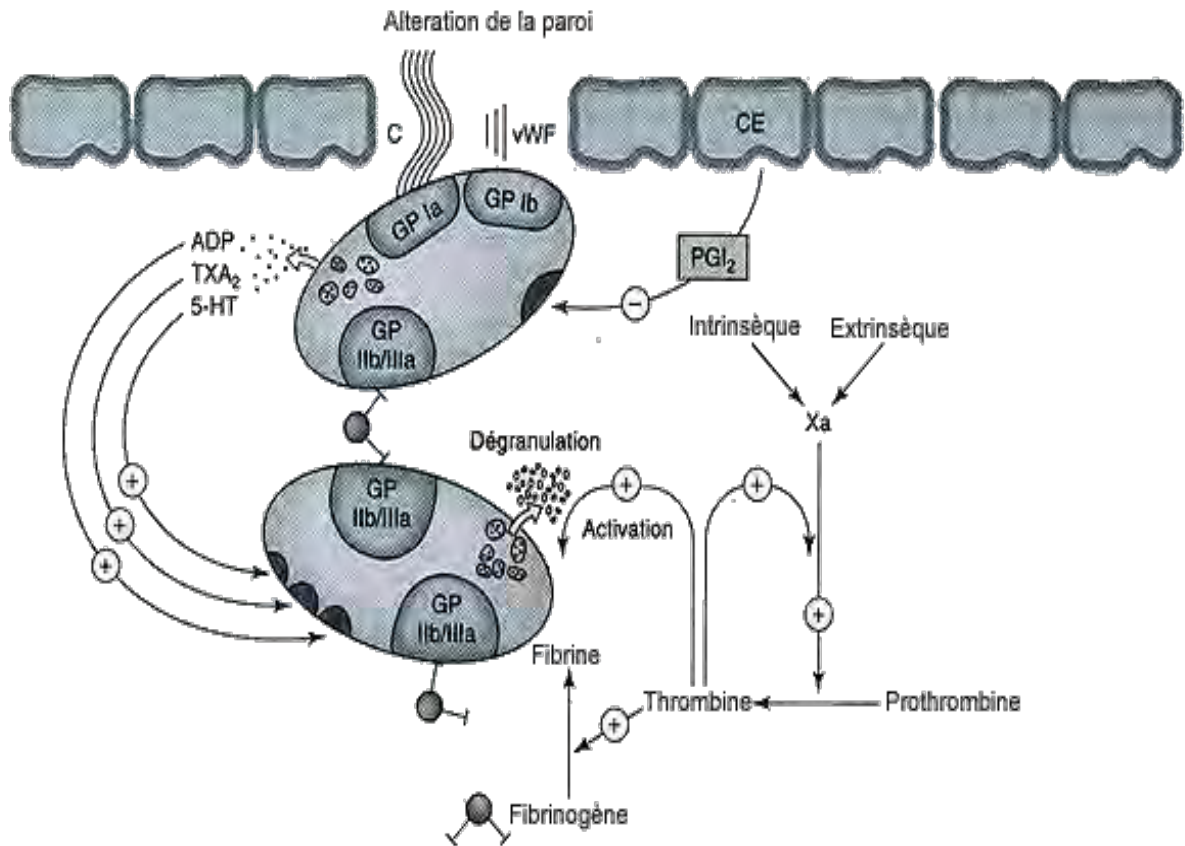
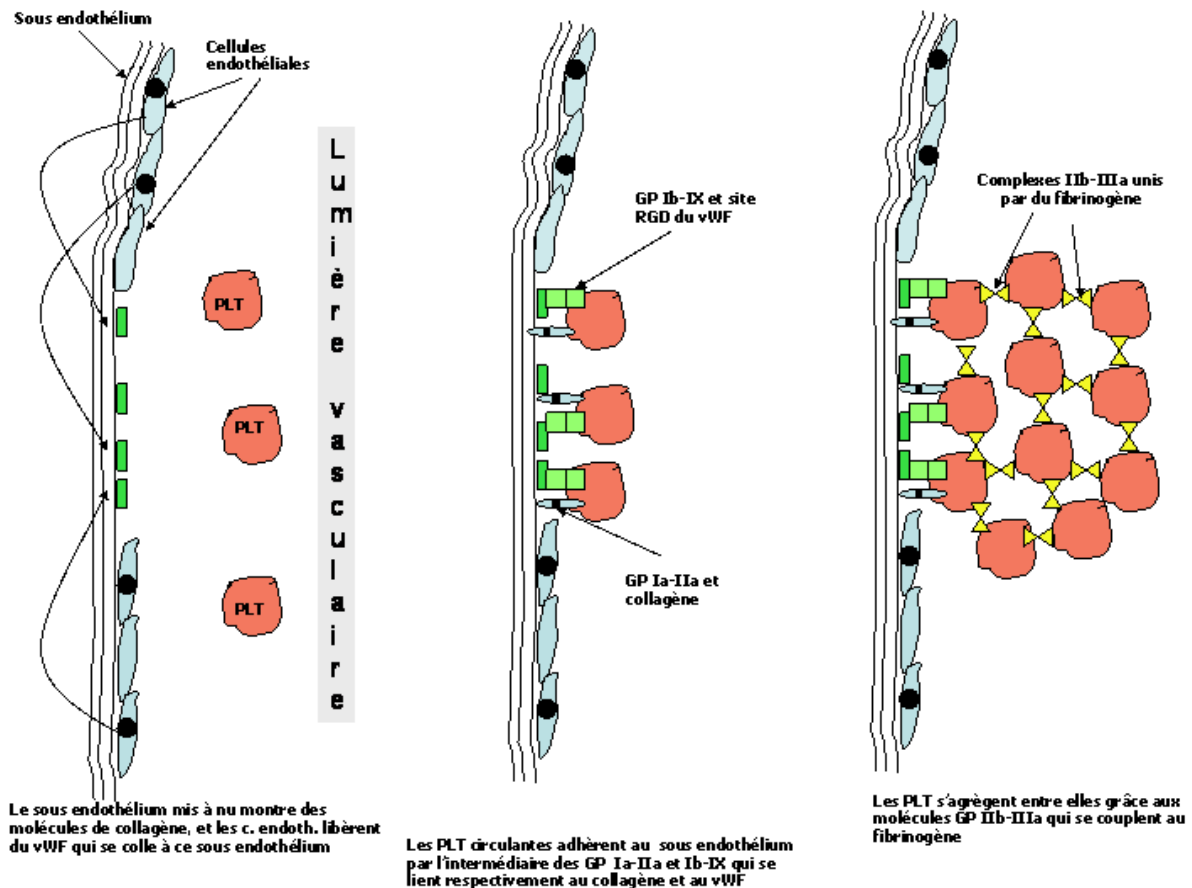


Schéma n°1 d'après B.G. Katzung : Pharmacologie Fondamentale et Clinique.  
7<sup>ème</sup> édition Edition Piccin



*Schéma n°2 d'après l'équipe d'hémostase du CHU d'Angers : Hémostase primaire : physiologie et méthodes d'exploration*

L'activation plaquettaire, quelle qu'en soit l'origine, correspond à une série de réactions métaboliques complexes. Il existe donc différentes cibles possibles pour aboutir à une inhibition du fonctionnement plaquettaire :

- synthèse des prostaglandines pro-agrégantes à partir de l'acide arachidonique qui aboutit au thromboxane A2 faisant intervenir plusieurs enzymes dont la cyclo-oxygénase.

- sécrétion de l'adénosine diphosphate (ADP) qui permet le recrutement des plaquettes circulantes.

- fixation du fibrinogène sur son récepteur spécifique membranaire, la GPIIb-IIIa qui permet l'agrégation de plusieurs plaquettes entre elles.

Les traitements utilisés pour aboutir à la diminution de l'agrégation plaquettaire peuvent donc intervenir à différentes étapes de ce processus, ce qui explique que dans certaines situations à haut risque vasculaire l'association de plusieurs agents antiplaquettaires soit utilisée.

De plus, de nouvelles molécules sont en cours d'évaluation avec des cibles d'action différentes.

### 3) Les inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire

Les inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire comprennent plusieurs catégories de substances de mécanismes d'action différents qui aboutissent tous au même résultat : l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Il existe trois grandes catégories de traitement, les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX), les inhibiteurs de la voie de l'ADP et les antagonistes des récepteurs GPIIbIIIa. Le plus ancien inhibiteur du fonctionnement plaquettaire est l'aspirine ou acide acétylsalicylique qui a été proposé comme antithrombotique à partir des années 1950.

#### a) Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase

##### 1. L'acide acétylsalicylique

###### i. Mécanisme d'action

L'acide acétylsalicylique inhibe la production de l'enzyme cyclo-oxygénase 1 (COX1) de façon irréversible ce qui entraîne un blocage de la

synthèse du thromboxane A<sub>2</sub>, activateur plaquettaire et vasoconstricteur puissant. Or cette enzyme ne peut être resynthétisée par les plaquettes qui sont dépourvues de noyau. L'effet persistera pendant toute la durée de vie des plaquettes qui est de 8 à 10 jours maximum. Il faut donc attendre le renouvellement complet des plaquettes pour que l'effet antiagrégant de l'aspirine ne soit plus détectable dans le sang. Le renouvellement des plaquettes est d'environ 10% chaque jour.

## ii. Pharmacocinétique

L'acide acétylsalicylique a une demi-vie courte de l'ordre de quinze à vingt minutes. Le pic de concentration plasmatique est atteint de 25 à 60 minutes après la prise de la molécule s'il s'agit d'une forme à libération immédiate. L'élimination des métabolites se fait essentiellement par voie rénale (90%).

## iii. Posologies recommandées

La dose d'aspirine recommandée actuellement, pour un effet antiplaquettaire, se situe entre 75 et 330 mg par jour. Les posologies supérieures n'ayant pas une efficacité plus importante mais entraînant une moins bonne tolérance notamment sur le plan gastrique [28, 29].

Pour des posologies inférieures à 125 mg par jour il est nécessaire d'absorber deux à trois doses cumulées pour avoir le plein effet antiagrégant, pour une administration de 325 mg l'effet antiagrégant est obtenu en moins d'une heure [30].

## iv. Autorisation de mise sur le marché

La dernière révision de la commission de transparence de la HAS date de 2006 et précise que l'autorisation de mise sur le marché de l'acide acétylsalicylique est la suivante [31] :



Prévention secondaire (y compris lors de situations d'urgence pour les dosages 160 et 300 mg) après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral d'origine lié à l'athérosclérose :

- Réduction de la mortalité et de la morbidité de cause cardiovasculaire :
  - après un infarctus du myocarde (en dehors de la phase aiguë pour le dosage 75 mg seulement) ;
  - dans le cadre de l'angor stable et instable (en dehors de la phase aiguë pour le dosage 75 mg seulement),
  - lors d'angioplastie coronaire transluminale (en dehors d'un contexte d'urgence pour le dosage 75 mg seulement) ;
  - après un accident ischémique cérébral transitoire ou constitué (en dehors de la phase aiguë pour le dosage 75 mg seulement).
- Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronaire.

#### v. Effets indésirables

L'un des principaux effets indésirables de l'acide acétylsalicylique est son action sur la muqueuse gastrique pouvant entraîner hémorragies et ulcérations digestives. Ceci est dû à l'inhibition de la production de prostaglandine, qui va aboutir à une acidification du milieu et à une perte de protection de la paroi gastrique [6].

Par son effet antiplaquettaire et son action irréversible, l'aspirine est contre-indiquée en cas d'hémorragie patente ou de situation à risque hémorragique et peut augmenter le risque de saignement lors d'interventions chirurgicales.

Des réactions allergiques peuvent survenir chez des patients traités par aspirine avec urticaire, asthme, réaction anaphylactique et syndrome de Reye, ainsi que des troubles digestifs comme des nausées ou vomissements [32]. Il existe des phénomènes d'intolérance à l'aspirine pouvant être associés à une polypose nasale et à un asthme, ce qui correspond à la triade de Widal.

## vi. Résistance à l'aspirine

Le terme de "résistance à l'aspirine" a émergé il y a une quinzaine d'année, il désigne soit une inhibition incomplète des fonctions plaquettaires alors que le patient reçoit les doses d'aspirine recommandées : on parle de résistance chimique, soit la survenue d'un évènement cardio-vasculaire chez des patients traités par aspirine : on parle alors de résistance clinique.

Sur le plan biologique, elle est très difficile à évaluer et les différentes études réalisées sur ce sujet n'utilisent pas les mêmes tests biologiques. Il n'y a pas de consensus sur les moyens d'identifier cette éventuelle résistance et sa prévalence est estimée entre 6 et 26% des cas en fonction des études et des tests utilisés. Plusieurs explications sont avancées pour expliquer ce phénomène, notamment les interactions médicamenteuses (anti-inflammatoires non stéroïdiens), la présence d'un diabète et le polymorphisme génétique des enzymes cyclo-oxygénases et des récepteurs à l'aspirine [33]. On parle également d'hyperréactivité plaquettaire résiduelle lorsque l'action de l'aspirine sur l'enzyme COX a été efficace mais qu'il persiste malgré tout une réactivité plaquettaire, ce qui pourrait entraîner une récurrence d'évènement thrombotique. Des études sont en cours actuellement sur ce sujet [34].

## vii. Médicaments disponibles en France

En France, l'acide acétylsalicylique est disponible en plusieurs dosages pour son indication antiplaquettaire. Les différents noms commerciaux sont les suivants : KARDEGIC 75, 160, 300 ; ASPIRINE 100, 250, 325. L'acide acétylsalicylique existe aussi à la posologie de 81 mg sous le nom PRAVADUAL en association à la pravastatine et une AMM vient d'être délivrée au DUOPLAVIN qui est une association d'aspirine 75 mg à du clopidogrel 75 mg.

## 2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

### i. Mécanisme d'action

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont le même mode d'action que l'Aspirine en inhibant la cyclo-oxygénase mais leur action est réversible avec une durée d'action liée à leur demi-vie très variable d'un AINS à un autre. En France, le flurbiprofène (CEBUTID) est le seul AINS encore utilisé et uniquement de façon temporaire en substitution provisoire d'un autre AAP du fait de son action réversible.

### ii. Pharmacocinétique

Le flurbiprofène a une demi-vie de 4 à 5 heures. Son action inhibitrice plaquettaire est réversible en 24 heures et son élimination essentiellement rénale.

### iii. Posologies recommandées

La posologie recommandée pour cette indication est de un comprimé à 50mg deux fois par jour.

### iv. Autorisation de mise sur le marché

L'AMM du flurbiprofène pour son action inhibitrice plaquettaire est la suivante :

Prévention secondaire dans les suites d'un infarctus du myocarde et après désobstruction (thrombolyse ou angioplastie transluminale) chez les patients pour qui un traitement par l'aspirine est temporairement contre-indiqué (par exemple : intervention chirurgicale programmée).

La commission de transparence de la HAS du 29 mars 2006 précise cependant que [35] :

\* Cette indication repose sur une action anti-agrégante réversible en 24 heures et sur les résultats d'une étude multicentrique ayant démontré un effet favorable par rapport au placebo sur la récurrence d'accident ischémique myocardique après reperméabilisation. Il n'a cependant pas pu être recherché ni démontré, contrairement à l'aspirine, une diminution de la mortalité.

\* Le SMR de cette spécialité dans cette indication est insuffisant, mais que chez le coronarien stable, à distance d'un épisode aigu, certaines sociétés savantes (Société française d'endoscopie digestive, SFAR) recommandent l'utilisation du flurbiprofène en substitution provisoire de l'aspirine, notamment en préopératoire pour les gestes à risque hémorragique, du fait de ses propriétés antiplaquettaires de courte durée d'action.

#### v. Effets indésirables

Le mode d'action du flurbiprofène étant le même que celui de l'acide acétylsalicylique, les effets indésirables sont similaires avec action sur la muqueuse gastrique, risque hémorragique, réaction allergique et bronchoconstriction.

De plus, les AINS peuvent entraîner une insuffisance rénale fonctionnelle sévère en cas de déshydratation ou chez des patients fragiles (pers âgées) ou polymédiqués et sont donc contre-indiqués chez les insuffisants rénaux.

Du fait de la réversibilité de son action en moins de 24 heures, son utilisation en préopératoire reste la seule indication encore validée par certaines sociétés savantes (SFAR) et uniquement chez des patients aux antécédents de coronaropathie stable [36].

## b) Le dipyridamole

### 1. Mécanisme d'action

Le dipyridamole a un mécanisme d'action complexe, il inhibe la libération des granules d'ADP intra-plaquettaires et il inhibe l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium lésé. Les propriétés antiplaquettaires du dipyridamole sont mises en évidence in vitro mais il n'y a pas de modification du temps de saignement in vivo.

### 2. Pharmacocinétique

La concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 3 heures avec une biodisponibilité complète et une demi-vie d'élimination de 12 heures. L'effet antiagrégant est à son équilibre au bout de 3 jours. Le métabolisme est principalement hépatique et l'élimination est essentiellement biliaire et fécale.

### 3. Posologies recommandées

La posologie recommandée est de 400 mg par jour.

### 4. Autorisation de mise sur le marché

Selon l'avis de la commission de transparence du 15 décembre 2010 [37] de la HAS, le dipyridamole peut être utilisé:

En association à l'aspirine : dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral après un accident ischémique cérébral transitoire ou constitué, lié à l'athérosclérose, datant de moins de 3 mois.

Selon la commission de transparence du 10 mai 2006 [38] il persiste également une indication en prévention des accidents thromboemboliques systémiques :

\*en association aux anticoagulants oraux chez les porteurs de prothèses valvulaires.

\*en association à l'acide acétylsalicylique lors des pontages aortocoronariens ou au décours d'un infarctus du myocarde. Il n'est pas établi que l'association soit supérieure à l'aspirine seule.

Cependant, selon deux revues Cochrane chez les patients porteurs de prothèses valvulaires sous anticoagulant, le dipyridamole n'a pas montré de diminution des complications thromboemboliques ni de diminution de la mortalité vasculaire par rapport à l'aspirine seule [39, 40]. De même pour son association à l'aspirine [41-43].

Chez les patients porteurs de prothèse valvulaire, on ne peut donc pas recommander l'utilisation du dipyridamole par rapport à de faibles doses d'aspirine compte tenu des études actuelles. Le niveau d'efficacité du dipyridamole est mal établi, sa place dans la stratégie thérapeutique de prévention des accidents thromboemboliques, chez les patients porteurs de prothèses valvulaires ou ayant subi un pontage coronarien ou après infarctus du myocarde, n'est pas établi et il existe des alternatives thérapeutiques qui ont fait preuve de leur efficacité. Ce traitement n'a pas d'intérêt en termes de santé publique dans cette indication.

Dans son indication en prévention secondaire d'un AVC, le dipyridamole a été évalué dans l'étude ESPS-2 (chez des patients ayant présenté un premier AVC), cette étude a montré qu'en prévention secondaire d'un AVC le dipyridamole, l'aspirine et leur association ont une efficacité significativement supérieure au placebo. Cette étude a montré également la supériorité sur l'efficacité antithrombotique de l'association aspirine-dipyridamole par rapport à l'aspirine seule ou au dipyridamole seul toujours sur le critère prévention AVC et aussi sur le critère combiné AVC/décès. Cependant la dose d'aspirine utilisée

en monothérapie n'était que de 50mg/j et il y a eu également une augmentation des hémorragies chez les patients traités par bithérapie [44, 45].

L'étude PRoFESS a comparé l'association aspirine-dipyridamole en deux prises par jour au clopidogrel 75mg en une prise en prévention secondaire d'un AVC d'origine ischémique. Elle n'a pas mis en évidence de différence d'efficacité entre les deux traitements.

Les recommandations européennes, américaines et françaises considèrent que toutes les options thérapeutiques (aspirine, aspirine-dipyridamole, clopidogrel) sont acceptables, dans l'indication prévention secondaire d'un AVC [41].

## 5. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont des troubles digestifs avec nausées, vomissements, diarrhée; les patients peuvent également avoir des céphalées et vertiges, des réactions d'hypersensibilité, ou dans de rares cas des myalgies, une thrombopénie, ou un bronchospasme.

Le dipyridamole, ayant des propriétés vasodilatatrices, peut entraîner des hypotensions artérielles, des bouffées de chaleur ainsi qu'une tachycardie. Les patients présentant une symptomatologie coronaire peuvent avoir une aggravation de leurs symptômes sous cette thérapeutique.

Une augmentation des accidents hémorragiques a été observée lorsqu'il est associé à un autre traitement susceptible d'interférer avec l'hémostase.

### c) Les thiénoipyridines

Les molécules de la classe des thiénoipyridines agissent sur la voie d'activation des plaquettes liée à l'ADP, elles bloquent les récepteurs à l'ADP présents sur les plaquettes. Plusieurs types de récepteurs à l'ADP ont été identifiés.

Le premier médicament de cette classe thérapeutique commercialisé est la ticlopidine qui a été très largement remplacée par le clopidogrel compte tenu de

ses effets secondaires notamment hématologiques. Depuis juillet 2009, un nouveau traitement de la classe des thiénopyridines a bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché en France, il s'agit du prasugrel qui aurait une action plus rapide que le clopidogrel.

## 1. La ticlopidine

### i. Mécanisme d'action

La ticlopidine fait partie de la classe des thiénopyridines dont les métabolites interfèrent avec le couplage du récepteur P2Y<sub>12</sub> à l'ADP. Cette activité ne se manifeste pas in vitro mais seulement in vivo; cependant aucun métabolite actif circulant n'a été mis en évidence. Il est métabolisé par le cytochrome P450 dans le foie. C'est le premier antagoniste du P2Y<sub>12</sub> ayant bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché. Il est administré 2 fois par jour oralement.

Cependant compte tenu de son risque d'effets secondaires potentiellement grave, il a été très largement remplacé dans la pratique par le clopidogrel.

### ii. Pharmacocinétique

L'effet antiplaquettaire s'observe dans les deux jours qui suivent l'administration biquotidienne de ticlopidine. L'effet antiplaquettaire maximum est obtenu 5 à 8 jours après une prise biquotidienne de 250 mg de ticlopidine. A dose thérapeutique, la ticlopidine inhibe de 50 à 70 % l'agrégation plaquettaire à l'ADP. Des doses inférieures s'accompagnent d'une baisse correspondante de l'effet antiagrégant.

Après administration orale d'une dose unique de ticlopidine, l'absorption se fait rapidement, le pic plasmatique étant atteint environ 2 heures après la prise et l'absorption est pratiquement complète.



La ticlopidine subit une importante métabolisation hépatique. L'élimination est essentiellement rénale (60%) et digestive [46].

### iii. Autorisation de mise sur le marché

Selon la commission de transparence de la HAS de 2006, la ticlopidine peut être utilisée dans les indications suivantes [47] :

- Prévention des complications thrombotiques artérielles (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, mort de cause vasculaire) après un premier accident ischémique cérébral lié à l'athérosclérose.
- Prévention des accidents ischémiques majeurs, en particulier coronariens, chez les patients souffrant d'une artérite chronique oblitérante des membres inférieurs au stade de la claudication intermittente authentifiée.
- Prévention des thromboses itératives des abords artérioveineux en hémodialyse chronique.
- Prévention de la thrombose subaiguë sur endoprothèse coronaire (stent).

### iv. Effets indésirables

L'effet secondaire principal de la ticlopidine est son action sur les différentes lignées de cellules sanguines avec notamment possibilité de neutropénie grave nécessitant des contrôles réguliers de l'hémogramme pendant les 3 premiers mois de traitement.

De rares cas d'hépatites ont été signalés, ainsi que des réactions allergiques et des troubles digestifs (nausées vomissements).

Comme tous les autres agents antiplaquettaires on note une augmentation du risque hémorragique chez les patients sous traitement [46].

## 2. Le clopidogrel

### i. Mécanisme d'action

Le clopidogrel fait partie de la famille des thiéno-pyridines, il s'agit d'une pro-drogue dont le métabolite actif inhibe les récepteurs plaquettaires de surface à l'ADP (P2Y<sub>12</sub>) : cette inhibition est irréversible et sélective. Cela entraîne donc une inhibition de l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP. Le fonctionnement des plaquettes est modifié pour le reste de leur durée de vie (7 à 10 jours), et la restauration d'une fonction plaquettaire normale correspond à la période de renouvellement des plaquettes (10% par jour environ) [48].

### ii. Pharmacocinétique

Le clopidogrel est absorbé rapidement au niveau intestinal et métabolisé au niveau hépatique. Les concentrations plasmatiques sont maximales 45 minutes après absorption de 75 mg de clopidogrel. Il subit une biotransformation importante au niveau hépatique : la métabolisation met en jeu plusieurs iso-enzymes du cytochrome P450 et se fait donc en plusieurs étapes. Cependant seul 15% de la dose ingérée est métabolisé par le CYP 450 en métabolite actif et 85% est hydrolysé par des estérases en métabolites inactifs. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire augmente progressivement pour atteindre un plateau d'équilibre entre le 3<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour. Sa demi-vie d'élimination est de 6 heures et elle se fait essentiellement par voie urinaire et digestive.

### iii. Résistance au clopidogrel

La synthèse du métabolite actif du clopidogrel met donc en jeu plusieurs enzymes polymorphes du cytochrome P450 et notamment le cytochrome P2C19 qui intervient à la fois dans la production du métabolite actif et inactif. Les différences de génotype de ces enzymes pourraient être responsables d'une plus

faible exposition au métabolite actif et donc d'une plus faible inhibition plaquettaire chez certains patients que l'on appelle métaboliseurs intermédiaires et lents en fonction de leur génotype. La différence relative dans la réponse antiplaquettaire entre les groupes de génotypes varie en fonction des études, selon la méthode utilisée pour évaluer la réponse, mais est généralement supérieure à 30%. Des variantes génétiques d'autres enzymes du cytochrome P450 pourraient avoir des effets sur la biotransformation du clopidogrel en métabolite actif.

De nombreux autres médicaments étant métabolisés au niveau hépatique par le CYP 450 il peut y avoir une entrave à l'efficacité du clopidogrel en fonction des traitements associés, l'inhibition plaquettaire ne sera pas identique chez tous les patients.

De plus, certains médicaments entraînent une réduction d'action du cytochrome P450, ce qui diminue l'efficacité du clopidogrel. C'est le cas de la majorité des inhibiteurs de la pompe à protons. Une étude canadienne réalisée chez des patients de plus de 66 ans ayant présenté un IDM et traités par clopidogrel et IPP actif sur le cytochrome P450, retrouve un surrisque de nouvel infarctus dans les 90 jours suivant leur sortie d'hôpital (40%). Les auteurs ne concluent pas à ce surrisque lors de l'utilisation du pantoprazole mais d'autres études sont contradictoires à ce sujet.

Il est donc nécessaire d'attendre le résultat d'autres études en cours pour évaluer cette interaction médicamenteuse [49-52].

#### iv. Posologies recommandées

La posologie d'entretien chez l'adulte et chez le sujet âgé est de un comprimé de clopidogrel à 75 mg en une prise quotidienne.

A la phase aiguë d'un syndrome coronarien une dose de charge de 300 mg/jour est recommandée en association à l'acide acétylsalicylique puis relais avec une dose d'entretien de 75 mg/jour. La dose de charge n'est pas recommandée chez les patients de plus de 75 ans.

La durée optimale de la bithérapie lors d'un syndrome coronarien aigu n'a pas été formellement établie. Dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu avec surélévation du segment ST lors de l'électrocardiogramme (SCA ST+), elle doit être poursuivie au moins 4 semaines mais l'association n'a pas été étudiée au delà. Dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu sans surélévation du segment ST (SCA ST-), l'association médicamenteuse a été étudiée jusqu'à 12 mois avec un bénéfice maximum à 3 mois [53]. Dans le cadre de la pose d'un stent une bithérapie antiplaquettaire est indiquée ; selon la HAS, elle sera de 1 mois si le stent est nu ou de 6 à 12 mois si il s'agit d'un stent actif. Actuellement l'autorisation de mise sur le marché de la bithérapie antiplaquettaire ne prend en compte que les patients ayant bénéficié de la pose d'un stent au décours d'un syndrome coronarien aigu. Lorsqu'une coronarographie est réalisée chez des patients n'ayant pas présenté de syndrome coronarien aigu mais étant jugés à haut risque vasculaire après une exploration non invasive, la pose d'un stent peut être réalisée. Dans ce contexte la prescription d'une bithérapie est recommandée après ce geste mais elle se fait actuellement hors AMM.

#### v. Autorisation de mise sur le marché

Le clopidogrel est indiqué dans la prévention des événements liés à l'athérombose [53] :

- Chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie [54].

- Chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu :

\* Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, en association à l'acide acétylsalicylique [55, 56].

\* Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique [57, 58].

#### vi. Effets indésirables

Les troubles de l'hémostase occasionnés par la ticlopidine sont exceptionnels lors d'un traitement par clopidogrel et ne nécessite aucune surveillance biologique systématique.

Les principaux effets secondaires retrouvés sont : éruption cutanée, troubles digestifs (nausées, vomissements), réaction allergique.

Le clopidogrel est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique grave, d'hémorragie patente ou d'allaitement maternel [53, 59].

### 3. Le prasugrel

#### i. Mécanisme d'action

Le prasugrel est également de la famille des thiéno-pyridines et a le même mécanisme d'action que le clopidogrel. Son action est, elle aussi, sélective et irréversible. Il se différencie du clopidogrel par sa pharmacocinétique [60].

#### ii. Pharmacocinétique

Il s'agit également d'une prodrogue mais son hydrolyse intestinale est plus rapide et sa biotransformation hépatique ne se fait qu'en une seule étape qui aboutit au métabolite actif.

Le prasugrel aurait une action inhibitrice plaquettaire plus rapide et serait moins dépendant d'un dysfonctionnement du cytochrome P450. La variabilité interindividuelle serait moins importante [61, 62].

### iii. Posologies recommandées

Le prasugrel n'est indiqué actuellement qu'en association à l'Aspirine (75 à 325 mg) avec une dose de charge de 60 mg suivi d'un traitement quotidien à la posologie de 10 mg par jour. Chez les patients de plus de 75 ans et de moins de 60 kgs l'étude TRITON-TIMI 38 montre une augmentation du risque hémorragique par rapport à un traitement par clopidogrel, la diminution des doses d'entretien de moitié n'a pas été étudiée.

### iv. Autorisation de mise sur le marché

En association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), le prasugrel est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST ) traités par une intervention coronaire percutanée primaire ou retardée [63].

### v. Contre- indications

Les contre-indications sont l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ces constituants, un saignement pathologique avéré, un antécédent d'AVC ou d'AIT et l'insuffisance hépatique sévère.

## d) Les anti GPIIb-IIIa

### 1. Mécanisme d'action

Les anti GPIIb-IIIa permettent d'inhiber la fixation du fibrinogène sur les plaquettes et bloquent ainsi la dernière étape de l'agrégation plaquettaire.

Il existe en France trois molécules différentes :

- Abciximab (Réopro®) : anticorps anti GP IIb/IIIa
- Tirofiban (Agrastat®) : antagoniste non peptidique du récepteur GP IIb/IIIa
- Eptifibatide (Integrilin®) : peptide de très grande affinité pour le récepteur GP IIb/IIIa.

### 2. Pharmacocinétique

Le mode d'administration se fait toujours en injection intraveineuse, l'inhibition plaquettaire est rapide et dépendante de la concentration plasmatique. La métabolisation est limitée ; l'élimination est rénale et biliaire ; il n'y a pas d'interaction médicamenteuse détectée [64].

### 3. Autorisation de mise sur le marché

Il s'agit toujours d'une prescription en association avec une héparine et l'aspirine, dans un contexte d'urgence en prévention d'un IDM précoce soit chez des patients souffrant d'angor instable ou d'IDM sans onde Q en attente d'intervention coronaire percutanée soit chez des patients qui font l'objet d'une intervention coronaire percutanée.

#### 4. Effets indésirables

Le risque hémorragique est à prendre en compte notamment du fait de l'association systématique à d'autres traitements intervenant sur l'hémostase.

Il existe un risque de thrombocytopénie et de troubles de la coagulation qui nécessite une surveillance de l'hémogramme.

#### 5. Contre-indications

Les contre-indications sont l'hypersensibilité à la molécule, un antécédent d'AVC datant de moins de 30 jours, ou un antécédent d'AVC hémorragique, une thrombopénie, des troubles de la coagulation, une insuffisance hépatique sévère, une insuffisance rénale sévère. Toute chirurgie récente ou saignement récent empêche l'utilisation de ces molécules [65].

##### e) Les nouveaux inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire

De nouveaux inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire sont en cours d'évaluation notamment des molécules de la famille des thiéno-pyridines, des antagonistes du récepteur du thromboxane A<sub>2</sub>, des antagonistes des récepteurs plaquettaires à la thrombine. Ils pourraient bouleverser les prescriptions d'antithrombotiques.

C'est le cas pour le BRILIQUE\* (ticagrelor) qui vient d'obtenir une AMM par la commission européenne pour la prévention des événements athérothrombotiques chez des patients atteints d'un syndrome coronarien aigu en association à l'aspirine. Le ticagrelor est la première molécule disponible d'une nouvelle classe d'AAP oraux, les cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP). Il s'agit d'un antagoniste sélectif et réversible des récepteurs de l'ADP (P<sub>2</sub>Y) qui a l'avantage de ne pas avoir besoin d'activation enzymatique pour agir. D'après les études réalisées il aurait une efficacité plus rapide que le clopidogrel dans



l'inhibition plaquettaire et celle-ci diminuerait plus rapidement à l'arrêt du traitement (3 jours contre 5 pour le clopidogrel) [66, 67].

Le terutroban est un antagoniste sélectif des récepteurs au thromboxane A2 qui préserve la synthèse des prostaglandines contrairement à l'aspirine, il est actuellement en cours d'évaluation [68].

#### 4) Les indications des inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire

##### a) Insuffisance coronaire

###### 1. Définition

L'insuffisance coronaire correspond à une diminution de l'afflux sanguin dans le myocarde. Dans la majorité des cas, elle est liée à une diminution de calibre des artères coronaires par l'athérosclérose ; c'est dans ce contexte que les traitements par agents antiplaquettaires trouvent leur place. Elle peut également résulter d'un spasme des artères coronaires ou l'insuffisance peut-être fonctionnelle par diminution du débit sanguin arrivant dans les artères coronaires.

Les traitements varient si la maladie est aiguë ou chronique mais également en fonction de l'ECG, de la revascularisation envisagée et du type de stent posé.

###### 2. Epidémiologie

Les maladies coronaires représentent une part importante de la mortalité et de la morbidité dans les pays occidentaux et notamment en France. Le nombre de décès annuels par maladie coronarienne en France est estimé à 46000 et la prévalence de la maladie coronarienne en France est de 3,9 %. L'étude

MONICA a consisté à l'enregistrement des maladies coronaires par 37 équipes réparties dans 21 pays pendant 10 ans (1985-1994) [69]. Depuis 1997 l'enregistrement se poursuit et les données validées de 1997 à 2002 nous fournissent des indicateurs sur les pathologies coronaires.

Les taux annuels moyens d'évènements, d'incidence et de mortalité coronaire confirme le classique gradient décroissant Nord-Sud de cette pathologie. Ceci correspond notamment à une importante disparité régionale concernant les habitudes de vie et les facteurs de risque cardiovasculaires.

Dans les deux sexes il existe une importante augmentation du risque cardiovasculaire avec l'âge. L'incidence est de 0.6% entre 30 et 39 ans, 2.6% entre 40 et 49 ans et 3.7% entre 50 et 59 ans [70].

Les indicateurs de mortalité et de morbidité coronaires sont beaucoup plus élevés chez les hommes que chez les femmes, cette différence diminue fortement avec l'âge. La prévalence de l'insuffisance coronaire en France est de 1.6 chez l'homme et 1.2 chez la femme.

L'évolution temporelle récente des cardiopathies ischémiques en France se caractérise par une stabilité globale masquant chez les hommes une tendance à la baisse dans le Nord de la France et à la hausse dans le Sud peut-être liée au nivellement des habitudes alimentaires [71].

### 3. Indications des agents antiplaquettaires en pathologie coronaire

Le but du traitement par AAP est de réduire les évènements cardiovasculaires graves et la mortalité [72]. Il est important de distinguer l'insuffisance coronaire chronique essentiellement représentée par l'angor stable et l'insuffisance coronaire aiguë classée sur la base de l'ECG initial et comportant les syndromes coronaires aigus avec sus-décalage persistant du ST et les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du ST, qui regroupent l'angor instable et les infarctus sans onde Q. L'attitude thérapeutique diverge en fonction de ces critères [2].

Les recommandations françaises (HAS) considère que, en cas d'insuffisance coronaire chronique, l'Aspirine est le traitement antiplaquettaire recommandé à la dose de 75 à 160 mg par jour au long cours (Niveau de preuve A) ou le clopidogrel en cas de contre-indication à l'Aspirine (hors AMM) [73].

Les patients jugés à haut risque après une évaluation non invasive peuvent bénéficier d'une coronarographie avec éventuellement pose de stent si nécessaire, une bithérapie antiplaquettaire est alors justifiée après ce geste, mais cette prescription se fait hors AMM. Actuellement l'AMM d'une bithérapie antiplaquettaire ne concerne que les patients ayant présentés un syndrome coronarien aigu.

En cas d'insuffisance coronaire aigue une bithérapie est toujours recommandée mais la durée du traitement va dépendre de l'indication d'une revascularisation et du type de revascularisation envisagée (fibrinolyse, angioplastie).

En cas d'insuffisance coronaire aigue, en l'absence de contre-indication et si le patient n'est pas déjà traité par aspirine, il est recommandé d'administrer 150 à 325 mg d'aspirine dès que possible. En pratique, il est possible d'administrer 500 mg d'aspirine si seul ce dosage est disponible au domicile du patient (grade A).

Les recommandations européennes et nord-américaines retiennent la prescription d'aspirine chez les patients présentant un SCA ST+ comme une recommandation de grade A avec un niveau de preuve I. La dose d'aspirine initiale est de 150 à 325 mg, puis prescription d'une dose quotidienne d'entretien de 75 à 160 mg [74, 75].

De la même façon, concernant les SCA non ST+, les recommandations tant européennes que nord-américaines préconisent la prescription d'aspirine comme une recommandation de grade A avec un niveau de preuve I [76, 77].

Le traitement à la phase aigue des syndromes coronariens aigus avec ou sans sus-décalage du segment ST est le même. Quelques nuances doivent être apportées dans le traitement à long terme en fonction de la présentation clinique initiale, avec ou sans sur-décalage du segment ST:

- Prescription de clopidogrel à la dose de 75 mg par jour pendant 9 à 12 mois en association avec l'aspirine (sauf contre-indication déclarée), pour les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST. (niveau de preuve IA) [78]
- Prescription de clopidogrel à la dose de 75 mg par jour en association avec l'aspirine chez tous les malades soumis à revascularisation par angioplastie percutanée et mise en place de prothèse endovasculaire (stent). Le clopidogrel en association avec l'aspirine est à maintenir 1 mois après stent classique et 6 à 12 mois minimum après stent actif
- Le clopidogrel est recommandé à la phase précoce d'un SCA ST+ en association avec l'aspirine ou seul si celle-ci est contre-indiquée (grade A). La posologie initiale recommandée est une dose de charge de 300 mg per os pour les patients de moins de 75 ans et de 75 mg pour les patients de plus de 75 ans (grade B) [79].

Pour les patients ayant bénéficié de la pose d'un stent actif, les sociétés savantes américaines (ACC/AHA) recommandent la poursuite d'une bithérapie antiplaquettaire pour une durée de 12 mois (niveau de preuve IB). Cependant il n'y a pas d'étude spécifique traitant le problème au delà de cette période. Les recommandations européennes préconisent ce traitement pour une durée de 6 à 12 mois (niveau de preuve IC) [76, 80, 81].

## **Cas particuliers :**

Chez le patient diabétique, il n'existe pas actuellement de données spécifiques sur l'utilisation de l'association aspirine-clopidogrel. La HAS recommande l'utilisation de cette bithérapie antiplaquettaire dans les mêmes indications que pour des patients non diabétiques (à la suite de la pose d'un stent, au décours d'un SCA). Cela s'explique par la description d'anomalies morphologiques et fonctionnelles des plaquettes dans cette population (grade C).

L'association de clopidogrel avec de faibles doses d'aspirine n'a pas été évaluée chez le sujet de plus de 80 ans, la double inhibition plaquettaire ne peut être recommandée que sur une base individuelle en tenant compte du rapport bénéfice/risque pour chaque patient [70].

Les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa n'ont pas d'indication ni seuls (manque d'efficacité) ni en association à une fibrinolyse (majoration du risque hémorragique) (grade B). Leur utilisation en phase aigue de SCA ST+ ne s'envisage qu'avant une angioplastie primaire. La molécule conseillée est l'abciximab. En revanche, leur prescription est contre-indiquée chez les patients de plus de 75 ans présentant un SCA ST+ [82].

### b) Accident vasculaire cérébral ischémique

#### 1. Définition

Les accidents vasculaires cérébraux correspondent aux complications aiguës d'une lésion au niveau des artères cérébrales. Cela engendre un déficit neurologique focal d'installation brutale ; ils peuvent être d'origine hémorragique ou ischémique. Les agents antiplaquetitaires trouvent leur place en cas d'AVC ischémique lié à l'athérosclérose quelque soit la durée des symptômes.

## 2. Epidémiologie

Les accidents vasculaires cérébraux sont responsables de 9% des décès dans le monde, ils représentent la deuxième cause de mortalité (tant dans les pays industrialisés que dans les pays en développement), la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence et une cause fréquente de dépression chez les patients ainsi que dans leur entourage. Ils sont parmi les pathologies les plus coûteuses dans le monde, représentant 2 à 4% du coût total des dépenses de santé.

Ils représentent la cause la plus importante de morbidité et de handicap à long terme en Europe et compte tenu du vieillissement de la population, leur incidence et leur prévalence devraient augmenter dans les prochaines années.

De nombreuses différences d'incidence, de prévalence et de mortalité, ont été notées entre l'Europe de l'Est et l'Europe de l'Ouest, attribuées, comme pour les pathologies coronaires, à des différences concernant les facteurs de risque cardio-vasculaire [83].

En France, l'accident vasculaire cérébral est la troisième cause de mortalité, il est plus fréquent chez la femme que chez l'homme. Touchant chaque année environ 130 000 nouveaux patients en France, l'AVC a un taux d'incidence multiplié par deux tous les 10 ans après 55 ans ; 25 % des AVC surviennent chez les moins de 65 ans (c'est à dire dans la population active), et plus de 50 % chez les personnes de 75 ans et plus. Après un premier AVC, le risque de récurrence est important, estimé entre 30 et 43 % à cinq ans. Après 65 ans, le nombre de décès par AVC chez la femme est égal à celui par infarctus du myocarde chez l'homme [84].

## 3. Indications des agents antiplaquettaires

Le traitement antiplaquettaire réduit les événements vasculaires (infarctus myocardiques non fatals, les AVC non fatals et le nombre de décès d'origine vasculaire), chez les patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT

(RR 0.78; IC 95% 0.76-0.80) [2]. L'aspirine réduit de 22% sur deux ans de traitement le risque d'évènements cardiovasculaires chez les patients aux antécédents d'AIT [85].

Selon les recommandations de l'AHA [86] qui sont en accord avec les recommandations de la HAS de 2008 [84] :

Pour les patients aux antécédents d'AVC ischémique ou d'AIT et qui ne présentent pas de pathologie cardiaque emboligène, l'utilisation d'inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire est recommandée, plutôt que l'utilisation d'anticoagulants, pour réduire le risque de récurrence et d'apparition d'autres évènements cardio-vasculaires (grade A). Dans ce cas, l'utilisation d'Aspirine (50 à 325 mg/l) en monothérapie (grade A), ou d'Aspirine (50 mg deux fois par jour) associée à du dipyridamole (200 mg 2 fois par jour) (grade B) ou de clopidogrel 75 mg par jour en monothérapie (grade B) sont acceptables en thérapie initiale et le choix se fera en fonction du profil du patient, du coût et de la tolérance de la molécule.

L'association d'Aspirine et de clopidogrel augmente le risque hémorragique et n'est pas recommandé en prévention secondaire d'AVC ischémique ou d'AIT (grade A) [87].

Pour les patients allergiques à l'aspirine, l'utilisation de clopidogrel est recommandée (grade C).

Pour les patients présentant un AVC ou AIT sous aspirine, il n'y a pas d'étude montrant un bénéfice à l'augmentation de la posologie, de même pour le changement de molécule ou l'ajout d'un autre AAP (grade C).

### **Cas particuliers :**

Les patients présentant une dissection artérielle cervicale ou intracrânienne compliquée d'un accident vasculaire cérébral ischémique doivent

bénéficier d'un traitement antithrombotique (grade B). Il n'est pas établi de supériorité entre le traitement antiplaquettaire et le traitement anticoagulant (grade B). Un traitement par agent antiplaquettaire au long cours peut-être envisagé en cas d'anomalies de la paroi persistantes [88].

En cas d'infarctus cérébral ou d'AIT s'inscrivant dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides un traitement par anticoagulant oral avec une cible d'INR entre 2 et 3 est recommandé (grade B).

En cas de détection sur un dosage d'anticorps antiphospholipides associé à un AIT ou un infarctus cérébral, il n'existe pas de bénéfice d'un traitement anticoagulant par rapport à un traitement par aspirine (grade B) ; il est donc recommandé de traiter les patients par agents antiplaquettaires.

### c) Fibrillation auriculaire ou fibrillation atriale

#### 1. Définition

La fibrillation auriculaire est un facteur de risque indépendant d'AVC, cependant, la présence de facteurs de risque thromboembolique influence nettement ce risque et tous les patients nécessitent une estimation de leur risque thromboembolique. C'est pourquoi le traitement antithrombotique est variable en fonction des risques que présentent le patient [89].

On distingue des facteurs de risque modéré et des facteurs de risque élevé.



Catégorie de risque	
Facteurs de risque modéré	Facteurs de risque élevé
Âge > 75 ans	Antécédent d'AVC, AIT ou embolie
Hypertension	Sténose mitrale
Insuffisance cardiaque	Valve cardiaque prothétique
FEVG < 35 %	
Diabète	

**Tableau n°1 : les facteurs de risque thromboembolique classés en risque modéré et risque élevé (HAS)**

La réévaluation régulière des facteurs de risque thromboembolique est indispensable pour permettre une bonne adaptation thérapeutique.

## 2. Epidémiologie

L'incidence de la fibrillation auriculaire est en augmentation régulière avec l'âge des patients. Elle atteint 5 à 6% des sujets de plus de 65 ans et 10% des sujets de plus de 80 ans [89].

Chez un patient en fibrillation auriculaire sans traitement antithrombotique, l'incidence des AVC est de 5% par an. En prévention secondaire le risque embolique est de 35% la première année et de 20% à partir de la deuxième année toujours en cas d'absence de traitement antithrombotique [89].

La mortalité cardiovasculaire est multipliée par 2 et le risque de présenter un AVC est multiplié par 5 chez un patient en fibrillation auriculaire par rapport à un sujet en rythme sinusal du même âge [89].

En cas d'atteinte valvulaire rhumatismale associée à une FA le risque est 17 fois supérieur par rapport aux témoins du même âge.

La fibrillation auriculaire isolée sans pathologie cardio-pulmonaire associée représente 12% à 30% des FA [89].

### 3. Indications des agents antiplaquettaires

Selon les recommandations de la HAS [89], les patients présentant une fibrillation auriculaire sans facteur de risque associé peuvent bénéficier d'un traitement par aspirine à la posologie de 75 à 325 mg/j. Pour les patients présentant un unique facteur de risque modéré le traitement antithrombotique peut être soit l'aspirine toujours à la même posologie soit un traitement par AVK (INR cible=2.5). Chez les patients à haut risque thrombotique qui présentent plusieurs facteurs de risque modéré ou au moins un facteur de risque élevé, le traitement par AVK est recommandé [90].

Le score de CHADS 2 est un outil d'évaluation du risque thromboembolique chez des patients présentant une fibrillation auriculaire. Il a l'avantage d'être facile d'utilisation et d'être compatible avec les facteurs de risque thromboembolique mentionnés plus haut [91].

**Tableau n°2 :** stratification du risque thromboembolique chez des patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire : score de CHADS 2 [91].

<b>Facteur de risque</b>	<b>Score</b>
Insuffisance cardiaque	1
Hypertension artérielle	1
Age > 75 ans	1
Diabète	1
AVC / AIT	2

**Tableau n ° 3 :** Risque annuel de présenter un AVC en fonction du score de CHADS 2 et traitement antithrombotique recommandé [92].

<b>Score de CHADS 2</b>	<b>Risque annuel d'AVC</b>	<b>Traitement recommandé</b>
Score > 1	> 4%	AVK
Score 1	2,8%	AVK ou aspirine
Score 0	1,9%	aspirine

Selon les recommandations européennes des sociétés savantes de neurologie : l'aspirine peut-être une alternative thérapeutique chez les patients ayant des contre-indications aux anticoagulants. (Niveau de preuve 1A) [88].

## d) Prothèse valvulaire

### 1. Définition

Les patients ayant des prothèses valvulaires n'ont pas tous le même risque thrombotique. Ce risque dépend du type de prothèse posée (biologique ou mécanique) mais également de leur localisation.

Le risque est majoré en cas de prothèse mécanique et lorsqu'il s'agit d'une prothèse valvulaire en position mitrale. Le traitement antithrombotique recommandé va donc dépendre de ces différents facteurs de risque.

### 2. Epidémiologie

La prévalence des cardiopathies valvulaires dans les pays occidentaux est de l'ordre de 2 % et elle croît nettement avec l'âge (prévalence comprise entre 10 et 15 % chez les patients de plus de 75 ans). Les valvulopathies rhumatismales sont de moins en moins fréquentes dans les pays occidentaux mais le vieillissement de la population favorise l'augmentation des valvulopathies dégénératives (RA) et des valvulopathies dystrophiques (IM). De plus, les progrès de la chirurgie cardiopédiatrique permettent à de plus en plus d'enfants présentant une cardiopathie congénitale complexe d'atteindre l'âge adulte.

Les valvulopathies sont la troisième cause d'insuffisance cardiaque et peuvent également être à l'origine de troubles du rythme. Les principaux risques des valvulopathies restent le risque infectieux (endocardite infectieuse) et le risque thromboembolique : il est indispensable d'évaluer les comorbidités ainsi que le rapport bénéfice/risque de toute thérapeutique envisagée [93].

### 3. Indications des agents antiplaquettaires

Selon les recommandations de la HAS [93] :

Un traitement par aspirine (75 à 100 mg par jour) peut être proposé comme alternative aux AVK en cas de bioprothèse ou de réparation valvulaire durant 3 mois en postopératoire (hors AMM).

L'aspirine (75 à 100 mg par jour) peut être associée aux AVK, en particulier en cas de coronaropathie ou d'accident thromboembolique survenu sous traitement.

Selon les recommandations de l'AHA [94]:

Après un remplacement valvulaire aortique ou mitral avec une bioprothèse et chez les patients sans facteur de risque associé, l'aspirine est indiquée à la dose de 75 à 100 mg/j (grade C).

Chez les patients qui ne peuvent prendre des anticoagulants après un remplacement valvulaire aortique ou mitral, l'aspirine est indiquée à la dose de 75 à 325 mg/j (grade B).

Chez les patients ayant une valve mécanique ou biologique avec des facteurs de risque (fibrillation atriale, antécédent thromboembolique, dysfonction du VG, situation d'hypercoagulation) il est recommandé d'associer de l'aspirine à la dose de 75 à 100mg par jour en plus des anticoagulants (grade B).

Chez les patients à haut risque ayant une prothèse valvulaire qui ne peuvent prendre de l'aspirine, le clopidogrel peut être utilisé à la dose de 75mg par jour, ou les anticoagulants avec un objectif d'INR plus élevé (grade C).

## e) Diabète à haut risque vasculaire

Selon les recommandations HAS 2006 [95, 96] :

L'administration de faibles doses d'aspirine (75 mg à 300 mg) est recommandée chez le diabétique à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire (grade B) en association au traitement hypolipémiant [97].

« Les situations de prévention cardiovasculaire secondaire ou de risque cardiovasculaire équivalent à une prévention secondaire sont les suivantes :

- Patient avec antécédents cardiovasculaires:
  - \* De maladie coronaire avérée (angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté)
  - \*De maladie vasculaire avérée (accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie périphérique stade II ou supérieur).
- Patient sans antécédents cardiovasculaires mais à haut risque cardiovasculaire défini par :
  - \*Soit une atteinte rénale, elle-même définie par une albuminurie > 300 mg/24 h ou par un débit de filtration glomérulaire estimé par la formule de Cockcroft-Gault\* < à 60 ml/min
  - \*Soit un diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins deux des facteurs de risque suivants :
    - Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
      - °infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin,
      - °infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin
    - Antécédents familiaux d'AVC constitué avant 45 ans
    - Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans

- Hypertension artérielle permanente traitée ou non
- HDL-cholestérol < 0,40 g/L (1,0 mmol/L) quel que soit le sexe\*\*
- Microalbuminurie (>30 mg/24 heures)
- Age - homme de 50 ans ou plus
  - femme de 60 ans ou plus
- L'équivalent prévention secondaire concerne aussi les patients ayant un risque supérieur à 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans. »

#### f) Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

##### 1. Définition

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est caractérisée par une diminution du calibre des artères à destination des membres inférieurs, ce qui entraîne une perte de charge hémodynamique. Elle peut-être symptomatique (douleur, limitation périmètre de marche, troubles trophiques) ou asymptomatique, et le meilleur témoin est la chute de l'index de pression systolique (IPS). L'IPS est le rapport de la pression systolique à la cheville sur la pression systolique humérale, mesurées à l'aide d'une sonde Doppler. On parle d'AOMI lorsque l'IPS est inférieur à 0.9. À l'inverse, un IPS supérieur à 1,30 est en faveur d'une incompressibilité des artères, et constitue également un marqueur indépendant de risque cardio-vasculaire. Le risque CV est inversement corrélé à la valeur de l'IPS(grade C ) [98].

L'AOMI se présente sous deux formes :

- l'ischémie d'effort, avec ou sans signes cliniques, qui est chronique ;
- l'ischémie permanente, qui peut être chronique ou aiguë.

Dans le premier cas, c'est le risque cardio-vasculaire qui domine largement, alors que dans le second, c'est le risque local qui est pour un temps plus important.

## 2. Epidémiologie

Chez les sujets à risque cardio-vasculaire, la prévalence de l'AOMI asymptomatique est de 10 à 20 % au-delà de 55 ans, et la mortalité cardio-vasculaire associée est importante, de l'ordre de 18 à 30 % de décès à 5 ans. Ce qui incite donc à réaliser un dépistage systématique chez les patients à risque compte tenu des thérapeutiques disponibles [98].

## 3. Indications des agents antiplaquettaires

Dans la prévention de la survenue d'événements cardio-vasculaires chez les patients présentant une AOMI, qu'elle soit symptomatique ou non, la HAS recommande d'instaurer un traitement au long cours par agent antiplaquettaire : l'indication de l'aspirine à faible dose (75 à 160 mg/jour) ou clopidogrel (75 mg/jour). L'aspirine à faible dose est validée dans la prévention secondaire de l'athérosclérose en général, avec un meilleur rapport coût/bénéfice que celui du clopidogrel, mais son efficacité est moins bien documentée que celle du clopidogrel chez les patients ayant une AOMI (grade B) [98].

Lorsque les patients ont bénéficié de la mise en place d'une endoprothèse, un traitement par aspirine (75 à 160 mg/j) et clopidogrel est préconisé dans les suites immédiates de l'intervention (hors AMM), puis une monothérapie (aspirine ou clopidogrel) est poursuivie au long cours [99].

Chez les patients ayant bénéficié d'un pontage sous-inguinal, un traitement antiplaquettaire au long cours est préconisé (prescription hors AMM) du fait du risque cardio-vasculaire élevé, mais aussi en raison de son efficacité



dans la prévention de l'occlusion des pontages (grade A). Les antivitamines K ne donnent pas de résultats supérieurs à l'aspirine dans ce contexte.

L'association antivitamine K (INR cible : 2 à 3) et aspirine à faible dose a montré son efficacité en cas de pontage veineux sous-inguinal à haut risque d'occlusion et d'amputation (matériel veineux de mauvaise qualité, lit d'aval déficient, difficulté technique), mais doit être discutée en raison du risque hémorragique accru, et restreinte à une durée limitée, habituellement inférieure à 1 an (grade B) (prescription hors AMM).

## g) Sténose carotide

### 1. Définition

Les sténoses de la carotide sont caractérisées par une diminution de la lumière des artères carotides, leur origine est principalement athéroscléreuse et leur complication principale est l'infarctus cérébral. On les distingue par leur caractère symptomatique (symptomatologie neurologique récente : AVC, AIT, ischémie rétinienne) ou asymptomatique et également par leur degré de sténose afin de proposer un traitement adapté.

Le risque d'AVC est d'autant plus grand que la sténose est importante, et ce risque est également supérieur si la sténose est symptomatique par rapport à une sténose asymptomatique [100].

### 2. Epidémiologie

Chez les patients de plus de 65 ans, 5 à 10 % présenteraient une sténose carotidienne supérieure à 50% dans la population générale. La prévalence augmente nettement avec l'âge comme pour toutes les pathologies liées à l'athérosclérose. Chez les personnes entre 60 et 70 ans elle serait d'environ 0.5% pour atteindre plus de 10% des patients de plus de 90 ans [101].

Trente à cinquante pour cent des AVC seraient liés à la sténose athérosclérotique des artères cervico-cérébrales [102, 103].

### 3. Indications des agents antiplaquettaires

De nombreuses études récentes ont été réalisées pour comparer les différentes techniques de revascularisation (chirurgie carotidienne, angioplastie avec stent) en fonction du degré de sténose ; certaines ont été réalisées chez des patients avec une sténose athéroscléreuse symptomatique (études comparatives randomisées NASCET et ECST)[104, 105] d'autres chez des patients asymptomatiques (études comparatives randomisées ACAS et ACST) [103, 106].

Cependant, on ne retrouve pas dans la littérature d'étude comparant, chez des patients présentant une sténose carotide asymptomatique, le traitement par agent antiplaquettaire contre un placebo. Malgré cela, plusieurs revues scientifiques reconnues considèrent que le traitement par AAP se justifie chez des patients asymptomatiques avec une sténose carotide évoluée entraînant un retentissement hémodynamique sans préciser le degré de sténose [99, 107].

Les indications validées ne concernent que les patients ayant subi une revascularisation carotidienne. Il est recommandé de prescrire de l'aspirine au long cours après chirurgie carotidienne. En ce qui concerne l'angioplastie carotidienne avec pose de stent, il est recommandé que l'intervention se fasse sous bithérapie antiplaquettaire (classiquement aspirine et clopidogrel) et de continuer ce traitement pendant le mois suivant l'intervention avant de repasser à une monothérapie antiplaquettaire en fonction des facteurs de risque CV [99, 100].

## h) Syndromes myéloprolifératifs

### 1. Définition

Les syndromes myéloprolifératifs regroupent l'ensemble des pathologies caractérisées par : une prolifération clonale, excessive, non contrôlée de cellules souches hématopoïétiques myéloïdes. Ces cellules conservent une capacité de différenciation à l'inverse des cellules en prolifération lors des leucémies aiguës.

Les différents types de syndrome myéloprolifératif sont :

- leucémie myéloïde chronique : prolifération de la lignée granuleuse
- maladie de Vaquez ou polyglobulie primitive : prolifération de l'ensemble des lignées myéloïdes mais surtout de la lignée érythroblastique
- splénomégalie myéloïde
- thrombocytémie essentielle : prolifération des précurseurs mégacaryocytaires

Ces pathologies entraînent une augmentation du risque de thrombose artérielle ou veineuse, liée au ralentissement de la circulation sanguine lui-même causé par l'augmentation du nombre de cellules sanguines myéloïdes. Cependant, des anomalies fonctionnelles peuvent être observées et notamment des plaquettes ce qui peut également majorer le risque hémorragique.

### 2. Epidémiologie

La prévalence de la thrombocytémie essentielle en France est de 1 à 5 cas pour 10000, elle est la même pour la splénomégalie myéloïde ainsi que pour la

polyglobulie primitive. La prévalence de la leucémie myéloïde chronique est de 1 à 9 pour 100000 [108].

### 3. Indications des agents antiplaquettaires

Pour la thrombocytémie essentielle, l'utilisation de l'aspirine n'a été évaluée que dans des études rétrospectives, elle serait bénéfique pour les patients en prévention des microthromboses, ainsi qu'en prévention secondaire des thromboses majeures avec une majoration du risque hémorragique qui resterait acceptable dans ce contexte [109]. il est cependant indispensable de réévaluer régulièrement ce traitement compte tenu de l'évolutivité de cette pathologie ainsi que du risque hémorragique [6].

Il n'existe qu'un essai comparant en double aveugle l'aspirine versus placebo chez des patients atteints de polyglobulie : l'aspirine diminuerait de manière statistiquement significative l'incidence des thromboses mineures ou graves (6.7% versus 15.5%) [109].

Le clopidogrel n'a pas été étudié dans cette indication.

#### i) Pathologie vasculaire placentaire

##### 1. Définition

La PVP regroupe certaines pathologies obstétricales liées à une anomalie de vascularisation du placenta, responsable d'une ischémie placentaire : la pré-éclampsie (PE), l'éclampsie, l'hématome rétroplacentaire (HRP), une part importante des morts foetales in utero (MFIU) et des retards de croissance intra - utérins (RCIU).

##### 2. Epidémiologie

La prévalence de ces pathologies est environ de 3 % pour la PE, 5 pour 10 000 pour l'éclampsie, 5 à 15 ‰ pour l'HRP, 3 à 10 % pour le RCIU et de 5‰ à 3 % pour la MFIU en fonction du terme considéré [110, 111].

### 3. Indications des agents antiplaquettaires

Les traitements instaurés ont donc pour but de diminuer le risque de thrombose ainsi que de certaines complications de la grossesse notamment le RCIU, les pertes foetales ou les pré-eclampsies [6, 112]. L'aspirine est utilisée en cas d'antécédent de PVP mais n'a pas d'AMM dans ce contexte. Le traitement par aspirine a montré un bénéfice significatif en prévention de la récurrence de PE sévère, de morts foetales et néonatales, de RCIU dans plusieurs études (grade B). Lorsque le risque d'avortement à répétition ou de PE est jugé très important, une association aspirine et HBPM peut être proposée, ce qui augmenterait le nombre de naissances vivantes d'après une étude randomisée (grade B) [110].

Les posologies de l'aspirine efficaces pour prévenir la PVP varient de 100 à 160 mg par jour. Le traitement par aspirine doit être précoce.

Pour l'aspirine, le risque tératogène paraît globalement faible. Un risque accru (x 2) de survenue de laparochisis a cependant été évoqué. Il n'a pas été observé de complications hémorragiques maternelles ou foetales lors de son utilisation pendant plusieurs mois à faibles doses aucune complication maternelle hémorragique n'est signalée chez les femmes traitées par l'aspirine.

Un traitement préventif par aspirine à faible dose (100 à 160 mg par jour) prescrit entre 12 et 35 SA est recommandé chez les patientes ayant un antécédent de PVP.

Les données actuelles ne permettent pas de recommander un traitement préventif de la PVP en présence d'un facteur biologique mineur de thrombophilie sans antécédent de PVP [110].

## j) Syndrome des anticorps anti phospholipides

### 1. Définition

Le syndrome des anticorps antiphospholipides correspond à l'association de plusieurs critères cliniques et biologiques. Pour poser ce diagnostic, il est nécessaire qu'il y ait au moins un des critères cliniques et au moins un des critères biologiques suivants (la classification ne doit pas être utilisée si un intervalle inférieur à 12 semaines ou supérieur à cinq ans sépare un dosage positif d'anticorps antiphospholipides et une manifestation clinique) [84, 113] :

- Critères cliniques

\* Thrombose vasculaire : un ou plusieurs épisodes cliniques de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux, quel que soit le tissu ou l'organe. Les thromboses doivent être confirmées par des critères objectifs validés. Pour les confirmations anatomopathologiques, les thromboses ne doivent pas être associées à une inflammation significative de la paroi artérielle.

\* Morbidité durant la grossesse :

une ou plusieurs morts inexplicables d'un fœtus morphologiquement normal à partir de la 10<sup>e</sup> semaine de gestation ; la normalité de la morphologie fœtale doit être documentée par une échographie ou par un examen direct du fœtus,

une ou plusieurs naissances prématurées d'un enfant morphologiquement normal avant la 34<sup>e</sup> semaine de gestation à cause de : une éclampsie ou une pré-éclampsie sévère définie selon les définitions standards, ou une insuffisance placentaire,

au moins 3 avortements spontanés consécutifs non expliqués avant la dixième semaine de gestation, sans anomalies chromosomiques des parents ou sans anomalies hormonale ou anatomique de la mère.

- Critères biologiques

- \* Présence d'anticoagulant lupique dans le plasma à au moins deux reprises à 12 semaines d'intervalle.

- \* Présence d'anticorps anticardiolipine de type IgG et/ou IgM dans le sérum ou dans le plasma, à des titrations moyennes ou élevées (supérieures à 40 GPL ou MPL, ou supérieures au 99<sup>ème</sup> percentile), à au moins deux reprises à au moins 12 semaines d'intervalle, en utilisant un test ELISA standardisé.

- \* Présence d'anticorps antiglycoprotéine b2 de type IgG et/ou IgM dans le sérum ou dans le plasma (titration > 9<sup>ème</sup> percentile), à au moins deux reprises à au moins 12 semaines d'intervalle, en utilisant un test ELISA standardisé.

Le SAPL peut être isolé (SAPL dit primaire) ou associé à un LED ou à une autre pathologie auto-immune (SAPL dit secondaire) [6].

## 2. Epidémiologie

La fréquence du syndrome des anticorps antiphospholipides n'est pas réellement connue mais reste faible, il pourrait affecter 0.5% de la population surtout chez les femmes d'âge fertile [114, 115].

Les anticorps anti phospholipides peuvent être détectés dans 5% de la population générale mais ne suffisent pas à signer le syndrome s'ils ne sont pas associés à des signes cliniques comme nous l'avons vu dans plus haut.

## 3. Indications des agents antiplaquettaires

Le traitement préventif, chez les patients n'ayant jamais fait d'accident thrombotique ou obstétrical, fait appel à l'aspirine à faible dose, même si le niveau de preuve reste faible[116]. Les thromboses doivent par contre être

traitées par les anticoagulants oraux en l'absence de contre-indications (grossesse, allaitement, insuffisance hépatique ou rénale sévère,...) [117].

En prévention secondaire des complications de la grossesse plusieurs études recommandent l'utilisation de faibles doses d'aspirine associées à l'héparine avec un traitement entrepris tôt dans la grossesse [110, 118]. Cependant le niveau de preuve de ces études reste faible compte tenu notamment de leur faible effectif.

En cas d'infarctus cérébral ou d'AIT s'inscrivant dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides un traitement par anticoagulant oral avec une cible d'INR entre 2 et 3 est recommandé (grade B) [84].

En cas de détection sur un dosage d'anticorps antiphospholipides associé à un AIT ou un infarctus cérébral, il n'existe pas de bénéfice d'un traitement anticoagulant par rapport à un traitement par aspirine (grade B) ; il est donc recommandé de traiter les patients par agents antiplaquettaires [84].

Les indications des traitements inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire sont donc nombreuses et en constante évolution. De multiples études sont disponibles en prévention secondaire des pathologies cardiovasculaires. De nouvelles molécules sont actuellement en cours d'évaluation et certaines pourraient avoir une action réversible qui faciliterait l'utilisation de ces thérapeutiques notamment lorsqu'une intervention chirurgicale doit être réalisée.

Etablir une synthèse de données validées sur l'usage des AAP n'est pas simple, d'autant qu'elles sont en constante réévaluation : un certain nombre de ces données validées conduisent à des prescriptions hors AMM, ce qui ne facilite pas la tâche du prescripteur. Il est souhaitable pour réaliser un audit des pratiques de choisir quelques points de pratique solidement validés et



recommandés par les autorités sanitaires pour que ces bases ne prêtent pas à discussion.

Nous avons donc choisi comme critères d'audit les indications validées suivantes :

- **Insuffisance coronaire (IC)**
  - Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (*indication d'une bithérapie antiplaquettaire pendant 9 à 12 mois*)
  - Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (*indication d'une bithérapie, durée fonction du type de revascularisation envisagée*)
  - post-syndrome coronaire aigu, maladie coronaire chronique stable, suite de pontage, suite d'angioplastie coronaire
  - Angioplastie avec pose de stent (*indication d'une bithérapie anti plaquettaire : aspirine et clopidogrel ; durée déterminée par le cardiologue*)
- **Accident vasculaire cérébral ischémique (AVC)**
  - AVC à la phase aiguë sauf si cardiopathie emboligène
  - Suite d'AVC ischémique en l'absence de cardiopathie emboligène
- **Fibrillation auriculaire atriale (FA)**
  - Fibrillation auriculaire isolée, non valvulaire, chez des patients âgés de moins de 75 ans sans facteurs de risque associés
- **Prothèse valvulaire (PV)**
  - Prothèse valvulaire mécanique avec risque embolique élevé (antécédent d'embolie, prothèse mitrale, coronaropathie associée) (*en association avec un traitement AVK*)
  - Prothèse biologique sans risque thrombotique élevé après les trois premiers mois de traitement par AVK recommandés
- **Diabète à haut risque vasculaire (D)**
  - Diabète avec atteinte rénale (albuminurie > 300 mg/24h ou clairance de la créatinine < 60 ml/min), ou diabétique de plus de 10 ans avec deux facteurs de risque cardiovasculaire associés
- **Artériopathie des membres inférieurs (AOMI)**
  - Symptomatique
  - Asymptomatique (index de pression systolique < 0,90)
  - Suite d'angioplastie avec pose de stent (*indication d'une bithérapie antiplaquettaire : aspirine et clopidogrel pendant les premières semaines*)
- **Sténose carotide (SC)**
  - Suite de chirurgie carotide
  - Suite d'angioplastie carotide avec pose de stent (*indication d'une bithérapie antiplaquettaire : aspirine et clopidogrel pendant 1 mois*)

- Syndrome myéloprolifératif (thrombocytémie essentielle, polyglobulie) (SM) selon indication du spécialiste en hématologie
- Pathologie vasculaire placentaire (PVP) selon indication du spécialiste en grossesses pathologiques
- Syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) selon indication du spécialiste en médecine interne et/ou vasculaire

### **III. MATERIEL ET METHODES**

L'objectif de cet audit est donc dans un premier temps, de proposer aux médecins généralistes d'évaluer leur pratique vis-à-vis de la prescription des agents antiplaquettaires et de leur concordance par rapport aux recommandations actuelles. Puis dans un second temps après analyse des résultats, de leur proposer des pistes d'amélioration de leur pratique sur ce thème. Nous allons essayer également, grâce à ce travail, de mettre en évidence les situations pour lesquelles les médecins peuvent rencontrer des difficultés dans le bon usage de ces thérapeutiques.

#### **A. LES MODALITES DE REALISATION DE L'AUDIT**

L'audit médical est envoyé à tous les médecins généralistes de la Lorraine qui sont au nombre de 2290. Il est constitué de plusieurs éléments :

- une lettre d'invitation à participer à ce recueil de données (annexe 1),
- une grille d'audit (annexe 2) permettant le recueil des données,
- un rappel sur les indications actuellement validées des inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire (annexe 3),
- un argumentaire justifiant l'intérêt de la réalisation de ce travail.

#### **B. LES CRITERES D'INCLUSION**

Les médecins généralistes souhaitant participer à cet audit ont été invités à inclure les vingt premiers patients vus en consultation traités par agents antiplaquettaires depuis au moins un mois et chez lesquels ils avaient réalisé au moins une fois cette prescription. Cela ne concernait donc que les patients suivis régulièrement par le médecin et pour lesquels il avait participé à l'indication de l'initiation ou du renouvellement de ce traitement.

Le médecin devait inclure les patients au fur et à mesure de ses consultations et pouvait renvoyer la grille même si elle n'était pas entièrement complétée.

Il s'agissait donc d'un recueil prospectif.

### **C. LA QUESTION : LES INDICATIONS DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES SONT-ELLES RESPECTEES ?**

La prescription d'agents antiplaquettaires est très fréquente en médecine générale. Ces traitements ne sont pas dénués d'effets indésirables qui peuvent être potentiellement graves. Nous avons donc voulu permettre aux médecins généralistes de s'auto-évaluer sur ce thème.

### **D. LA GRILLE D'AUDIT**

La grille de cet audit comporte les critères et les modalités d'inclusion que nous avons détaillés plus haut, ainsi qu'un encadré rappelant les indications des agents antiplaquettaires avec le code correspondant afin de faciliter le remplissage de la grille et sa lisibilité (annexe 2).

Elle est composée de six critères différents que les médecins généralistes participants devaient remplir et que nous allons détailler.

#### **1) L'âge du patient**

La connaissance de l'âge des patients est importante lors de la prescription d'un traitement inhibiteur du fonctionnement plaquettaire car il s'agit d'un facteur de risque majeur d'athérombose d'un part et qu'il est également un paramètre indispensable de prise en charge chez les patients traités pour fibrillation auriculaire d'autre part.

## 2) Le ou les codes correspondants à l'indication du traitement

Les indications des traitements par agents antiplaquettaires sont multiples et évoluent encore beaucoup à l'heure actuelle.

Les coder selon le groupe d'indications simplifie l'exploitation de cet audit.

## 3) Les autres situations

Ce critère permet de connaître les situations ne correspondant pas aux indications « majeures » validées pour lesquelles les traitements inhibiteurs des fonctions plaquettaires sont prescrits afin de pouvoir analyser les raisons de ces prescriptions dans le but d'améliorer nos pratiques.

## 4) La durée de traitement du patient

Les traitements inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire ayant des effets indésirables potentiellement graves, il est important de réévaluer régulièrement la balance bénéfique/risque de ces traitements. C'est notamment le cas avec les bithérapies antiplaquettaires qui sont de plus en plus fréquentes mais dont l'indication comprend généralement un critère de durée (par exemple après la pose d'un stent).

## 5) La ou les molécules utilisées ainsi que leurs posologies

De nombreuses molécules inhibant le fonctionnement plaquettaire sont disponibles en France. Comme nous l'avons vu plus haut, certaines sont utilisées depuis des décennies et ont été largement évaluées, c'est le cas de l'aspirine qui est disponible en France à des posologies différentes. Le risque d'effets

indésirables étant dose-dépendant, nous avons voulu vérifier si les prescriptions étaient conformes aux recommandations.

De plus, les différentes molécules disponibles en France n'ont pas exactement les mêmes indications, et la bithérapie antiplaquettaire n'a été évaluée que sur des durées limitées.

#### 6) Les commentaires ou difficultés rencontrés

La prescription d'un traitement étant toujours une évaluation de la balance bénéfique/risque de cette thérapeutique en fonction des caractéristiques individuelles du patient, ce critère permet donc aux médecins de pouvoir apporter des précisions sur cette prescription, ou bien de faire des commentaires notamment si des difficultés ont été rencontrées lors de la réalisation de cet audit.

### **E. LES OBJECTIFS CHOISIS**

Avant la réception des résultats de chaque audit, des objectifs sont fixés lors des réunions du GLAM, correspondant au niveau de qualité souhaitable et réalisable sur le point de pratique étudié. Si les objectifs sont atteints dès le premier tour, il n'y a pas lieu de réaliser de deuxième tour car la pratique médicale est conforme à la bonne pratique.

Pour cet audit en particulier, un seul objectif a été fixé. Il concerne les indications du traitement par inhibiteur du fonctionnement plaquettaire. Le GLAM a choisi comme objectif 95% des patients devaient être traités en accord avec les recommandations actuelles. Ce pourcentage a été retenu compte tenu du nombre important d'indications validées et de patients sous traitement. Le GLAM a également pris en compte la gravité des effets indésirables de ces thérapeutiques.

En ce qui concerne les autres critères, il n'y a pas d'études confirmant la supériorité d'une molécule par rapport à une autre, et la durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire est différente en fonction des sociétés savantes et fait encore l'objet de plusieurs études.

## **IV. RESULTATS**

### **A. LA DUREE DU RECUEIL**

Le recueil des informations s'est effectué à partir du mois d'octobre 2010 et s'est arrêté au mois de mars 2011.

### **B. LES MEDECINS PARTICIPANTS**

En mars 2011, le GLAM avait reçu 43 grilles sur les 2290 grilles envoyées à tous les médecins généralistes de la Lorraine. Toutes les grilles ont pu être exploitées. Le taux de participation était donc de 1,88%.

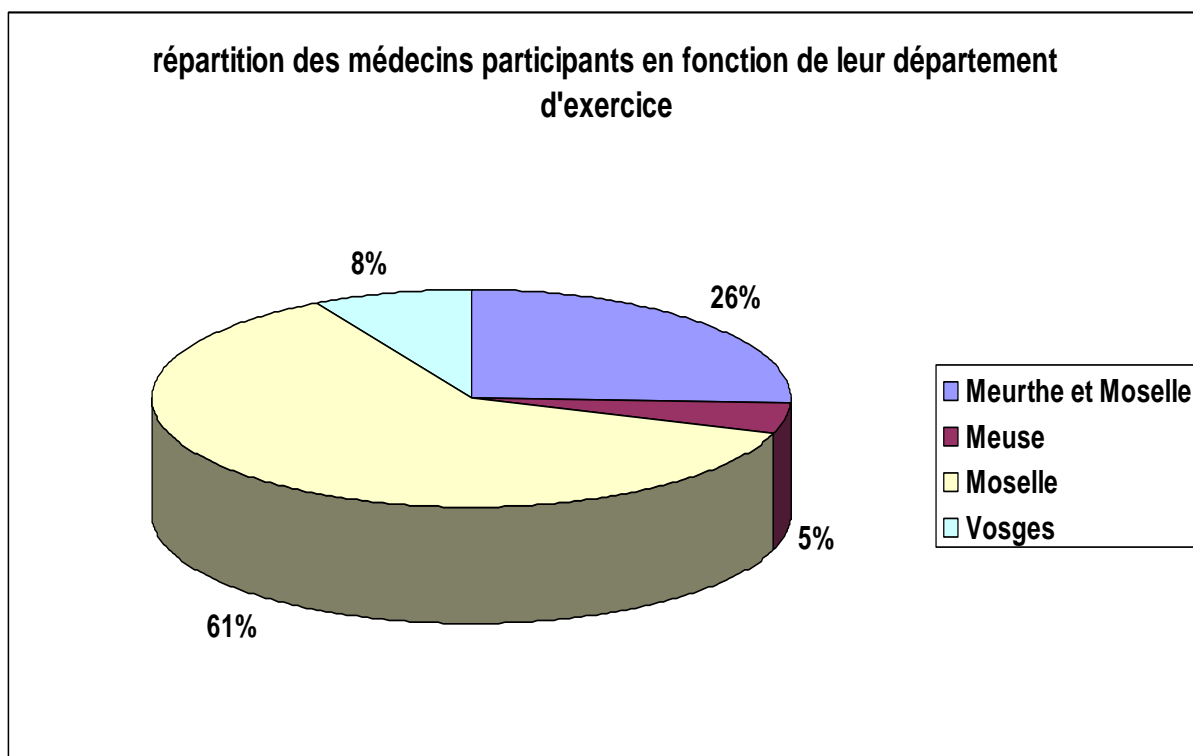
Nous avons reçu :

- 26 grilles provenant de médecins généralistes exerçant en Moselle pour 990 grilles envoyées, ce qui correspond à un taux de participation de 2,63%,

- 11 grilles provenant de médecins généralistes exerçant en Meurthe et Moselle pour 771 grilles envoyées, ce qui correspond à un taux de participation de 1,43%,

- 4 grilles provenant de médecins généralistes exerçant dans les Vosges pour 356 grilles envoyées, ce qui correspond à un taux de participation de 1,12%,

- 2 grilles provenant de médecins généralistes exerçant en Meuse pour 173 grilles envoyées, ce qui correspond à un taux de participation de 1,16%.



### **C. LE NOMBRE DE PATIENTS INCLUS**

Au maximum vingt patients pouvaient être inclus pour chaque médecin généraliste décidant de réaliser cet audit. Sur les 43 grilles reçues, 5 n'étaient pas complètes : une comportait 9 patients inclus, une comportait 16 patients inclus, deux comportaient 18 patients inclus et les deux autres comportaient 19 patients inclus.

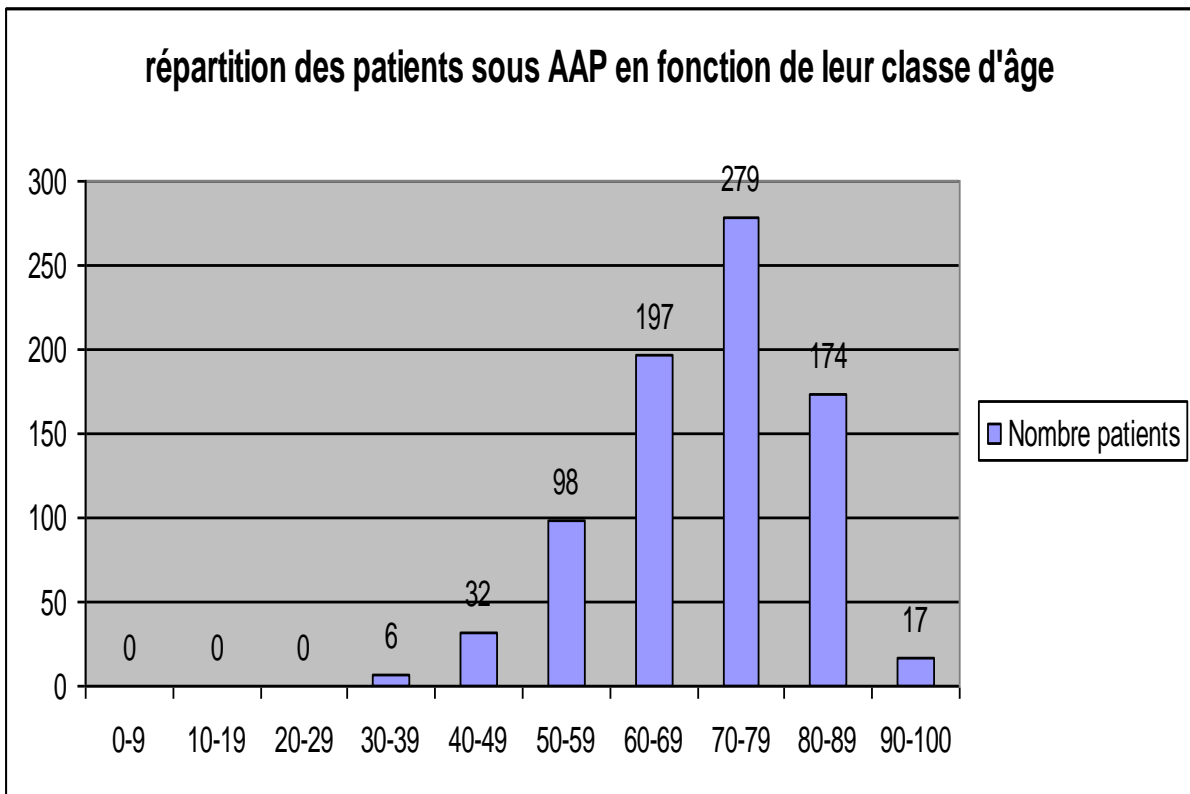
Au total, 838 patients ont été inclus et 88% des médecins ont inclus le nombre maximum de patients par grille.

### **D. LES RESULTATS PAR CRITERES**

#### 1) Age

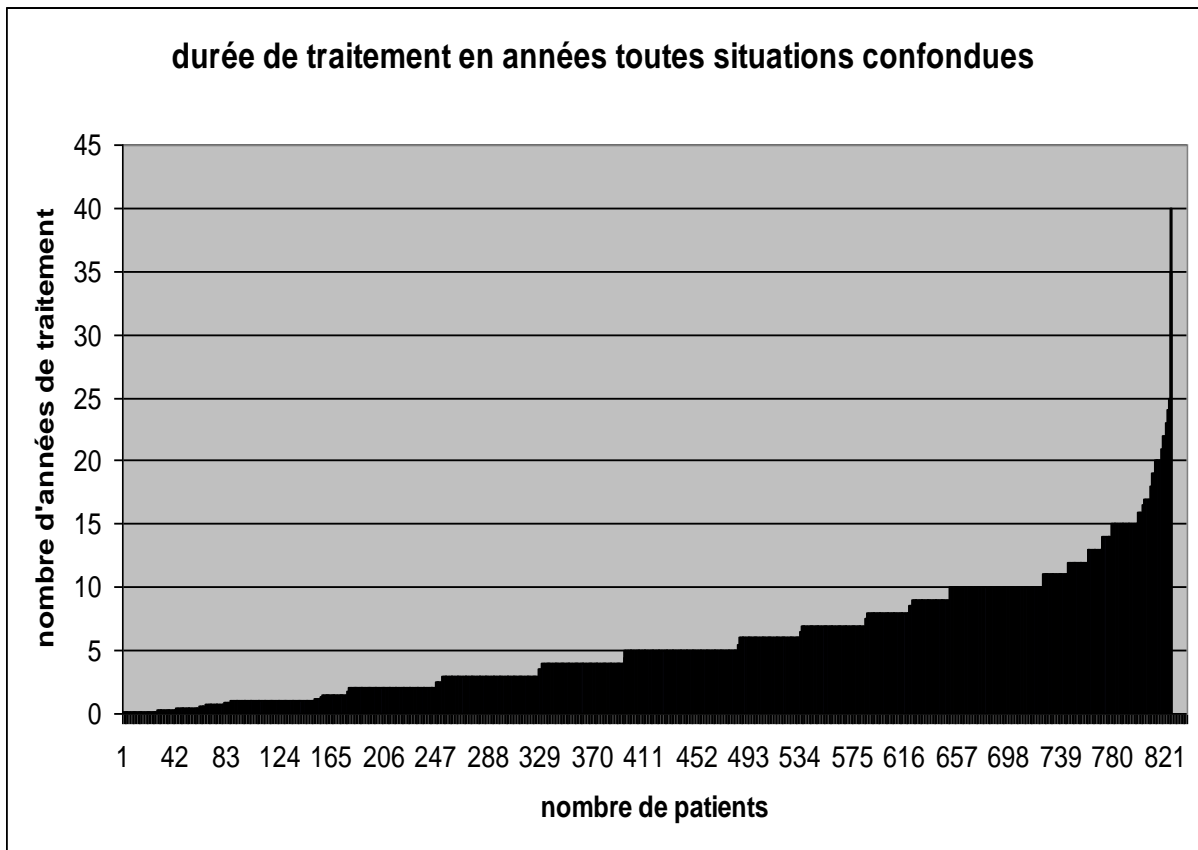
Les patients traités par inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire inclus dans cet audit avaient pour moyenne d'âge 70.5 ans, avec des extrêmes allant de 31 ans à 100 ans. La décennie la plus représentée est celle allant de 70 à 79 ans (33.7% des patients inclus dans cet audit).





## 2) Durée de traitement pour les patients inclus dans cet audit toutes situations confondues

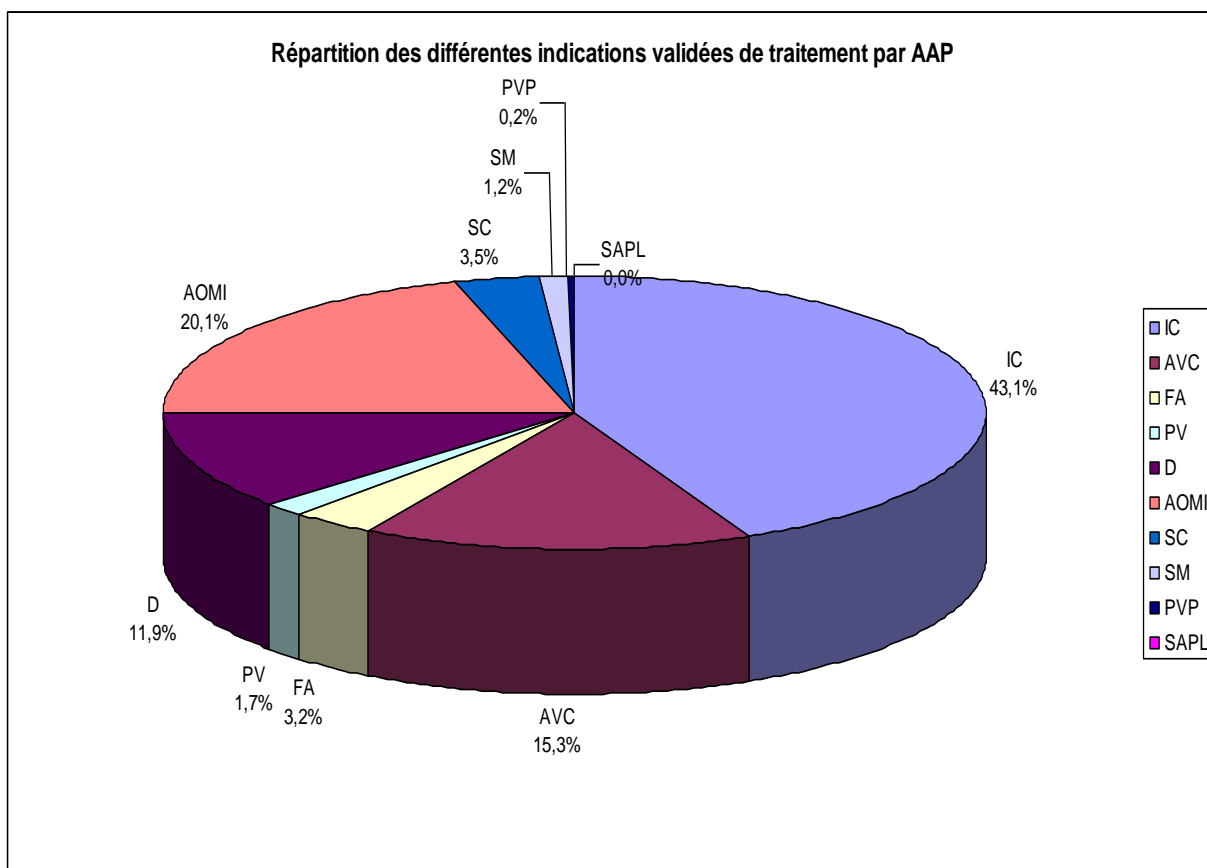
Le graphique ci-dessous représente la répartition des patients inclus dans cet audit en fonction de leur durée de traitement. Dans ce recueil de données la durée de traitement la plus longue retrouvée est d'environ quarante ans pour un patient âgé actuellement de 68 ans traité pour dans le cadre d'une insuffisance coronarienne.



### 3) Indications conformes au référentiel choisi

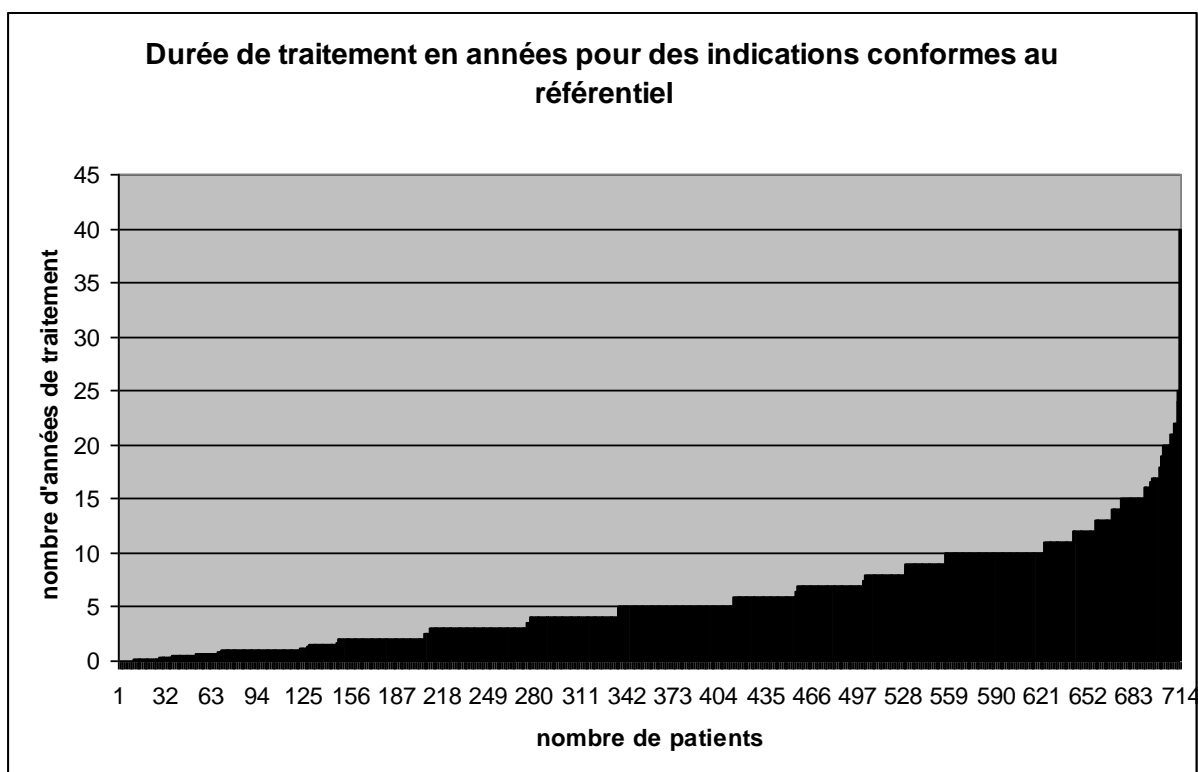
Les différentes indications ainsi que leur fréquence en pourcentage sont représentées dans le tableau ci-dessous. Dans ce recueil de données, l'insuffisance coronaire est l'indication la plus fréquente de mise sous inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire (43,1%), ensuite il s'agit de l'AOMI (20,1%) et des autres situations que nous allons détailler dans le chapitre suivant.

<b>Indications</b>	<b>Nombre patients traités</b>	<b>%</b>
Insuffisance coronaire	<b>287</b>	<b>43.1%</b>
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	<b>102</b>	<b>15.3%</b>
Fibrillation auriculaire chez des patients de moins de 75 ans sans facteur de risque	21	3.2%
Prothèse valvulaire	11	1.7%
Diabète à haut risque vasculaire	<b>79</b>	<b>11.9%</b>
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	<b>134</b>	<b>20.1%</b>
Sténose carotide après chirurgie	23	3.5%
Syndrome myéloprolifératif	8	1.2%
Pathologie vasculaire placentaire	1	0.2%
Syndrome des anticorps antiphospholipides	0	0,0%
<b>Total</b>	<b>666</b>	<b>100,0%</b>



#### 4) Durée de traitement pour les situations conformes au référentiel choisi

Le graphique ci-dessous représente la répartition des patients inclus dans cet audit pour des situations validées en fonction de leur durée de traitement.



### 5) Autres situations

Les autres situations correspondent aux situations non conformes au référentiel établi et sont très hétérogènes. Nous les avons regroupées en différentes catégories :

- extrapolation des recommandations actuelles (30%)
- recommandations favorables aux anticoagulants oraux (26%)
- études disponibles insuffisantes (7%)
- études disponibles non favorables au traitement par AAP (28%)
- indication non renseignée dans le dossier (9%).

Le tableau ci-dessous regroupe les différentes situations rencontrées lors de ce recueil de données.

<b>AUTRES SITUATIONS</b>		<b>NOMBRE DE PATIENTS</b>
extrapolation des recommandations actuelles.	sténose des artères carotides	33
recommandations favorables aux anticoagulants oraux	fibrillation atriale chez des patients de plus de 75 ans avec facteurs de risque thrombotique	28
études disponibles insuffisantes	oblitération veine centrale rétiné	5
	dissection et anévrisme des artères rénales	2
	sténose d'une artère rénale	1
études disponibles non favorables au traitement par AAP	prévention primaire chez des patients présentant un ou deux FRCV	14
	extrasystoles supraventriculaires	4
	troubles de la conduction	3
	pathologie valvulaire aortique	1
	neuropathie optique ischémique	1
	cardiopathie dilatée suite à une maladie de Lyme	1
	prévention thromboembolique veineuse	4
	anévrisme du septum interventriculaire	2
indications non retrouvées dans le dossier		10

La sténose carotide est la situation la plus représentée (30%) dans ce recueil de données : la prescription d'un agent antiplaquettaire dans cette situation correspond à une extrapolation des recommandations actuelles concernant l'AOMI. La fibrillation atriale chez des patients âgés de plus de 75

ans représente 26% des situations non conformes au référentiel : les recommandations actuelles sont en faveur d'un traitement par anticoagulants oraux.

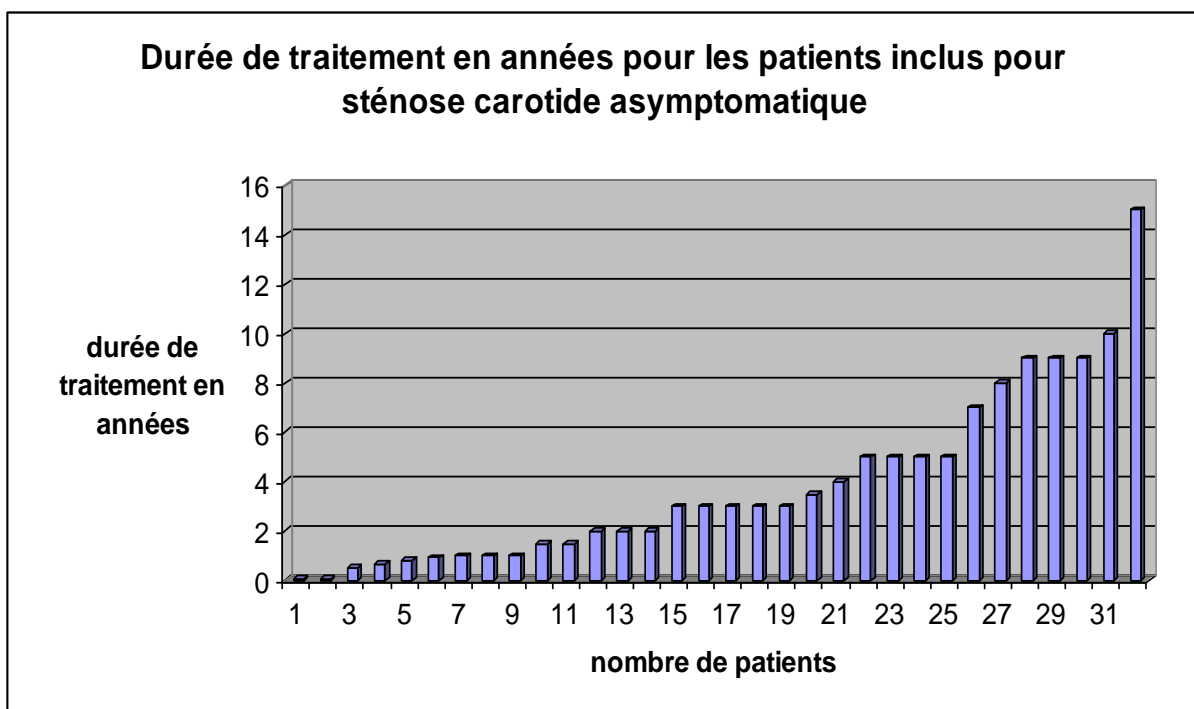
Dans cet audit les situations où les indications initiales d'instauration d'un traitement antiplaquettaire ne sont pas retrouvées dans le dossier au moment de l'inclusion du patient représentent 9% des situations non validées.

6) Durée de traitement pour les situations non conformes au référentiel choisi

a) durée de traitement pour les sténoses carotides

Lors de ce recueil de données, les patients traités par agents antiplaquetitaires pour une sténose carotide asymptomatique ont des durées de traitement allant de quelques mois à quinze ans. Les deux tiers des patients inclus sont traités depuis moins de quatre ans.

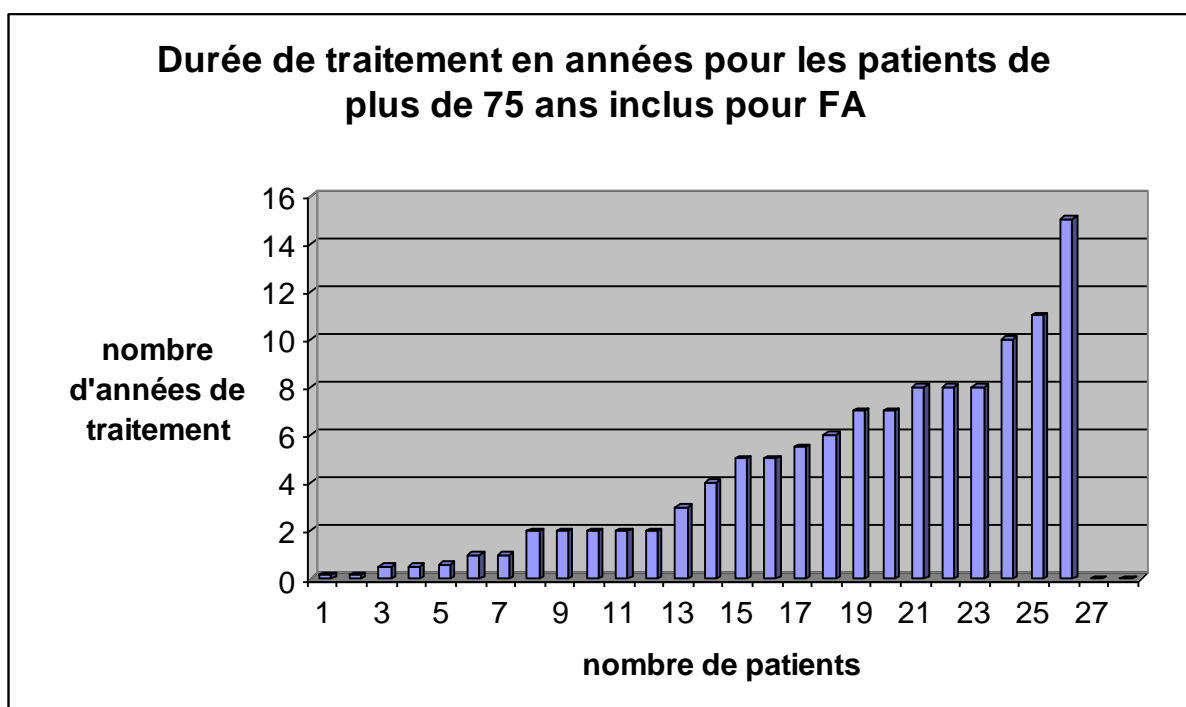
Le graphique ci-dessous représente la répartition des patients inclus pour sténose carotide en fonction de leur durée de traitement.



- b) durée de traitement pour les situations où les recommandations sont favorables à un traitement par anticoagulant oral

Les patients de plus de 75 ans inclus pour FA ont des durées de traitement allant de quelques mois à quinze ans. La moitié d'entre eux est traitée depuis moins de 4 ans.

Le graphique ci-dessous représente la répartition des patients de plus de 75 ans inclus pour FA en fonction de leur durée de traitement.



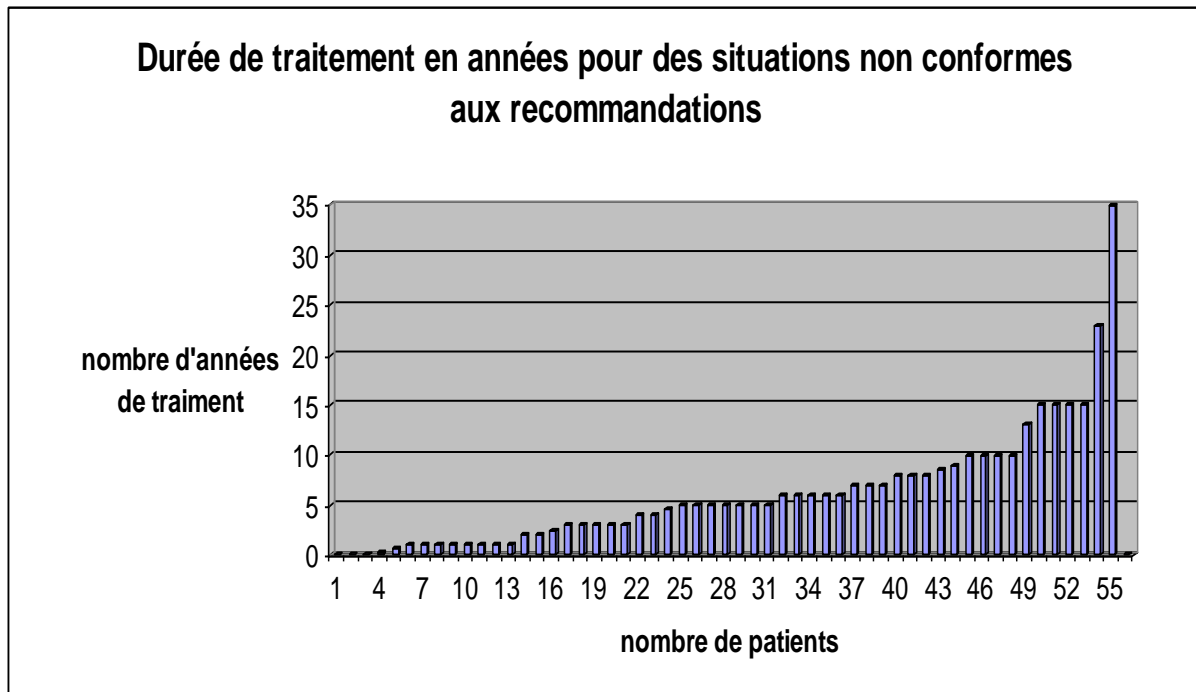
- c) durée de traitement pour les situations où les agents antiplaquettaires ne sont pas recommandés à l'heure actuelle ou pour lesquelles elle n'a pas été retrouvée dans le dossier

La durée de traitement des patients inclus dans cet audit pour des situations non conformes aux recommandations actuelles varie de quelques mois à trente cinq ans de traitement. Les deux tiers sont traités depuis cinq ans ou plus



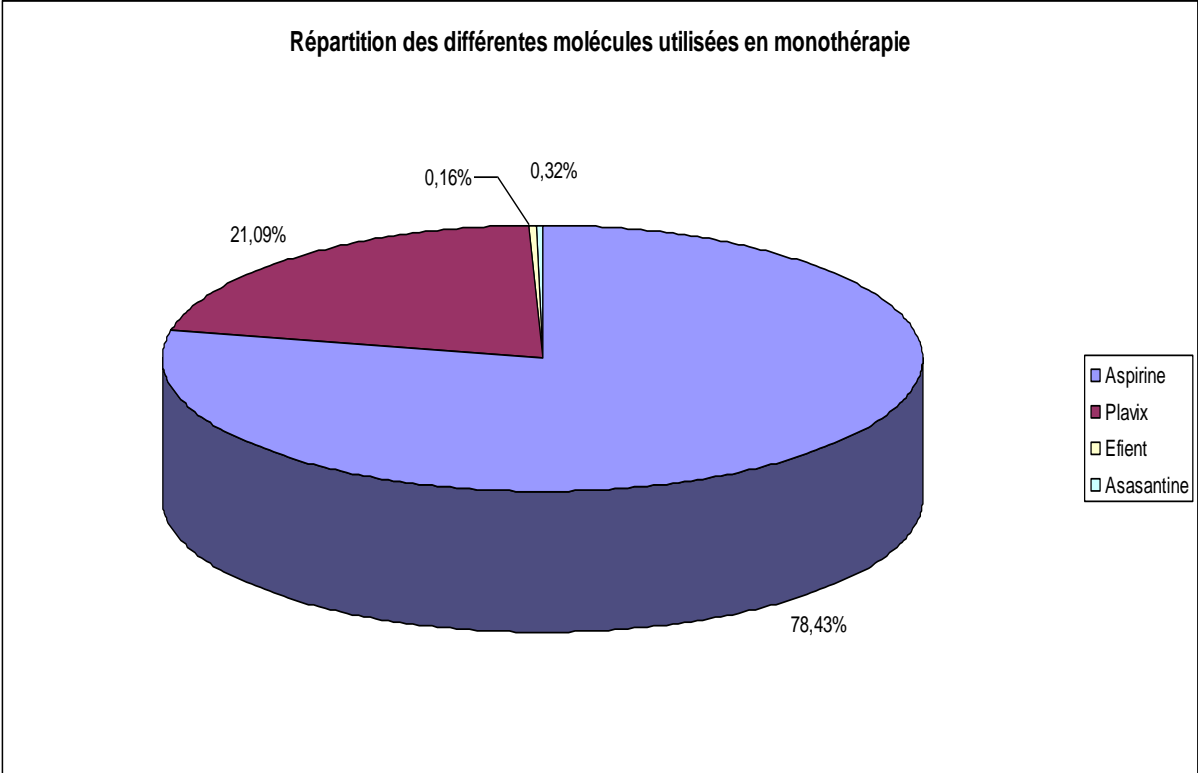
alors que dans les situations conformes au référentiel choisi ce chiffre correspond à environ la moitié des patients. Les instaurations récentes de traitement semblent concorder plus précisément à notre référentiel.

Le graphique ci-dessous représente la répartition des patients inclus pour des situations non conformes aux recommandations en fonction de leur durée de traitement.

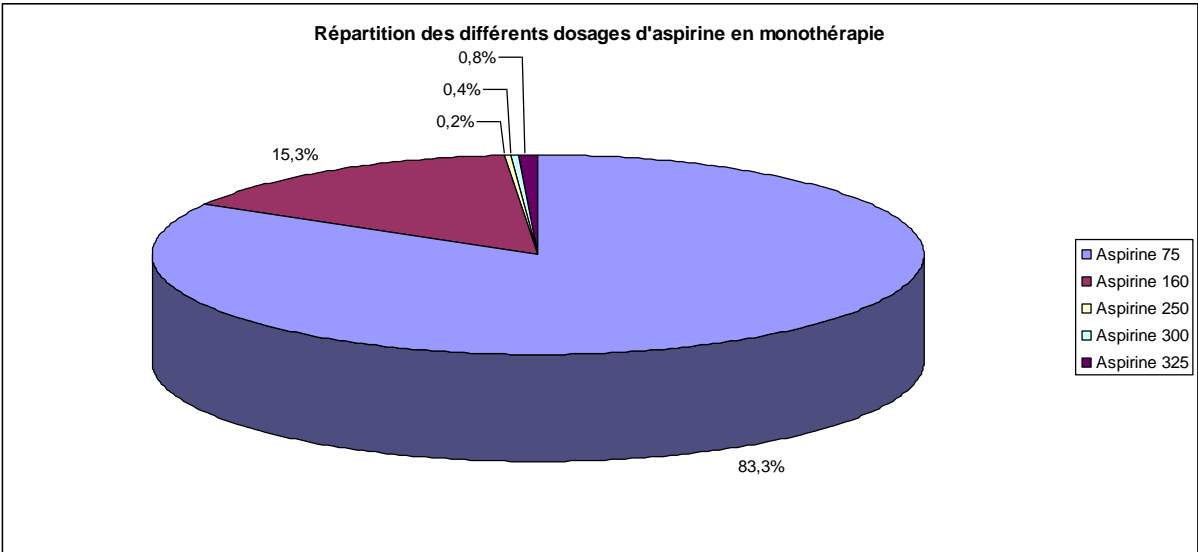


### 7) molécules utilisées en monothérapie

L'aspirine reste la molécule la plus utilisée avec 78.4% des prescriptions en monothérapie quel que soit le dosage utilisé, suivie par le clopidogrel avec 21,1% des prescriptions. Le reste des molécules ne représente que 0.5% des prescriptions.

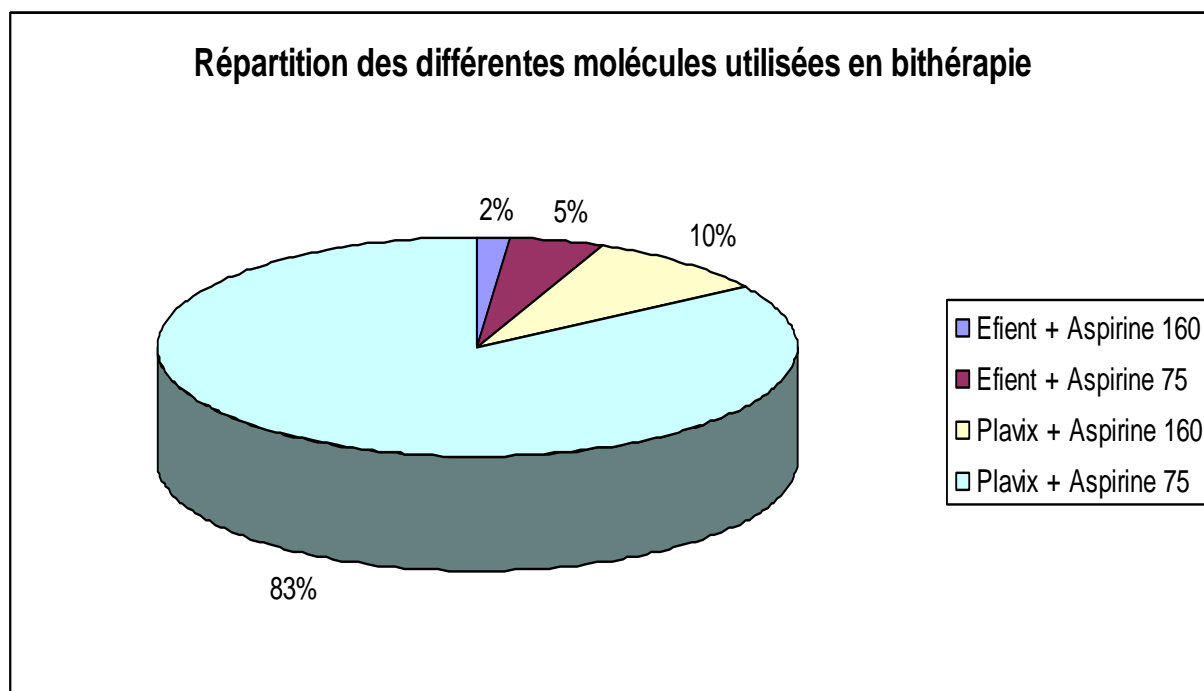


Dans ce recueil de données l'aspirine est prescrite à des dosages différents et le plus faible dosage (75 mg) reste le plus représenté (83,3% des prescriptions d'aspirine).



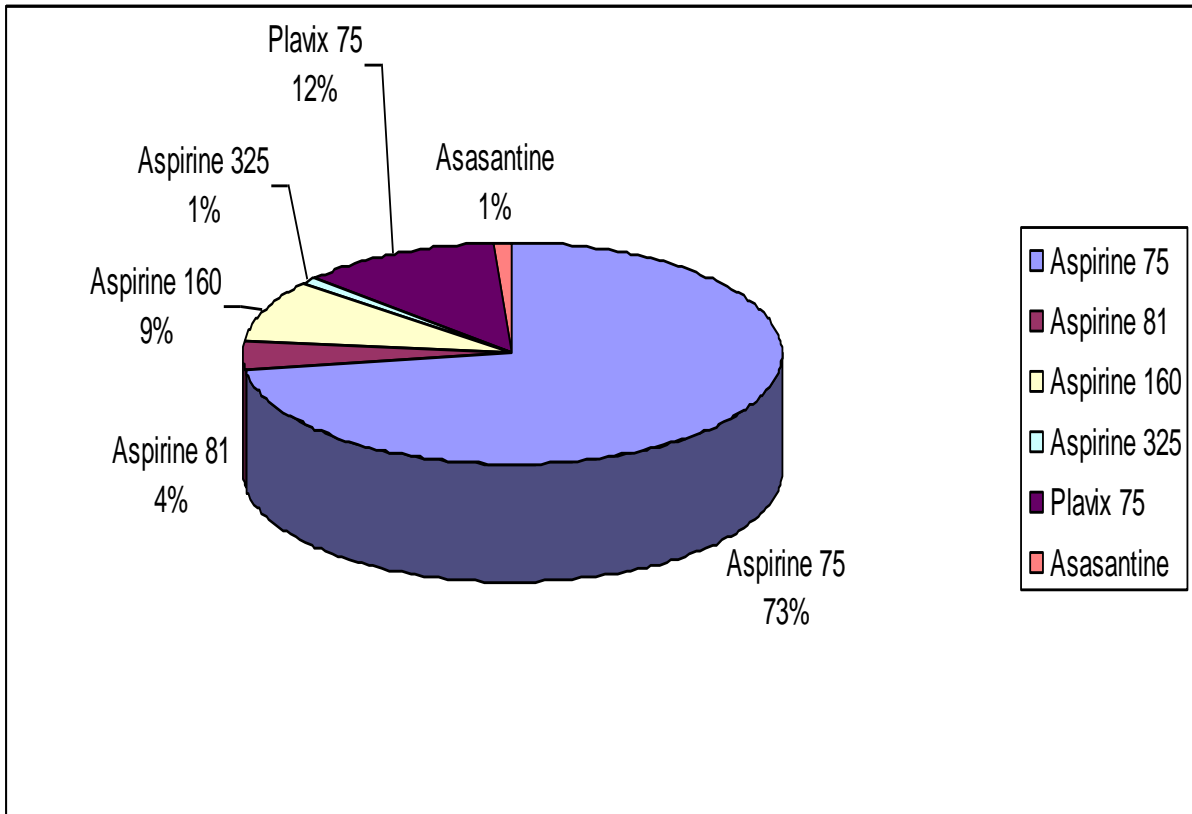
## 8) molécules utilisées en bithérapie

La majorité des patients traités par bithérapie antiplaquettaire bénéficie d'un traitement par aspirine 75 mg et clopidogrel 75 mg (83%).



## 9) molécules utilisées dans les situations non conformes au référentiel choisi

Lors du recueil de données de cet audit, les patients inclus pour une situation actuellement non validée sont toujours traités par une monothérapie. Le graphique ci-dessous représente la répartition des différentes molécules utilisées en fonction de leur pourcentage de prescription au cours de cet audit.

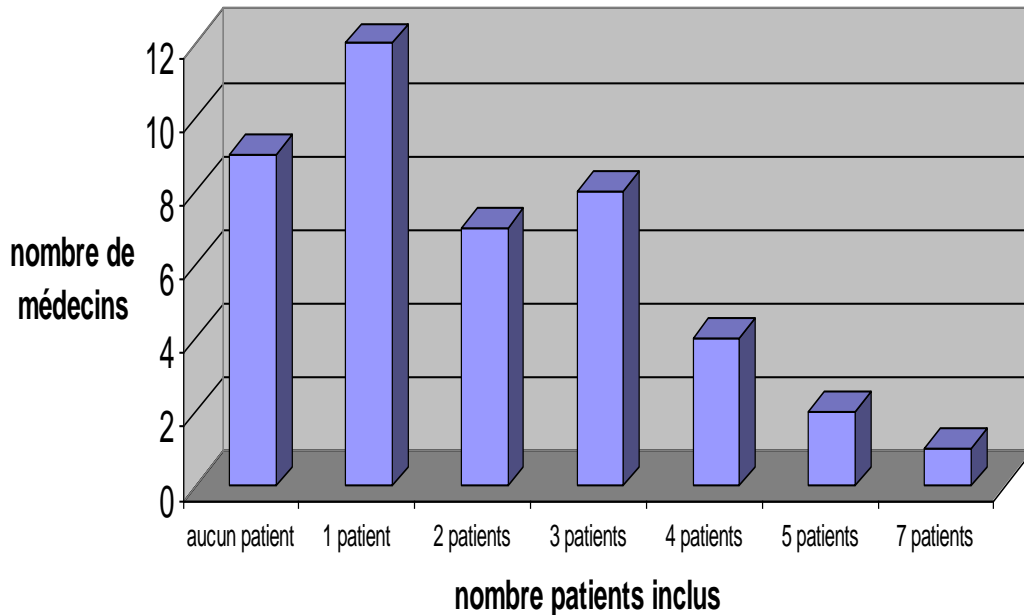


## E. LES RESULTATS PAR MEDECINS

- 1) Répartition des médecins en fonction de leur nombre de patients inclus pour des situations non conformes au référentiel choisi

Le graphique suivant nous montre que 34 médecins participants sur 43 ont inclus entre 1 et 8 patients pour des situations actuellement non validées.

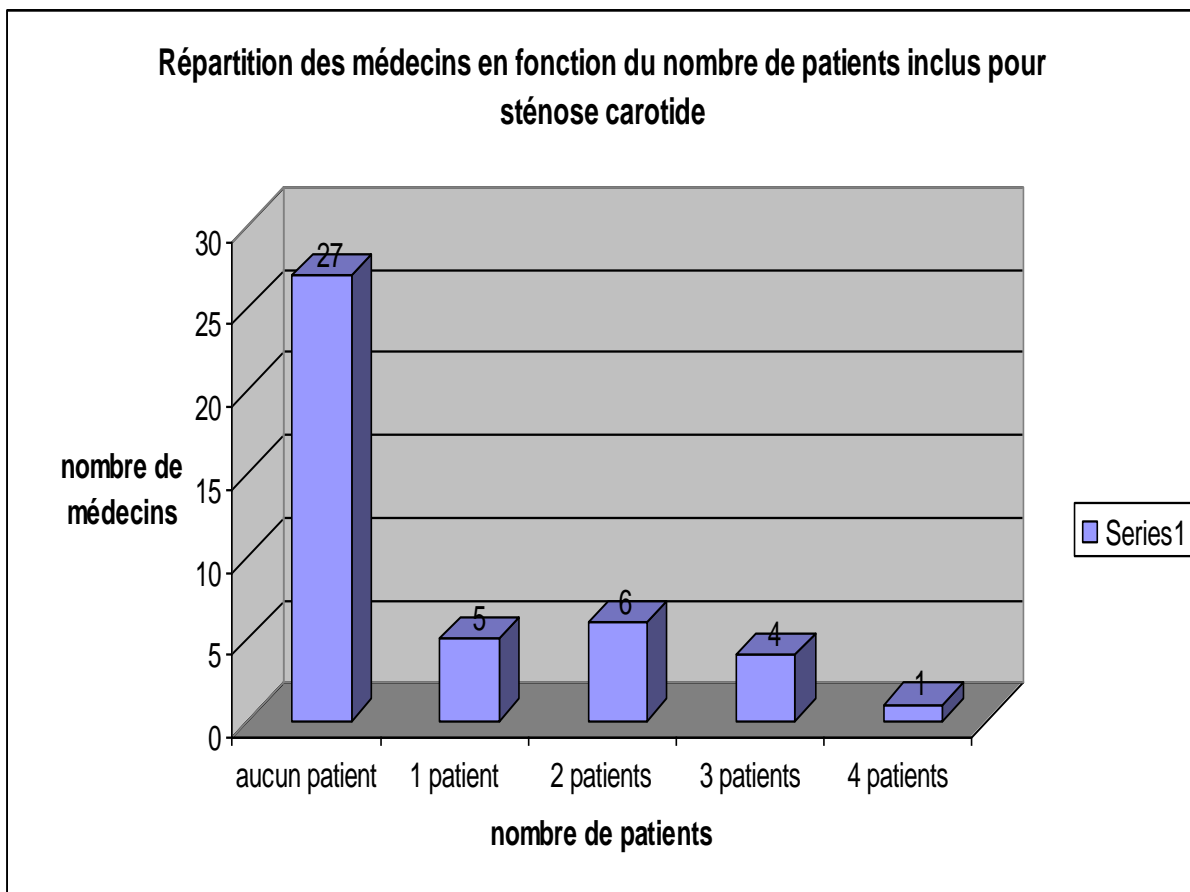
### Répartition des médecins en fonction du nombre de patients inclus pour des situations non conformes aux recommandations



#### a) Répartition des médecins en fonction de leur nombre de patients inclus pour sténose carotide

Plus d'un tiers des médecins participant à cet audit ont inclus un ou plusieurs patients pour sténose carotide.

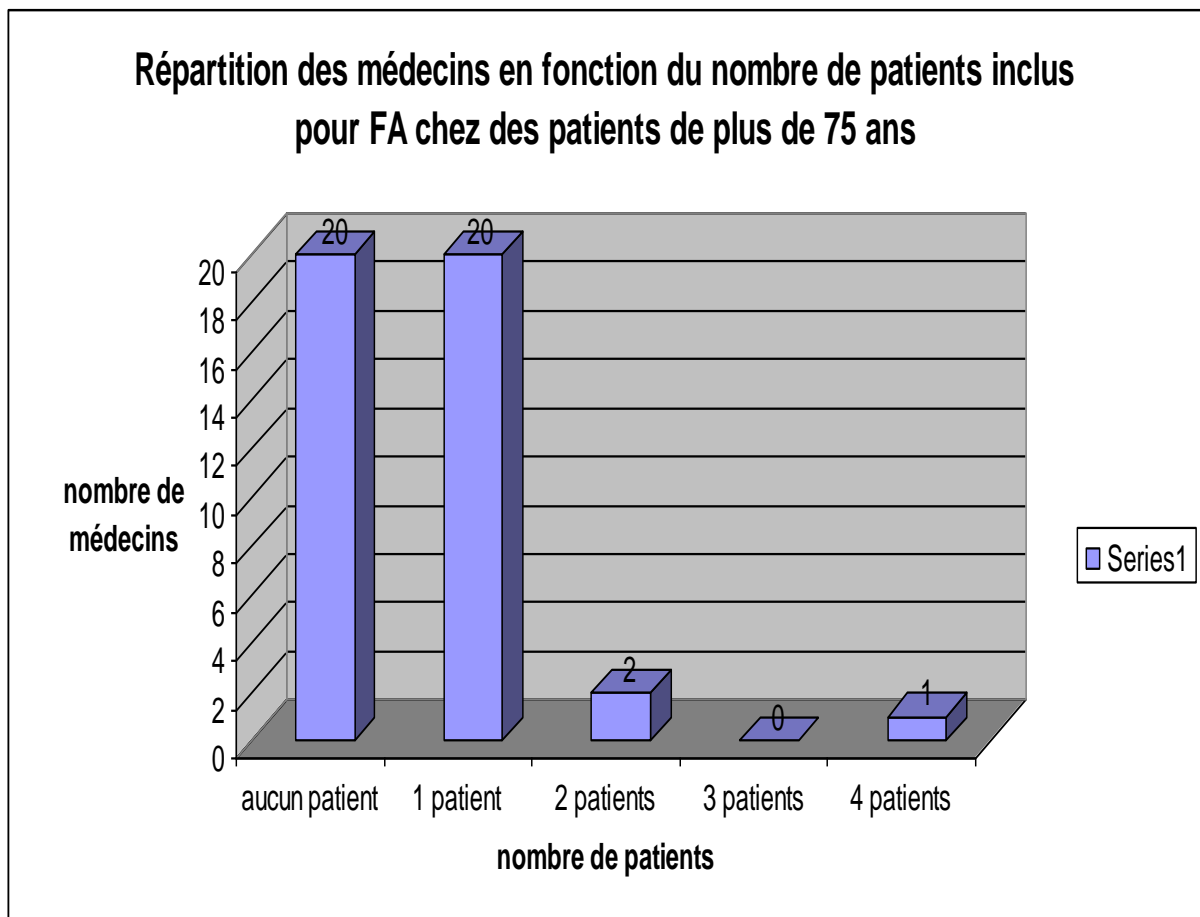
Le graphique ci-dessous représente la répartition des médecins en fonction de leur nombre de patients inclus pour sténose carotide.



b) Répartition des médecins en fonction de leur nombre de patients inclus pour des situations où les recommandations actuelles sont favorables à un traitement par anticoagulant oral

Lors de ce recueil de données, plus de la moitié des médecins participants ont inclus un ou plusieurs patients de plus de 75 ans présentant une fibrillation atriale. Aucun médecin n'a mentionné de contre-indication à un traitement par anticoagulant oral.

Le graphique ci-dessous représente la répartition des médecins en fonction de leur nombre de patients inclus pour des situations où les recommandations actuelles sont favorables à un traitement par anticoagulant oral.

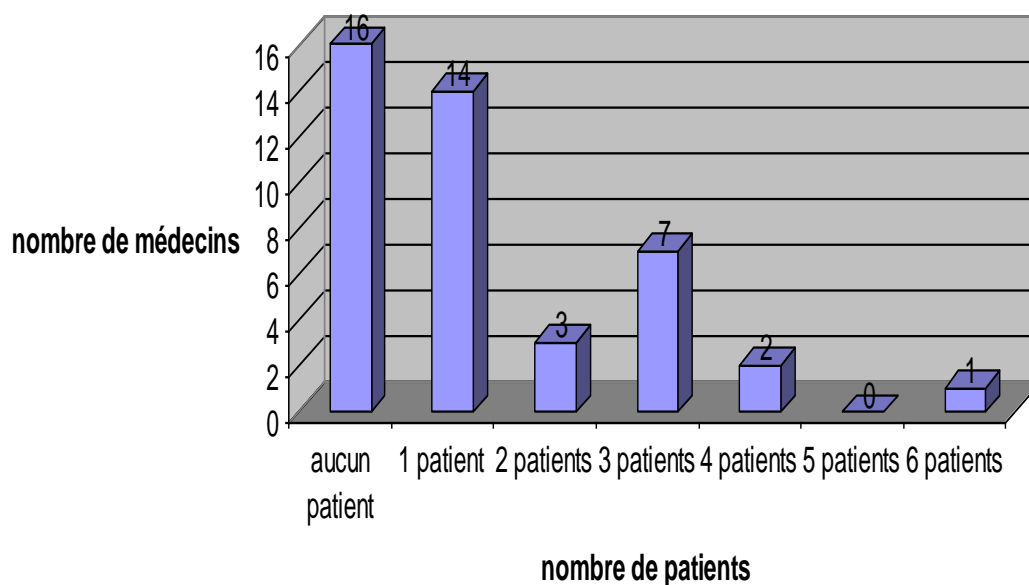


c) Répartition des médecins en fonction de leur nombre de patients inclus pour des situations où les agents antiplaquettaires ne sont pas recommandés à l'heure actuelle

Sur les 43 médecins participants, 27 ont inclus un ou plusieurs patients pour des situations non conformes aux recommandations actuelles.

Le graphique ci-dessous représente la répartition des médecins en fonction de leur nombre de patients inclus pour des situations où les recommandations actuelles ne sont pas favorables à un traitement par AAP.

### Répartition des médecins en fonction du nombre de patients inclus pour des situations non conformes aux recommandations actuelles



Lorsque les médecins, ayant inclus des patients pour des situations actuellement non conformes au référentiel choisi, ont fait des commentaires pour préciser leur prescription il s'agissait la plupart du temps de l'association à un facteur de risque cardiovasculaire (HTA ou dyslipidémie ou antécédents familiaux).

Les résultats de cet audit montrent donc que la plupart des prescriptions d'AAP correspondent au référentiel choisi. L'objectif fixé au début de ce travail était de 95% de prescriptions conformes au référentiel. Si on ne prend pas en compte la prescription d'AAP chez les patients présentant une sténose carotide, 90% des patients inclus dans cet audit sont traités pour des indications correspondant au référentiel. Dans le chapitre suivant nous analyserons les situations non conformes au référentiel ayant entraîné la prescription d'AAP.



## **V. DISCUSSION**

Cet audit correspond a une enquête de pratique qui pose la question suivante : les indications des traitements inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire sont-elles respectées?

Dans ce chapitre nous allons d'abord mettre en évidence les limites des résultats de cet audit puis nous nous intéresserons essentiellement aux situations non validées actuellement et pour lesquelles un traitement antiplaquettaire a été instauré. Nous analyserons les difficultés rencontrées par les médecins généralistes pour le respect des indications validées et nous les confronterons aux autres observations publiées. Enfin, nous essayerons de proposer quelques pistes pour améliorer sa pratique professionnelle dans ce domaine.

### **A. LES LIMITES DE L'ETUDE**

#### **1) La participation**

La première limite de l'étude est la participation qui n'a été que de 43 médecins répondant à l'audit sur les 2290 grilles envoyées à tous les médecins généralistes exerçant en Lorraine. Cela correspond à un taux de réponse de 1.88%.

Les différents audits réalisés par l'intermédiaire du GLAM ont eu des participations variables oscillant entre 20 et 187 participants. Elles sont donc toujours relativement faibles. Les meilleures participations ont été obtenues avec les audits : hypercholestérolémie : prise en charge diététique et résultats (187 participants) et traitement par AVK : sécurité de la prescription (134 participants).

Plusieurs explications peuvent être avancées pour expliciter cette faible participation :

- l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) comme la formation médicale continue (FMC), après plusieurs retournements de situation, n'a toujours pas de cadre réglementaire et il n'y a aucune certitude quant à leur obligation dans un avenir proche. La participation à cet audit ne peut donc pas être valorisée dans ce contexte.

- l'absence de rémunération et de financement peut être un frein pour promouvoir les audits, manque de moyens pour relancer les médecins qui sont soumis à de nombreuses sollicitations, réunions préalables pour expliquer le but de l'audit et sa réalisation.

- l'envoi de plusieurs audits dans le même courrier peut diminuer la participation à chacun d'entre eux ; le GLAM ne se finance que par les cotisations de ses adhérents et doit limiter ses frais pour continuer à exister.

Le taux de participation à un audit est influencé par le temps nécessaire pour remplir la grille et donc le nombre de critères à remplir par patient ainsi que le nombre de patients concernés par l'audit. Il faut donc trouver un compromis entre le désir de rassembler beaucoup de données et la faisabilité de l'audit.

## 2) les médecins participants à l'audit

L'audit "les indications des agents antiplaquettaires sont-elles respectées?" a été envoyé uniquement aux médecins généralistes exerçants en Lorraine. D'autres spécialistes sont également initiateurs de ce type de traitement (cardiologue, neurologue, diabétologue, gériatre) et auraient pu participer à cet audit, cependant une adaptation des grilles aurait été nécessaire.

De plus, on peut supposer que les médecins répondant à cet audit sont sensibles à l'amélioration de leur pratique et intéressés par ce sujet, ce qui limite les enseignements de l'interprétation de cet audit.

### 3) Le choix du thème de l'audit

Le choix du thème de cet audit s'est porté sur le respect des indications des agents antiplaquettaires en privilégiant l'évaluation des patients déjà traités par AAP. Cependant ces traitements ont des bénéfices certains, notamment en prévention secondaire des pathologies cardiovasculaires, et nous aurions pu également réaliser un audit afin d'évaluer si le traitement est instauré chez tous les patients qui ont un bénéfice à être traités par AAP.

### 4) La grille d'audit

La grille de l'audit a été réalisée en tenant compte du but de ce travail ; c'est à dire d'auto-évaluer sa pratique professionnelle en vérifiant si les indications validées des agents antiplaquettaires sont respectées et si ce n'est pas le cas en analysant les autres situations dans lesquels ils sont prescrits.

En analysant les résultats on se rend compte que quelques situations auraient nécessité plus de précisions :

- les facteurs de risque thrombotiques associés à la fibrillation atriale chez les patients de plus de 75 ans,
- le degré de sténose pour les sténoses carotides asymptomatiques.

La durée de traitement nous renseigne notamment sur la longueur de prescription des bithérapies et sur la durée de traitement pour des situations actuellement non validées. Cependant les patients bénéficiant d'une bithérapie étaient pour certains déjà traités par un agent antiplaquettaire et cette grille ne permettait pas de différencier la durée de la monothérapie de la durée de la bithérapie antiplaquettaire.

Les différentes molécules disponibles en France n'ayant pas les mêmes autorisations de mise sur le marché, la grille de cet audit permettait de préciser la molécule utilisée ainsi que la posologie utilisée au moment de l'inclusion du

patient. Cependant elle ne permettait pas de préciser les raisons du choix de cette molécule et de sa posologie (effets indésirables, choix d'un autre prescripteur, majoration de la posologie à la suite d'une récurrence thrombotique...).

## 5) Le choix du référentiel

Le référentiel a été réalisé en faisant une revue de la littérature actuellement disponible sur les indications des AAP. Pour que ce référentiel soit utilisable par les médecins généralistes lors de la réalisation de cet audit, il reste général et ne tient pas compte de toutes les nuances que comportent les différentes indications des agents antiplaquettaires.

De plus, ce référentiel s'appuie sur de multiples recommandations françaises, européennes ou américaines établies par différentes sociétés savantes (SFC, SFNV, ESC, ACC/AHA...) et par la HAS. La majeure partie de ces recommandations est bien sûr identique mais elles présentent quelques différences notamment sur le traitement antithrombotique de la fibrillation atriale. La HAS considère que pour un score de CHADS équivalent à 1, le traitement peut se faire soit par aspirine soit par un antivitamine K oral ; cependant les nouvelles recommandations vont plutôt dans le sens de la prescription d'un antivitamine K oral.

Le choix de ne pas inclure les sténoses carotides comme indication validée de mise sous AAP reste discutable. En effet les différentes sociétés savantes ainsi que la HAS ne mentionnent pas ce point particulier de la pratique dans leurs recommandations. Il n'y a que la revue CHEST de 2008 qui mentionne la prescription d'aspirine (75 à 100 mg/j) comme une recommandation de grade C. Cependant, à l'heure actuelle, aucune étude spécifique ne montre le bénéfice d'un traitement par AAP dans ce contexte ; il s'agit d'une extrapolation des recommandations actuelles sur l'AOMI et qui se base également sur l'association fréquente de la sténose carotide à d'autres pathologies cardiovasculaires. Le traitement par AAP chez les patients présentant une sténose carotide est préconisé par ce groupe d'experts car ces patients ont une forte prévalence de présenter d'autres pathologies cardiovasculaire associées ; le traitement n'est pas recommandé pour prévenir la

progression de la sténose ou pour prévenir la survenue de symptômes liés à cette sténose carotide.

## 6) L'analyse des résultats

L'analyse des résultats est influencée par le remplissage des grilles par les médecins généralistes eux-mêmes ainsi que par l'interprétation de ces résultats lors de la synthèse des données.

Dans le chapitre suivant, nous allons analyser toutes les situations actuellement non validées retrouvées dans cet audit afin de les confronter aux éventuelles publications disponibles à ce jour. Ceci toujours dans le but d'améliorer ses pratiques professionnelles dans ce domaine et de mettre en avant les éventuelles difficultés que les médecins généralistes peuvent retrouver dans leur prescription d'inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire.

## **B. LES SITUATIONS DE MISE SOUS INHIBITEURS DU FONCTIONNEMENT PLAQUETTAIRE NON CONFORMES AU REFERENTIEL CHOISI**

- 1) Une situation où la prescription d'agents antiplaquettaires repose sur une extrapolation des recommandations validées à l'heure actuelle : Sténose carotide asymptomatique non chirurgicale

Lors de cette étude 33 patients ont été inclus pour une sténose carotide non chirurgicale traitée par un agent antiplaquettaire. Il s'agit de la principale situation retrouvée lors de cet audit, elle correspond à une extrapolation des

recommandations validées à l'heure actuelle. Certains patients ont été inclus pour une sténose débutante et d'autres pour des sténoses évoluées (> 70%).

Les études les plus récentes ont évalué le traitement chirurgical en comparaison au traitement médical [100]. Aucune étude n'a évalué le bénéfice d'un traitement par agent antiplaquettaire en fonction du degré de sténose carotidienne par rapport à l'utilisation d'un placebo. Certains experts considèrent toutefois qu'un traitement inhibiteur du fonctionnement plaquettaire serait bénéfique pour un degré de sténose significatif [99]. Cependant aucun degré de sténose n'est précisé dans les diverses publications disponibles.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, la plupart des sociétés savantes ne mentionnent pas la conduite à tenir dans ce contexte. Lors de l'analyse des résultats de cet audit nous avons été surpris du nombre de patients inclus pour sténose carotide asymptomatique sans association à d'autres pathologies nécessitant un traitement par AAP.

Ce travail soulève plusieurs questions : chez quels patients faut-il rechercher une sténose carotide ? Faut-il traiter tous les patients présentant une sténose carotide ?

La recherche de cette pathologie n'a d'intérêt pour le patient que si la balance bénéfice/risque du traitement qu'on peut lui proposer est positive. Pour les patients présentant une sténose carotide asymptomatique de plus de 60%, un geste de revascularisation peut être proposé. Le bénéfice de ce traitement ne se manifeste qu'à long terme (1 à 2 ans) et est indépendant du degré de sténose contrairement aux formes symptomatiques. Pour ces patients la recherche de cette pathologie aurait donc un intérêt. Il reste à préciser la conduite à tenir pour les autres patients présentant un degré de sténose moins important. Ont-ils tous le même bénéfice à être traités ou cela dépend-il du degré de sténose ou des facteurs de risque cardiovasculaires associés ?

- 2) Une situation relevant d'un traitement par antagoniste de la vitamine K : la fibrillation atriale chez le sujet de plus de 75 ans

Les traitements antithrombotiques comprennent les anticoagulants et les inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire. Leur mécanisme d'action étant différent, ils n'ont ni la même efficacité antithrombotique ni le même risque hémorragique pour les patients traités. La fibrillation auriculaire est une pathologie qui entraîne un risque thrombotique très différent pour les patients en fonction notamment de leurs facteurs de risque associés. Les recommandations concernant le traitement antithrombotique prennent donc en compte tous ces paramètres comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents. Nous allons analyser les difficultés rencontrées par les médecins généralistes dans ce domaine lors de cet audit.

Les médecins généralistes ayant participé à l'audit "Les indications des agents antiplaquettaires sont-elles respectées?" ont été 23 à prescrire des AAP pour des patients âgés de plus de 75 ans ce qui correspond à 54% des médecins participants. On comptabilise 28 patients inclus dans ce contexte.

Parmi ces 28 patients, on retrouve plusieurs situations différentes :

- certains patients été initialement traités par un anticoagulant oral mais cette thérapeutique a été remplacée par un inhibiteur du fonctionnement plaquettaire car le risque hémorragique a été jugé supérieur au risque thrombotique encouru par le patient,
- d'autres patients présentent une fibrillation auriculaire associée à d'autres facteurs de risque (HTA, insuffisance cardiaque, AVC),
- et enfin pour quelques patients aucun facteur de risque associé n'est mentionné en dehors de leur âge supérieur à 75 ans.

Lorsque des remarques sont communiquées par les médecins ayant réalisés cet audit pour expliquer le choix de ce traitement par rapport à un

traitement anticoagulant oral, il s'agit toujours d'un risque de chute du patient ou de la présence de troubles cognitifs qui rendent l'adaptation du traitement par anticoagulant oral difficile.

Le choix du traitement antithrombotique chez les patients ayant une fibrillation auriculaire est toujours basé sur l'évaluation du rapport entre le risque hémorragique sous traitement et le risque thrombotique du patient sans traitement. Cependant cette balance est difficile à évaluer et notamment chez les patients de plus de 75 ans car le risque hémorragique et le risque thrombotique augmentent avec l'âge. La HAS ainsi que l'ACC/AHA en accord avec l'ESC ont émis des recommandations sur la prescription des antithrombotiques dans ce contexte [88, 89].

Les anticoagulants oraux ont une efficacité supérieure à l'aspirine sur la diminution des évènements cardiovasculaire chez des patients présentant une fibrillation auriculaire, mais ils augmentent également le risque hémorragique sous traitement. Chez des patients de plus de 75 ans présentant d'autres facteurs de risque majorant le risque thrombotique, toutes les recommandations préconisent l'utilisation des anticoagulants oraux en l'absence de contre-indications. Par contre pour des patients de plus de 75 ans ne présentant pas de facteurs de risque associés (HTA, diabète, insuffisance cardiaque, antécédent d'AVC, sténose mitrale, valve cardiaque prothétique) le traitement antithrombotique prescrit peut être, d'après la HAS, soit de l'aspirine soit un anticoagulant oral en fonction de l'évaluation du risque thrombotique et hémorragique du patient.

L'âge est un facteur de risque thrombotique identifié, les AVK réduisent le risque annuel d'AVC de 68% chez des patients présentant une fibrillation atriale, alors que l'aspirine le réduit de 20%. Cependant, la répartition des prescriptions d'antithrombotiques chez des patients présentant une FA est la suivante [119] :



	AVK	Aspirine
> 80 ans	35 %	65 %
70 – 80 ans	59 %	40%
65 – 70 ans	75 %	20 %

L'altération des fonctions supérieures et le risque de chutes ne sont pas des contre-indications à la prescription des anticoagulants oraux.

Le risque de chute est fréquemment surévalué par les médecins. D'après une étude parue dans la Revue de Médecine interne en 2006 : si le patient est en FA, il faudrait qu'il chute 295 fois par an pour que le risque d'hématome intracérébral devienne supérieur au bénéfice en termes de prévention embolique [120]. L'évaluation des facteurs de risques de chute au domicile du patient est indispensable (encombrement, tapis, escaliers...) pour pouvoir adapter au mieux l'environnement du patient.

Les recommandations concernant les traitements inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire sont solides pour les pathologies cardiovasculaires en prévention secondaire. Cependant la réalisation de cet audit nous a permis de mettre en évidence quelques situations où les études existantes sont insuffisantes actuellement pour que la prescription des agents antiplaquettaires se fassent en toute sécurité.

### 3) Les situations où les études sont insuffisantes pour élaborer une recommandation

#### a) Dissection et anévrisme des artères cervicales

Lors du recueil de cet audit, 2 patients ont été inclus car ils étaient traités par agents antiplaquettaires dans le cadre d'un anévrisme des artères cervicales à la suite d'une dissection artérielle.

Les dissections des artères cervicales (vertébrales ou carotidiennes) représentent la principale cause d'accident vasculaire cérébral chez les sujets jeunes (âge inférieur à 30 ans). Elles peuvent être spontanées ou traumatiques et dans 30% des cas elles s'accompagnent de la formation d'un anévrisme qui persiste dans le temps. La physiopathologie de cette formation anévrysmale reste encore inconnue et sa présence engendrerait théoriquement un risque thromboembolique accru [121].

A la phase aiguë d'une dissection artérielle cervicale entraînant des signes neurologiques, il est recommandé d'utiliser un traitement antithrombotique [122]. Aucune recommandation n'est disponible lorsqu'il n'y a pas de signes associés d'AVC. En pratique, c'est le traitement anticoagulant qui est le plus souvent utilisé.

Cependant, aucun essai thérapeutique n'a évalué les différents traitements disponibles à l'heure actuelle (antagonistes de la vitamine K, agents antiplaquettaires, chirurgie, technique endovasculaire) afin de prévenir le risque de complications[123]. Ce risque semblerait faible sous traitement antiplaquettaire mais aucune recommandation validée n'est disponible sur ce sujet. La HAS ne recommande pas l'utilisation d'un traitement par anticoagulant oral au delà de 6 mois[84].

#### b) Oblitération de la veine centrale de la rétine

Lors du recueil de cet audit, 5 patients ont été inclus parce qu'ils sont traités par un antiplaquettaire pour avoir présenté une oblitération de la veine centrale de la rétine.

L'oblitération de la veine centrale de la rétine représente la pathologie rétinienne vasculaire la plus fréquente après la rétinopathie diabétique, elle se retrouve essentiellement chez le sujet présentant des facteurs de risque vasculaire. Il existe deux formes principales : une forme ischémique et une forme oedémateuse. Ces dernières sont les plus fréquentes (60% des cas) et peuvent passer à une forme ischémique dans 25% des cas [124].

Les agents antiplaquettaires sont fréquemment prescrits au long cours principalement pour protéger l'œil adelphe mais également parce que ces patients peuvent présenter d'autres pathologies cardiovasculaires nécessitant un traitement antithrombotique. Lorsque l'oblitération de la veine centrale de la rétine est isolée les agents antiplaquettaires n'ont pas fait la preuve de leur efficacité par manque d'études disponible dans ce contexte [125].

#### 4) Les situations documentées et non validées

##### a) Prévention primaire chez des patients présentant un ou deux facteurs de risque cardiovasculaire

En prévention primaire de la survenue d'évènements cardiovasculaires, l'aspirine a été prescrite à sept reprises lors de cet audit, toujours chez des patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète) ou présentant une athérosclérose débutante.

Comme nous l'avons plus haut, le bénéfice du traitement antiplaquettaire en prévention secondaire des pathologies cardiovasculaires est bien établi. En prévention primaire il est soumis à controverse depuis plusieurs années.

Les différentes études réalisées pour étudier les agents antiplaquettaires en prévention primaire montrent effectivement qu'il existe une diminution de l'incidence des évènements cardiovasculaires (IDM chez l'homme et des AVC chez la femme) mais ceci est à mettre en balance avec le risque hémorragique qui est majoré sous traitement. Une méta-analyse portant sur six essais incluant des patients sans antécédent cardiovasculaire retrouve une réduction du risque d'évènements cardiovasculaires mais ne retrouve aucun effet sur la mortalité cardiovasculaire. L'augmentation du risque hémorragique a été de 0.25% chez les femmes et 0.33% chez les hommes, ce qui correspond respectivement à un accroissement du risque relatif de 69% chez les femmes et de 70% chez les hommes [126]. Le bénéfice de l'aspirine serait plus important chez des patients ayant un risque cardio-vasculaire élevé [127, 128].

A l'heure actuelle, la HAS [95] en accord avec la SFC [129] ne recommande l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire que chez les patients diabétiques à haut risque vasculaire, c'est-à-dire : - présentant une atteinte rénale (albuminurie > 300 mg/24h ou DFG selon Cockcroft-Gault < 60 ml/min)

- ou étant diabétique depuis plus de 10 ans avec au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire (ATCD familiaux, tabagisme, HTA, HDL cholestérol < 0,4 g/l, microalbuminurie > 30 mg/24h, âge).

### b) Extrasystoles supraventriculaires

Lors de ce recueil de données, trois patients ont été inclus parce qu'ils sont traités par AAP pour la présence d'extrasystoles supraventriculaires.

Elles peuvent survenir dans le cadre d'une myocardiopathie ou sur un cœur sain. C'est essentiellement lorsqu'elles surviennent dans le cadre d'une pathologie cardiaque qu'elles peuvent évoluer vers une tachycardie atriale ou une fibrillation auriculaire. Lorsque aucune pathologie cardiaque n'est associée, elles sont la plupart du temps bénignes.

Il n'est pas recommandé d'utiliser des agents antiplaquettaires dans ce contexte sauf si la cardiopathie sous jacente le nécessite (notamment cardiopathie ischémique).

### c) Bloc de branche gauche

Un patient a été inclus dans cet audit parce qu'il est traité par AAP pour un BBG.

Le bloc de branche gauche constitue un trouble de la conduction dans la branche gauche du faisceau de His, il s'agit d'un processus dégénératif et son pronostic dépend également de son association à une cardiopathie gauche. Lorsqu'il existe un bloc de branche gauche, la contraction ventriculaire peut être moins efficace à long terme et aboutir à une insuffisance cardiaque.

Le traitement par agent antiplaquettaire n'a pas d'indication en cas de BBG et n'a pas été évalué de façon rigoureuse dans la prévention thromboembolique en cas d'insuffisance cardiaque [130]. Il est par contre recommandé en cas de BBG entraîné par une pathologie cardiaque d'origine ischémique.

#### d) Pathologies valvulaires aortiques

Deux patients présentant une pathologie valvulaire aortique ont été inclus dans cet audit, l'un parce qu'il présente un rétrécissement aortique et l'autre parce qu'il présente une insuffisance aortique associée à une ectasie de l'aorte.

La prévalence du rétrécissement aortique (RA) serait d'après les études épidémiologiques de 5% chez les patients de plus de 75 ans, et sa physiopathologie présenterait des similitudes avec celle de la formation de la plaque d'athérome. On retrouve chez 40 à 50% des patients présentant un RA des lésions coronaires significatives, ce qui incite à réaliser une coronarographie pratiquement systématiquement avant un remplacement valvulaire. L'évolution du rétrécissement aortique se fait vers l'insuffisance cardiaque gauche qui est de mauvais pronostic. Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, ce n'est pas l'insuffisance cardiaque qui justifie le traitement par agent antiplaquettaire mais la pathologie initiale. En cas de RA il n'y a pas d'indication à la prescription d'un inhibiteur du fonctionnement plaquettaire sauf si une pathologie coronaire ischémique est associée [131].

L'insuffisance aortique associée à une ectasie aortique se retrouve en cas de dystrophie du tissu conjonctivo-élastique ou chez des patients atteints du syndrome de Marfan [132]. L'évolution se fait vers une dilatation avec hypertrophie progressive du ventricule gauche aboutissant à une insuffisance du ventricule gauche. Les symptômes peuvent être une dyspnée ou un angor fonctionnel mais les agents antiplaquetitaires n'ont pas d'indication dans ce contexte si aucune pathologie athérothrombotique n'y est associée [133].

#### e) Neuropathie optique ischémique

La neuropathie optique ischémique correspond à une ischémie de la tête du nerf optique par occlusion des artères ciliaires postérieures ou d'une de leurs branches. La cause la plus fréquente est l'artériolosclérose, mais il faut toujours éliminer une maladie d'Horton qui nécessite un traitement par corticothérapie en urgence.

Lorsque la cause est une artériolosclérose, aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité, un traitement antiplaquettaire ne se justifierait qu'en fonction des pathologies associées [134].

#### f) cardiopathie dilatée chez un patient aux antécédents de maladie de Lyme

L'atteinte cardiaque dans la maladie de Lyme est une situation relativement rare, elle se produit en général trois semaines après la contamination et se traduit par des troubles de la conduction la plupart du temps bénins. Il existe des formes persistantes plus grave avec une myocardiopathie dilatée qui peut-être sévère.

L'évolution des cardiomyopathies dilatées se fait vers l'insuffisance cardiaque et peut se compliquer de fibrillation auriculaire avec embolies systémiques. Dans ce contexte de complications de cardiomyopathie, les agents antiplaquettaires ne sont pas indiqués, le risque thromboembolique étant élevé, ce sont les anticoagulants qui sont recommandées en dehors de toute contre-indication si une FA vient compliquer la cardiomyopathie[135].

#### g) Pathologie thromboembolique veineuse

Lors de cet audit, deux médecins généralistes ont inclus un patient traité par AAP en prévention d'une pathologie thromboembolique veineuse. Dans le premier cas, il s'agit d'une patiente ayant présenté il y a 24 ans une embolie pulmonaire, elle a bénéficié d'un traitement par AAP en prévention secondaire

d'une pathologie thromboembolique veineuse. Le médecin qui la suit actuellement n'avait pas initié ce traitement et a informé la patiente après un bilan chez le cardiologue du risque hémorragique sous traitement, cependant la patiente a refusé l'arrêt de ce traitement.

Le deuxième patient inclus est traité par AAP dans le cadre d'un handicap moteur lié à une sclérose en plaque qui rend la marche impossible, le patient ne se déplace qu'en fauteuil roulant.

Les anticoagulants sont les seuls traitements à être validés en prévention d'une pathologie thromboembolique veineuse, ils ont été étudiés en cas d'affections médicales mais uniquement lorsque cette affection est aiguë, la durée de prescription maximale recommandée à l'heure actuelle est de 14 jours, une étude sur le rapport bénéfice/risque pour une durée de 1 mois est en cours.

Les inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire n'ont pas leur place en prévention de la maladie thromboembolique veineuse[136].

#### h) Anévrisme du septum interventriculaire

L'anévrisme du septum interventriculaire peut-être lié à une cardiopathie ischémique ou à une cardiopathie congénitale. Il est exceptionnel de retrouver ce type d'anévrisme de façon isolée.

Cet anévrisme entraîne une altération de la fonction systolique et peut-être responsable de troubles du rythme.

Les agents antiplaquettaires sont indiqués lorsque la pathologie initiale est d'origine ischémique, pour les autres situations on ne dispose pas d'études sur ce sujet et les différents traitements vont dépendre des complications liées à cet anévrisme et des pathologies associées.

Si il existe un thrombus mobile du ventricule gauche un traitement anticoagulant est recommandé (grade A) [137].

i) non renseigné, à réévaluer

Cet audit a permis de mettre en évidence que pour cinq patients aucune indication n'était retrouvée dans le dossier ou n'était disponible au moment du recueil. Ces patients étaient traités depuis 5 ans en moyenne (1 à 13 ans) et vont bénéficier d'une réévaluation de leur traitement afin de vérifier l'éventuel bénéfice de cette thérapeutique.

## **E. REFLEXION SUR LES DIFFICULTES SOULEVEES PAR CE TRAVAIL**

### 1) Sociologie de la prescription

La réalisation de cet audit a mis en évidence plusieurs difficultés. Tout d'abord, la prescription d'un traitement médicamenteux par un médecin dépend d'une multitude de paramètres. La connaissance du traitement, ses indications, les recommandations concernant sa prescription sont bien sûr des éléments déterminants. Cependant, l'aspect symbolique de la prescription, le mode de pensées du prescripteur, le ressenti du traitement, les divers effets indésirables auxquels le médecin a déjà été confronté rentrent également en compte lors de la prescription d'un traitement.

Actuellement, une part importante de la médecine repose sur la prévention, sans évaluation individuelle possible du bénéfice réel de cette prévention. Une autre attitude dans cette démarche préventive est le dépistage précoce, dont les défenseurs ne soulignent pas suffisamment qu'il n'a d'intérêt que s'il permet une action thérapeutique médicamenteuse ou non. Ces éléments influent parfois au delà d'un raisonnement objectif pour induire un traitement préventif excessif

De plus, les médecins français font partie des plus gros prescripteurs d'Europe, et pratiquement toutes les consultations de médecine générale se terminent par une prescription médicamenteuse, contrairement aux pays nordiques. La non prescription est perçue comme plus dangereuse que la prescription.



La représentation du médicament dans la société a donc probablement un impact sur les prescriptions. Les agents antiplaquettaires et notamment l'aspirine, de plus en vente libre donc ressentie comme anodine, sont perçus comme des médicaments protecteurs, de prescription fréquente et avec des effets indésirables peu fréquents. Par contre les anticoagulants oraux ayant déjà une contrainte de surveillance biologique régulière, et d'adaptations posologiques fréquentes, suscitent un sentiment de responsabilité important si des effets indésirables surviennent : ces derniers peuvent être très impressionnants et marquent les consciences.

De plus, le médecin généraliste n'est pas toujours l'initiateur du traitement et lors de ce recueil de données certains médecins nous ont précisé notamment que le choix de la molécule n'avait pas été le leur. Il peut parfois exister des différences d'indications thérapeutiques découlant des conclusions des essais thérapeutiques récents et des recommandations. Certains spécialistes comme les cardiologues ou les neurologues sont plus impliqués dans la réalisation d'essais que les médecins généralistes et sont plus sensibles à leurs résultats aussi bien lors de leur formation initiale et continue que dans leur pratique de prescription. Ils font l'objet également d'une pression d'influence plus importante de la part de firmes pharmaceutiques qui pourrait induire certains comportements. Les médecins généralistes ont moins cette culture « des essais » et se réfèrent plus aux recommandations.

## 2) Défaut d'études dans certains domaines

Ce travail a permis de mettre en avant le manque d'études validées dans certaines situations rencontrées fréquemment en médecine générale. C'est le cas notamment pour la sténose carotide asymptomatique non chirurgicale. L'évaluation du traitement médical versus placebo n'a pas été réalisée : il est probable que le risque thrombotique ne soit pas le même en fonction du degré de sténose carotidienne mais à l'heure actuelle on ne peut se baser que sur une extrapolations de recommandations validées pour la prescription d'un agent antiplaquettaire dans ce contexte.

Le problème du dépistage de cette pathologie se pose également. Contrairement à l'AOMI, les recommandations actuelles ne préconisent pas de dépistage systématique. La chirurgie pouvant être proposée pour une sténose supérieure à 60%, il serait pourtant nécessaire que des études soient réalisées afin de voir quels patients auraient un bénéfice à être dépistés et/ou traités.

D'autres situations ne bénéficient pas d'études randomisées validées compte tenu du peu d'effectif concernés (oblitération de la veine centrale rétinale, dissection et anévrisme de l'artère rénale).

Un autre point à souligner est le manque d'étude de l'efficacité de l'aspirine chez des patients présentant une AOMI qui représente pourtant une pathologie très fréquente et probablement encore sous évaluée. Le clopidogrel a été évalué dans l'étude CAPRIE en 99 mais depuis aucune étude spécifique n'a été réalisée afin de confirmer son éventuelle supériorité dans ce domaine.

### 3) Dosages des agents antiplaquettaires

Le dosage de l'aspirine dans les recommandations actuelles varie entre 75 et 325 mg/j car les études ont été réalisées avec ces différents dosages qui ont tous prouvé leur efficacité. Cependant, il existe une distorsion entre les recommandations et l'EBM dans ce domaine. En dehors de la phase aiguë de certaines pathologies, le bénéfice antithrombotique de l'aspirine semble être le même pour ces différents dosages alors que le risque hémorragique augmente avec l'augmentation de la posologie. Pour minimiser les effets secondaires, la dose minimale efficace doit être utilisée.

Pour les nouveaux agents antiplaquettaires, le problème du dosage se pose pour les patients de plus de 75 ans et de moins de 60 kgs ainsi que chez les patients insuffisants rénaux. Aucune étude n'a été réalisée pour ces patients fragiles chez qui la prescription de la moitié de la dose est conseillée.

#### 4) Nombre de prescriptions hors AMM

Ce travail a également permis de mettre en évidence de nombreuses situations où les prescriptions sont réalisées hors AMM mais en accord avec les recommandations.

L'aspirine n'a pas d'AMM pour l'AOMI contrairement au clopidogrel.

Le clopidogrel a une AMM moins large que l'aspirine chez les patients présentant une insuffisance coronaire ou un accident vasculaire cérébral.

La bithérapie antiplaquettaire est hors AMM au décours d'une angioplastie avec pose de stent chez des patients à haut risque mais n'ayant pas présenté de SCA.

La fibrillation atriale, les sténoses carotides, le diabète à haut risque vasculaire, les prothèses valvulaires, les syndromes myéloprolifératifs, les pathologies vasculaires placentaires, le syndrome des anticorps antiphospholipides sont des situations qui ne font pas partie de l'AMM des agents antiplaquettaires.

#### **F. LES PISTES D'AMELIORATION**

Ce travail a donc permis de mettre en avant quelques difficultés rencontrées par les médecins généralistes :

- le manque d'études validées dans certaines situations rencontrées fréquemment en médecine générale. C'est le cas notamment pour la sténose carotide asymptomatique non chirurgicale. L'évaluation du traitement médical versus placebo n'a pas été réalisée ; il est probable que le risque thrombotique ne soit pas le même en fonction du degré de sténose carotidienne mais à l'heure actuelle on ne peut se baser sur une recommandation validée pour la prescription d'un antiagrégant dans ce contexte.

- la difficulté de surveillance et d'adaptation du traitement anticoagulant chez les personnes âgées. L'incidence des accidents hémorragiques est plus fréquente chez les personnes âgées, ceci est lié

notamment à l'observance du traitement à son suivi, à sa stabilité dans le temps, à la polymédication fréquente à cet âge, ainsi qu'aux troubles des fonctions supérieures.

Cependant, il est possible de palier à certains de ces facteurs de risque hémorragiques. Le risque de chute est souvent surestimé et évoqué uniquement du fait de l'âge de la personne, il est important d'évaluer ce risque de manière plus objective en fonction de différents critères : existe-t-il une hypotension orthostatique qui majore le risque de chute aux changements de positions ? Existe-t-il un antécédent de chute ? Le patient se déplace-t-il avec une canne ? Le domicile est-il adapté (escalier, tapis...). Pour évaluer le risque de chute, Isabelle Mahé dans son article sur l'utilisation des anticoagulants chez le sujet âgé propose également de réaliser, lorsque la prescription d'un agent antiplaquettaire se pose, une épreuve de Tinetti qui est un test de référence validé utilisé par les kinésithérapeutes pour dresser un bilan exhaustif des troubles de la marche et de l'équilibre. Cette épreuve peut être régulièrement répétée afin de réévaluer ce risque de chute et de voir son évolution dans le temps [138].

De plus, la bonne observance du traitement et sa prise régulière à heure fixe permettent aussi de limiter le risque hémorragique, ceci est facilement pallié par la prise médicamenteuse surveillée par la famille ou l'entourage ou par un passage quotidien d'une infirmière à domicile.

- la réévaluation régulière du traitement est également indispensable : l'apparition d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou l'apparition d'autres facteurs de risque hémorragiques peut majorer le risque et nécessiter une adaptation de ce traitement. Cet audit a également mis en évidence quelques situations où l'indication initiale n'est pas retrouvée, la réévaluation régulière du traitement permet de limiter ces situations.

Un deuxième tour est envisageable, cependant peu de patients ont été inclus pour des situations où les recommandations sont clairement en défaveur des agents antiplaquetitaires. Le bénéfice attendu de ce deuxième tour serait donc faible. Par contre, ce travail a mis en évidence la difficulté d'évaluer la balance

bénéfice/risque des traitements antithrombotiques et il serait donc intéressant de réaliser un audit sur la prescription de ces thérapeutiques chez les patients présentant une fibrillation atriale.

Les agents antiplaquettaires ayant fait la preuve de leur efficacité dans de nombreuses situations notamment en prévention secondaire des pathologies cardiovasculaires, il serait intéressant de réaliser un audit pour que les médecins généralistes puissent vérifier si les patients qui présentent un bénéfice à être traités par AAP le sont bien, notamment les patients présentant une AOMI.

## VI. CONCLUSION

Ce travail a été réalisé pour permettre aux médecins généralistes de s'auto évaluer sur le thème : "les indications des traitements agents antiplaquettaires sont-elles respectées?" et cela afin d'améliorer ses pratiques professionnelles.

Les différentes indications des inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire sont bien évaluées en prévention secondaire des pathologies cardiovasculaires mais certaines situations peuvent poser problème dans la pratique quotidienne des médecins généralistes soit par défaut de recommandations validées, soit par difficulté à évaluer le rapport entre le risque hémorragique sous traitement et le risque thrombotique sans traitement.

De nouvelles molécules viennent de bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché et d'autres sont en cours d'évaluation. Elles ont pour but de palier aux différentes difficultés que posent les agents antiplaquettaires actuellement utilisés et notamment par leur irréversibilité d'action.

Ce travail nous a permis de mettre en évidence plusieurs difficultés dans la prescription des agents antiplaquettaires : indications basées sur une extrapolation des recommandations actuelles (sténoses asymptomatiques des artères carotides), manque d'études validées pour certaines situations peu fréquentes (oblitération de la veine centrale de la rétine), discordances entre recommandations de prescription et conditions administratives de prescription.

Ce recueil de données a permis également de mettre en évidence certaines situations où les antiagrégants sont prescrits alors que les recommandations sont favorables à un traitement anticoagulant oral. Il est difficile d'évaluer le rapport entre le risque hémorragique sous traitement et le risque thrombotique sans traitement. Ce problème se pose d'autant plus que les patients sont âgés, le risque thrombotique et le risque hémorragique augmentant avec l'âge des patients. Cependant quelques pistes existent afin de limiter le risque de chute des patients (adaptation du domicile), qui est fréquemment surévalué, ou la difficulté d'adaptation thérapeutique (délivrance et surveillance des médicaments par une personne de confiance).

Il est important de régulièrement réévaluer l'indication initiale de mise sous traitement antiplaquettaire, mais également de réévaluer le risque

thrombotique qui peut se majorer et nécessiter un traitement par anticoagulant oral.

Cet audit a également mis en évidence que peu de patients ont été inclus pour des situations où les recommandations sont clairement en défaveur des agents antiplaquettaires. Un deuxième tour est envisageable mais son bénéfice resterait limité. Cependant, ce travail a souligné plusieurs points de pratique qui pourraient être évalués par un nouvel audit :

- par quel antithrombotique les patients présentant une fibrillation atriale sont-ils traités ?
- les patients qui ont un bénéfice à être traité par AAP le sont ils ?

## VII. BIBLIOGRAPHIE

1. *Arrêté de novembre 2006 fixant les recommandations pour une pratique efficiente des antiagrégants plaquettaires.* 5 Avril 2007, République française.
2. *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): p. 71-86.
3. Lenoir, D., *Assurance maladie. Bon usage du médicament : clopidogrel.*
4. AFSSAPS, *Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte : recommandations de bonne pratique.* 2007.
5. HAS, *Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé.* 2005.
6. Lecompte, T., *Inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire.* EMC-Hématologie 2, 2005: p. 35-51.
7. Albaladejo, P., et al., *Aspirin withdrawal and acute lower limb ischemia.* Anesth Analg, 2004. **99**(2): p. 440-3, table of contents.
8. Collet, J.P., et al., *Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes.* Circulation, 2004. **110**(16): p. 2361-7.
9. Sibon, I. and J.M. Orgogozo, *Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke.* Neurology, 2004. **62**(7): p. 1187-9.
10. Albaladejo, P., et al., *[Management of oral antiplatelet treatment for patients with coronary stents].* Ann Fr Anesth Reanim, 2006. **25**(7): p. 796-8.
11. *Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial.* Lancet, 2000. **355**(9212): p. 1295-302.
12. Burger, W., et al., *Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis.* J Intern Med, 2005. **257**(5): p. 399-414.
13. SFAR, *Agents antiplaquettaires et période périopératoire. Conférence d'experts 2001.*
14. SFAR, *Gestion du traitement antiplaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires. Propositions du groupe d'experts.* 2006.
15. SFMBCB, *Prise en charge des patients sous agents antiplaquettaires en odontostomatologie. Recommandations.* 2005. **11 n°2.**
16. Napoléon , B., *La prise en charge des patients sous anticoagulants ou sous agents antiplaquettaires avant une endoscopie digestive.* 2005.



17. Mantz, J. and C.M. Samama, [*The national STRATAGEM study: the success needs everyone's contribution!*]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2006. **25**(2): p. 133-4.
18. HAS, *Evaluation des pratiques professionnelles*. 2006.
19. ANAES, *L'évaluation des pratiques professionnelles en médecine ambulatoire. L'audit médical*. mars 1993.
20. Stary, H.C., et al., *A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. *Arterioscler Thromb*, 1994. **14**(5): p. 840-56.
21. Stary, H.C., et al., *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995. **15**(9): p. 1512-31.
22. Tedgui, A. and Z. Mallat, [*Atherosclerotic plaque formation*]. *Rev Prat*, 1999. **49**(19): p. 2081-6.
23. Lopez, A.D., et al., *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data*. *Lancet*, 2006. **367**(9524): p. 1747-57.
24. Touze, E., et al., [*Prevalence of asymptomatic atherothrombotic lesions and risk of vascular events in patients with a stroke*]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2005. **98 Spec No 4**: p. 15-30.
25. HAS, *Recommandations de pratique clinique <<Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle - actualisation 2005>>*. 2005.
26. Levy, J.P., *Physiologie de l'hémostase primaire. Hématologie et transfusion ; collection Abrégés Masson*. Paris 2001: p. 297-300.
27. Lechat, P., *Pharmacologie. Université Pierre et Marie Curie*. octobre 2006.
28. Serebruany, V.L., et al., *Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials*. *Am J Cardiol*, 2005. **95**(10): p. 1218-22.
29. Patrono, C., et al., *Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. *Chest*, 2004. **126**(3 Suppl): p. 234S-264S.
30. Campbell, C.L., et al., *Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review*. *JAMA*, 2007. **297**(18): p. 2018-24.
31. HAS, *commission de la transparence Avis du 18 octobre 2006 acide acétylsalicylique*. 2006.
32. AFSSAPS, *Résumé des caractéristiques du produit : acide acétylsalicylique*. 2008.

33. Patrono, C., *Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs*. *J Thromb Haemost*, 2003. **1**(8): p. 1710-3.
34. Reny, J.L., et al., [*The concept of aspirin "resistance": mechanisms and clinical relevance*]. *Rev Med Interne*, 2009. **30**(12): p. 1020-9.
35. HAS, *Commission de la transparence Avis du 29 mars 2006 Cebutid*. 2006.
36. AFSSAPS, *Résumé des caractéristiques du produit : Cebutid*. 2010.
37. HAS, *Commission de la transparence Avis du 15 décembre 2010 Asasantine*. 2010.
38. HAS, *Commission de la transparence Avis du 10 mai 2006 Persantine*. 2006.
39. Little, S.H. and D.R. Massel, *Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(4): p. CD003464.
40. De Schryver, E.L., A. Algra, and J. van Gijn, *Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(3): p. CD001820.
41. Halkes, P.H., et al., *Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial*. *Lancet*, 2006. **367**(9523): p. 1665-73.
42. Sacco, R.L., et al., *Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(12): p. 1238-51.
43. Diener, H.C., et al., *Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study*. *Lancet Neurol*, 2008. **7**(10): p. 875-84.
44. Guthrie, R.M., *Review of ESPS-2: prevention of secondary stroke and transient ischemic attack using aspirin and extended-release dipyridamole. Commentary*. *Postgrad Med*, 2009. **121**(6): p. 203-5.
45. Vane, J.R. and T.W. Meade, *Second European Stroke Prevention Study (ESPS 2): clinical and pharmacological implications*. *J Neurol Sci*, 1997. **145**(2): p. 123-5.
46. AFSSAPS, *Résumé des caractéristiques du produit : ticlopidine*. 2010.
47. HAS, *Commission de la transparence Avis du 17 mars 2007 Ticlopidine*. 2006.
48. AFSSAPS, *Résumé des caractéristiques du produit : clopidogrel*. 2010.
49. Desmeules, J., *Clopidogrel et inhibiteurs de la pompe à protons : danger d'interactions?* *Pharma-Flash*, 2009. **36**(3): p. 9-12.
50. Simon, T., et al., *Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(4): p. 363-75.

51. Mega, J.L., et al., *Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel*. N Engl J Med, 2009. **360**(4): p. 354-62.
52. O'Donoghue, M.L., et al., *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**(9694): p. 989-97.
53. HAS, *Commission de la transparence Avis du 6 juin 2007 clopidogrel*. 2007.
54. Barer, D., *CAPRIE trial*. Lancet, 1997. **349**(9048): p. 355-6.
55. Peters, R.J., et al., *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**(14): p. 1682-7.
56. Mehta, S.R., et al., *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**(9281): p. 527-33.
57. Berg, J., et al., *Cost-effectiveness of clopidogrel in myocardial infarction with ST-segment elevation: a European model based on the CLARITY and COMMIT trials*. Clin Ther, 2007. **29**(6): p. 1184-202.
58. Gibson, C.M., et al., *Effects of pretreatment with clopidogrel on nonemergent percutaneous coronary intervention after fibrinolytic administration for ST-segment elevation myocardial infarction: a Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) 28 study*. Am Heart J, 2008. **155**(1): p. 133-9.
59. *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)*. CAPRIE Steering Committee. Lancet, 1996. **348**(9038): p. 1329-39.
60. Wallentin, L., *P2Y(12) inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use*. Eur Heart J, 2009. **30**(16): p. 1964-77.
61. Wiviott, S.D., et al., *Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2007. **357**(20): p. 2001-15.
62. Pride, Y.B., et al., *Effect of prasugrel versus clopidogrel on outcomes among patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention without stent implantation: a TRIal to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel (TRITON)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 38 substudy*. Am Heart J, 2009. **158**(3): p. e21-6.
63. HAS, *Commission de la transparence Avis du 22 juillet 2009 prasugrel*. 2009.
64. HAS, *Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. Conférence de consensus*. 2007.

65. AFSSAPS, *Résumé des caractéristiques du produit : abciximab*. 2008.
66. Gurbel, P.A., et al., *Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study*. *Circulation*. **121**(10): p. 1188-99.
67. Wallentin, L., et al., *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(11): p. 1045-57.
68. Verbeuren, T.J., *[Terutroban and endothelial TP receptors in atherogenesis]*. *Med Sci (Paris)*, 2006. **22**(4): p. 437-43.
69. Tunstall-Pedoe, H., et al., *Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease*. *Lancet*, 1999. **353**(9164): p. 1547-57.
70. Hanon, O., *[Coronary artery disease in patient 80 years and older]*. *Rev Prat*, 2008. **58**(14): p. 1565-70.
71. Danchin, N., et al., *[Epidemiology of acute coronary syndromes in France and in Europe.]*. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. **59S2**: p. S37-S41.
72. delahaye, F., *Prise en charge de l'infarctus du myocarde après la phase aiguë*. *Arch Mal Coeur Vaiss*, juillet 2001.
73. HAS, *prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie*. 2006.
74. Patrono, C., et al., *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**(2): p. 166-81.
75. Smith, S.C., Jr., et al., *AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **47**(10): p. 2130-9.
76. Harrington, R.A., et al., *Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. *Chest*, 2004. **126**(3 Suppl): p. 513S-548S.
77. Bertrand, M.E., et al., *Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*. *Eur Heart J*, 2002. **23**(23): p. 1809-40.
78. Yusuf, S., et al., *Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(7): p. 494-502.
79. Sabatine, M.S., et al., *Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(12): p. 1179-89.
80. King, S.B., 3rd, et al., *2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of*

- the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. Circulation, 2008. 117(2): p. 261-95.*
81. Silber, S., et al., *Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 2005. 26(8): p. 804-47.*
  82. HAS, *Guide médecin sur la maladie coronarienne. mars 2007.*
  83. *Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis, 2008. 25(5): p. 457-507.*
  84. HAS, *Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. 2008.*
  85. Tran, H. and S.S. Anand, *Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. JAMA, 2004. 292(15): p. 1867-74.*
  86. Furie, K.L., et al., *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. 42(1): p. 227-76.*
  87. Diener, H.C., et al., *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(9431): p. 331-7.*
  88. Fuster, V., et al., *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). Eur Heart J, 2006. 27(16): p. 1979-2030.*
  89. HAS, *Guide médecin sur la fibrillation auriculaire. mai 2007.*
  90. *Société française de documentation et de recherche en médecine générale. Fibrillation auriculaire : quels patients anticoaguler. Bibliomed, avril 2009: p. 344.*
  91. Gage, B.F., et al., *Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. Circulation, 2004. 110(16): p. 2287-92.*
  92. Gage, B.F., et al., *Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA, 2001. 285(22): p. 2864-70.*
  93. HAS, *Guide médecin sur les cardiopathies valvulaires et congénitales graves chez l'adulte. Actualisation décembre 2010.*

94. Bonow, R.O., et al., *ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(3): p. e1-148.
95. *Type 2 diabetes treatment: French recommendations for good practice AFSSAPS - HAS.2006*. Diabetes Metab, 2006. **32**(6): p. 643-8.
96. Ryden, L., et al., *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Eur Heart J, 2007. **28**(1): p. 88-136.
97. SFC/ACFEDIAM, *Recommandations sur la prise en charge du patient diabétique vu par le cardiologue*. 2004: p. 35-39.
98. HAS, *Guide médecin sur l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs*. mars 2007.
99. Sobel, M. and R. Verhaeghe, *Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest, 2008. **133**(6 Suppl): p. 815S-843S.
100. HAS, *Stratégie de prise en charge des sténoses de la bifurcation carotidienne - Indications des techniques de revascularisation*. mai 2007.
101. Lyrer, P., *Sténose carotidienne*. Primary Care, 2008. **8**: p. 140-141.
102. Kiernan, T.J., B.P. Yan, and M.R. Jaff, *Antiplatelet therapy for the primary and secondary prevention of cerebrovascular events in patients with extracranial carotid artery disease*. J Vasc Surg, 2009. **50**(2): p. 431-9.
103. Halliday, A., et al., *Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial*. Lancet, 2004. **363**(9420): p. 1491-502.
104. Saba, L. and G. Mallarini, *A comparison between NASCET and ECST methods in the study of carotids: evaluation using Multi-Detector-Row CT angiography*. Eur J Radiol. **76**(1): p. 42-7.
105. Rothwell, P.M., et al., *Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis*. Lancet, 2003. **361**(9352): p. 107-16.
106. Reiff, T., et al., *Stent-protected angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy: SPACE2 - a three-arm randomised-controlled clinical trial*. Int J Stroke, 2009. **4**(4): p. 294-9.

107. Lanzino, G., A.A. Rabinstein, and R.D. Brown, Jr., *Treatment of carotid artery stenosis: medical therapy, surgery, or stenting?* Mayo Clin Proc, 2009. **84**(4): p. 362-87; quiz 367-8.
108. *syndrome myéloprolifératif*. [www.orpha.net](http://www.orpha.net).
109. Prescrire, *La thrombocytémie essentielle*. La Revue Prescrire, février 2006. **26**: p. 123-125.
110. ANAES, *Thrombophilie et grossesse - Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires. Conférence de consensus*. 14 mars 2003.
111. *Pathologie vasculaire placentaire*. [www.orpha.net](http://www.orpha.net).
112. Imperiale, T.F. and A.S. Petrusis, *A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease*. JAMA, 1991. **266**(2): p. 260-4.
113. Miyakis, S., et al., *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. J Thromb Haemost, 2006. **4**(2): p. 295-306.
114. Petri, M., *Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome*. J Autoimmun, 2000. **15**(2): p. 145-51.
115. Cohen, D., et al., *Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome*. BMJ. **340**: p. c2541.
116. Ruiz-Irastorza, G., et al., *Antiphospholipid syndrome*. Lancet. **376**(9751): p. 1498-509.
117. Lim, W., M.A. Crowther, and J.W. Eikelboom, *Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review*. JAMA, 2006. **295**(9): p. 1050-7.
118. Empson, M., et al., *Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(2): p. CD002859.
119. Friberg, L., et al., *Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study)*. Eur Heart J, 2006. **27**(16): p. 1954-64.
120. Gentric, A. and S. Estivin, *[Use of anticoagulant treatments in the elderly]*. Rev Med Interne, 2006. **27**(6): p. 458-64.
121. Touze, E., *Formes anévrismales de dissection des artères cervicales*. Sang Thrombose Vaisseaux, 2002. **14**(1): p. 13-17.
122. Engelter, S., *Dissection des artères nourricières du cerveau : anticoagulation ou inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire?* forum Med Suisse, 2008. **8**(21): p. 378-382.
123. Guillon, B., *Dissections artérielles cervicales : modalités diagnostiques et thérapeutiques*. MT Cardio, 2005. **1**(4): p. 364-373.
124. Lille, u.m., *Occlusions veineuses rétiniennes*.
125. Déglise, P., *Occlusion de la veine centrale de la rétine*. 2002.

126. Bibliomed, *Quelle place pour l'aspirine en prévention primaire cardiovasculaire ?* 2006.
127. Kjeldsen, S.E., et al., *Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. Hypertension Optimal Treatment.* J Hypertens, 2000. **18**(5): p. 629-42.
128. Zanchetti, A., et al., *Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk.* J Hypertens, 2002. **20**(11): p. 2301-7.
129. SFC/ACFEDIAM, *Recommandations sur la prise en charge du patient diabétique vu par le cardiologue.* 2004.
130. HAS, *Insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée symptomatique chronique.* 2007.
131. Tribouilloy, C., *Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. Indications opératoires et interventionnelles.* Arch Mal Coeur Vaiss, 2005. **98**(2).
132. Jondeau, G., *Recommandations sur la prise en charge médicamenteuse des atteintes aortiques du syndrome de Marfan.* Arch Mal Coeur Vaiss, 2006. **99**(5): p. 540-546.
133. Tribouilloy, C., *Insuffisance aortique.*
134. *Neuropathie optique ischémique antérieure.*
135. bourdarias, J.P., *Cardiomyopathies dilatées.*
136. AFSSAPS, *Recommandations de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine.* 2009.
137. Jondeau, G., *Insuffisance cardiaque et cardiomyopathies.* Arch Mal Coeur Vaiss, 2006. **99**(2): p. 51-52.
138. *Principes d'utilisation du traitement anticoagulant chez le sujet âgé en médecine.* Sang Thrombose Vaisseaux, 2004.



## VIII. ANNEXES

### A. Annexe 1 : lettre d'invitation à participer au premier tour de l'audit



## GROUPE LORRAIN D'AUDIT MÉDICAL

1A place du marché 57220 Boulay – 03 87 57 33 60

*S'évaluer pour évoluer*

<http://www.glam-sante.org>



Audit du GLAM, proposé aux adhérents de LORFORMEP, organisme agréé par la HAS

Metz, le 1<sup>er</sup> octobre 2010

Cher Confrère,

Les traitements antiagrégants plaquettaires font partie des médicaments les plus prescrits en France. Ils ont de multiples indications qui sont en constante évolution. Ces traitements ont cependant des effets indésirables non négligeables notamment hémorragiques, qui limitent leurs indications. C'est pourquoi le GLAM vous propose cet audit intitulé :

#### **Les indications des traitements par antiagrégants plaquettaires sont-elles respectées ?**

L'audit médical est une méthode d'évaluation qui compare les pratiques des professionnels de santé à un référentiel. Son but est d'améliorer nos pratiques et ainsi de renforcer la qualité des soins délivrés à nos patients.

#### **Qui inclure ?**

Tous les patients vus en consultation, sous traitement antiagrégant plaquettaire (AAP) depuis au moins un mois et chez lesquels vous avez réalisé au moins une fois cette prescription.

#### **Comment inclure ?**

Il vous suffit de compléter la grille ci-jointe au fur et à mesure que vous êtes amené à voir en consultation des patients sous AAP. La durée du recueil s'effectuera pendant 3 mois environ. Vous adresserez ensuite la partie destinée au recueil des données à l'adresse indiquée sur la grille même si celle-ci n'est pas entièrement complétée.

Cet audit fait l'objet d'une thèse de médecine générale et son argumentaire scientifique est validé par le Pr. Th. Lecompte (CHU Nancy).

Nous vous rappelons qu'en participant à cet audit, vous acceptez que les données agrégées et anonymisées puissent faire l'objet d'une publication.

En souhaitant susciter votre intérêt pour cette démarche d'amélioration de la qualité des soins, nous vous adressons nos salutations confraternelles.

Dr Elisabeth STEYER  
Secrétaire Générale du GLAM

Mlle Julie GOEURY  
Thésarde

Remerciements : au Pr Thomas LECOMPTE (CHU NANCY) qui a bien voulu valider la grille et l'argumentaire de cet audit.

## B. Annexe 2 : Argumentaire de l'audit



### GROUPE LORRAIN D'AUDIT MÉDICAL

1A place du marché 57220 Boulay – 03 87 57 33 66

*S'évaluer pour évoluer*

<http://www.glam-sante.org>



**Les indications des traitements par antiagrégants plaquettaires sont elles respectées ?**

### ARGUMENTAIRE

Les traitements inhibiteurs plaquettaires font partie des médicaments les plus prescrits en France. Le nombre de patients bénéficiant de ce type de traitement est en constante augmentation ; il représenterait 3 à 5% de la population française. Il y aurait 200000 à 300000 nouveaux patients susceptibles de relever de ces thérapeutiques chaque année. (1)

Ces traitements ont fait la preuve de leur efficacité en prévention secondaire de nombreuses pathologies cardiovasculaires d'origine athéromateuse qui sont de plus en plus fréquentes et potentiellement graves. (2,3)

Les recommandations actuelles concernant les indications et la gestion des antiagrégants plaquettaires (AAP) sont multiples et en constante évolution, des modifications ont été notamment apportées à la définition du haut risque vasculaire chez le patient diabétique par la HAS. (4)

Cependant, il existe encore quelques incertitudes notamment en ce qui concerne le bénéfice du traitement antiagrégants plaquettaires chez les patients présentant une sténose carotide asymptomatique non chirurgicale.

En médecine ambulatoire les deux molécules les plus couramment utilisées sont Aspirine et Clopidogrel. L'Aspirine est l'inhibiteur des fonctions plaquettaires le plus étudié et correspond au traitement antithrombotique de référence dans la prévention de la thrombose compliquant l'athérosclérose, sauf pour l'artériopathie des membres inférieurs où son efficacité est moins bien documentée que celle du Clopidogrel. (1,2)

Ces deux molécules peuvent également être utilisées en association notamment en cas d'angioplastie coronaire avec pose de stent. (5)

De plus, certaines recommandations préconisent l'association de l'Aspirine aux antivitamines K chez des patients à risque thrombotique très élevé. (6)

Ces traitements ont cependant des effets indésirables non négligeables qui limitent leurs indications. Leur principal effet indésirable commun est le risque hémorragique lié à l'inhibition plaquettaire. De plus il existe un risque d'ulcérations digestives propre au traitement par Aspirine évalué à 0,06 % par an. Les éruptions cutanées sont plus fréquentes avec le Clopidogrel et entraînent un arrêt de traitement pour 0,5 % des patients. Dans un essai, il n'est pas apparu de différence statistiquement significative entre les deux molécules en ce qui concerne l'incidence globale des arrêts de traitement pour effets indésirables. (2)

Il faut également prendre en compte qu'un traitement par antiagrégants plaquettaires peut conduire à retarder une intervention chirurgicale urgente.

Compte tenu de ces effets indésirables potentiellement graves, il est indispensable de toujours évaluer le rapport bénéfice/risque d'un traitement par antiagrégants plaquettaires.

Concernant l'Aspirine ce rapport est maximal pour des posologies comprises entre 75 et 350 mg/j : les effets indésirables digestifs sont dépendants de la dose administrée, alors que l'efficacité anti-thrombotique n'augmente pas avec la dose et sûrement pas au delà de 350 mg. (7)

Une réévaluation régulière du traitement par antiagrégants plaquettaires est donc nécessaire, notamment vérification de son indication et de son absence d'effets indésirables.

J...

INDICATIONS		TRAITEMENTS AAP
Insuffisance coronaire	syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (3,5)	bithérapie antiagrégante
	syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (3,5)	bithérapie antiagrégante
	post-syndrome coronaire aigu, maladie coronaire chronique stable, suite de pontage, suite d'angioplastie coronaire (3,5)	monothérapie antiagrégante
	angioplastie coronaire avec pose de stent (3,5)	bithérapie antiagrégante
AVC ischémique	AVC ischémique à la phase aiguë en l'absence de cardiopathie emboligène (8)	monothérapie antiagrégante
	suite d'AVC ischémique à la phase aiguë en l'absence de cardiopathie emboligène (8)	monothérapie antiagrégante
Fibrillation auriculaire	FA isolée chez des patients âgés de moins de 75 ans sans facteur de risque associé (9)	monothérapie antiagrégante
Prothèse valvulaire	prothèse valvulaire mécanique avec risque embolique élevé (8)	en association avec un traitement par AVK
	prothèse valvulaire biologique sans risque thrombotique élevé après les trois premiers mois de traitement par AVK (8)	après les trois premiers mois de traitement par antivitamine K
Prévention primaire	diabétique avec atteinte rénale (albuminurie > 300 mg/24h ou clairance de la créatinine < 60 ml/min) (4)	monothérapie antiagrégante
	diabétique de plus de 10 ans avec deux facteurs de risque cardiovasculaire associés (4)	monothérapie antiagrégante
Artéropathie oblitérante des membres inférieurs en dehors des complications sigées	symptomatique (10)	monothérapie antiagrégante
	non symptomatique (10)	monothérapie antiagrégante
Sténose carotide	suite de chirurgie carotidienne (11)	monothérapie antiagrégante
	suite d'endartérectomie avec pose de stent (11)	bithérapie antiagrégante
Syndrome myéloprolifératif	thrombocythémie essentielle (12,13)	monothérapie antiagrégante
	polyglobulie (12,13)	monothérapie antiagrégante
Pathologie vasculaire placentaire (13,14)		monothérapie antiagrégante
Syndrome des antioeuvres antiphospholipidiques (13,14)		monothérapie antiagrégante

#### RÉFÉRENCES

- 1) République française. Arrêté de novembre 2006 fixant les recommandations pour une pratique efficace des antiagrégants plaquettaires. Journal Officiel du 5 Avril 2007.
- 2) Prescrire Rédaction. Indications de l'aspirine et des autres antiagrégants plaquettaires. Rev Presc 1999 ; 19 (201) : 839-52.
- 3) Patrono C, Bachmann F, et al. 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. European Heart Journal 2004 ; 25 : 166-181.
- 4) Haute Autorité de santé. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation) : Synthèse. Saint-Denis : HAS ; 2006.
- 5) Haute Autorité de Santé. ALD 13 maladie coronarienne. Saint-Denis : HAS 2009.
- 6) Bonow et al. ACC/AHA Practice Guidelines. JACC Vol. 48, No. 3, 2006 August 1, 2006 : e112-118.
- 7) Serebruany V, Steinhubl S, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. Am J Cardiol 2005; 95: 1218-1222.
- 8) Haute Autorité de santé. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. Saint-Denis : HAS ; 2008.
- 9) Haute Autorité de santé. Fibrillation auriculaire. Saint-Denis : HAS ; 2007.
- 10) Haute Autorité de santé. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs. Saint-Denis : HAS ; 2006.
- 11) Haute Autorité de santé. Stratégie de prise en charge des sténoses de la bifurcation carotidienne-Indications des techniques de revascularisation. Saint-Denis : HAS ; 2007.
- 12) Prescrire Rédaction. La thrombocythémie essentielle. Rev Prescrire 2006 ; 26(269) :123-125.
- 13) Lecompte T, Toussaint-Hacquard M. Inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire. EMC (Elsevier,Paris) EMC-Hématologie 2 (2005) :35-51.
- 14) Haute Autorité de santé. Conférence de consensus. Thrombophilie et grossesse. Paris : HAS ; 2003

## C. Annexe 3 : Grille de l'audit

**GROUPE LORRAIN D'AUDIT MEDICAL**  
1A place du Marché 57220 BOULAY - 03 87 57 33 66  
S'évaluer pour évoluer  
<http://www.glam-sante.org>  
Audit du GLAM proposé aux adhérents de LORRAINE; organisme agréé par la HHS  
Médicos concernés : Cardiologie

**Les Indications des Traitements par Anticoagulants Plaquettaires sont-elles respectées ?**  
**Qui indique ?** Tout patient vu en consultation sous traitement antiagrégant plaquettaire depuis au moins un mois et chez lequel vous avez réalisé au moins une fois la prescription.  
**Comment indiquer ?** Complétez la grille avec les 20 prochains patients vus en consultation et répondant aux critères d'inclusion

PARTIE A CONSERVER		PARTIE A REMPLIR AU SEUL DU PAU MEDICAL				AAP - 1 <sup>er</sup> JOUR	
N°	Nom Prénom	Age	Code correspondant à l'indication du traitement ? (*)	autres situations	Depuis combien de temps le patient est-il sous AMP ?	Quelle est la ou les molécules utilisées et à quelle posologie?	Commentaires (difficultés rencontrées...)
ex	Dupont Marcel	55	I C		5 ans	Aspirine 75mg	
ex	Dumont Gérard	50	A S	sténose carotide sans indication chirurgicale	1 an	Clopidogrel 75 mg	
ex	Marchal Hervé	60	I C		9 mois	e 75mg + daptogrel	bélirapac pour angioplastie avec pose de stent actif
ex	François Henri	80	A S	fibrillation auriculaire > 75 ans	4 mois	Aspirine 75mg	risque de chutes du patient
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							

\* se reporter au document joint. Si l'indication ne figure pas dans la liste, écrire "AS" et la mentionner en toutes lettres dans la partie "autres situations"

## **D. Annexe 4 : Les indications du traitement par inhibiteurs plaquettaires**

# Les indications du traitement par inhibiteurs plaquettaires

- Insuffisance coronaire (IC)
    - Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (*indication d'une bithérapie antiplaquettaire pendant 9 à 12 mois*)
    - Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (*indication d'une bithérapie, durée fonction du type de revascularisation envisagée*)
    - post-syndrome coronaire aigu, maladie coronaire chronique stable, suite de pontage, suite d'angioplastie coronaire
    - Angioplastie avec pose de stent (*indication d'une bithérapie anti plaquettaire : aspirine et clopidogrel ; durée déterminée par le cardiologue*)
  - Accident vasculaire cérébral ischémique (AVC)
    - AVC à la phase aiguë sauf si cardiopathie emboligène
    - Suite d'AVC ischémique en l'absence de cardiopathie emboligène
  - Fibrillation auriculaire atriale (FA)
    - Fibrillation auriculaire isolée, non valvulaire, chez des patients âgés de moins de 75 ans sans facteurs de risque associés
  - Prothèse valvulaire (PV)
    - Prothèse valvulaire mécanique avec risque embolique élevé (antécédent d'embolie, prothèse mitrale, coronaropathie associée) (*en association avec un traitement AVK*)
    - Prothèse biologique sans risque thrombotique élevé après les trois premiers mois de traitement par AVK recommandés
  - Diabète à haut risque vasculaire (D)
    - Diabète avec atteinte rénale (albuminurie > 300 mg/24h ou clairance de la créatinine < 60 ml/min), ou diabétique de plus de 10 ans avec deux facteurs de risque cardiovasculaire associés
  - Artériopathie des membres inférieurs (AOMI)
    - Symptomatique
    - Asymptomatique (index de pression systolique < 0,90)
    - Suite d'angioplastie avec pose de stent (*indication d'une bithérapie antiplaquettaire : aspirine et clopidogrel pendant les premières semaines*)
  - Sténose carotide (SC)
    - Suite de chirurgie carotide
    - Suite d'angioplastie carotide avec pose de stent (*indication d'une bithérapie antiplaquettaire : aspirine et clopidogrel pendant 1 mois*)
  - Syndrome myéloprolifératif (thrombocytémie essentielle, polyglobulie) (SM) selon indication du spécialiste en hématologie
  - Pathologie vasculaire placentaire (PVP) selon indication du spécialiste en grossesses pathologiques
  - Syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) selon indication du spécialiste en médecine interne et/ou vasculaire
-

## E. Annexe 5 : guide méthodologique du GLAM

### **Audit : le guide méthodologique du GLAM** Un vade-mecum pour ne rien oublier

1. Définir précisément le thème : quelle est la question ? (principale, possibilité de questions secondaires)
2. La cible : quels sont les professionnels concernés ? Quel secteur géographique ? Envoi en nombre ou en 2 temps ou ciblé ?
3. Ecrire l'argumentaire scientifique (nos références) et pragmatique : quelle justification à cet audit compte tenu de ce la connaissance actuelle des pratiques. L'argumentaire précise la méthodologie de l'audit (encadré habituel)
4. Rechercher une éventuelle validation universitaire (étape facultative)
5. Un partenariat à rechercher ? avec ou sans co financement.
6. Définir le budget et le financement
7. Les critères évalués : la grille
8. Les critères d'inclusion (qui inclure?)
9. Le mode d'inclusion (comment inclure : rétro ou prospectif)
10. La durée du recueil et / ou le nombre de patients à inclure
11. Réaliser le test de faisabilité
12. Ecrire la lettre d'invitation (signée du responsable de l'audit, du chargé de l'exploitation et éventuellement du responsable de la structure partenaire), qui fait référence à la loi du 14/08/2004.
13. Le chevalet (si le budget le permet)
14. Définir les objectifs (la norme) en vue du 2<sup>ème</sup> tour
15. Etablir le calendrier prévisionnel
16. Faire signer l'engagement de confidentialité au chargé de l'exploitation
17. Demander aux participants l'autorisation de publier les résultats agrégés
18. Recueil des grilles et relance éventuelle
19. Exploiter le 1<sup>er</sup> tour
20. Envoyer les résultats à chaque participant en dégageant points forts de la pratique et "gisements de qualité"
21. Organiser une ou plusieurs réunions de restitution afin de proposer des pistes d'amélioration en vue du 2<sup>ème</sup> tour (nos recommandations)
22. Demander aux participants de définir leur piste personnelle d'amélioration des pratiques, élaborée avec l'aide d'un médecin habilité. La piste est définie par l'utilisateur, éventuellement choisie parmi les pistes proposées par le groupe. Elle est confidentielle.
23. Recueil du 2<sup>ème</sup> tour et relance éventuelle
24. Exploiter le 2<sup>ème</sup> tour
25. Envoyer les résultats à chaque participant et une attestation de participation
26. Publier

## F. Annexe 6 : Gradation des recommandations selon l'AHA

		SIZE OF TREATMENT EFFECT <span style="float: right;">→</span>			
		CLASS I <i>Benefit &gt;&gt;&gt; Risk</i> Procedure/Treatment <b>SHOULD</b> be performed/administered	CLASS IIa <i>Benefit &gt;&gt; Risk</i> <i>Additional studies with focused objectives needed</i> <b>IT IS REASONABLE</b> to perform procedure/administer treatment	CLASS IIb <i>Benefit ≥ Risk</i> <i>Additional studies with broad objectives needed; additional registry data would be helpful</i> Procedure/Treatment <b>MAY BE CONSIDERED</b>	CLASS III <i>Risk ≥ Benefit</i> Procedure/Treatment should <b>NOT</b> be performed/administered <b>SINCE IT IS NOT HELPFUL AND MAY BE HARMFUL</b>
ESTIMATE OF CERTAINTY (PRECISION) OF TREATMENT EFFECT	LEVEL A Multiple populations evaluated* Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's usefulness/efficacy less well established</li> <li>Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful</li> <li>Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>
	LEVEL B Limited populations evaluated* Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>Some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's usefulness/efficacy less well established</li> <li>Greater conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful</li> <li>Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>
	LEVEL C Very limited populations evaluated* Only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>Only expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's usefulness/efficacy less well established</li> <li>Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful</li> <li>Only expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>
Suggested phrases for writing recommendations*		should is recommended is indicated is useful/effective/beneficial	is reasonable can be useful/effective/beneficial is probably recommended or indicated	may/might be considered may/might be reasonable usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established	is not recommended is not indicated should not is not useful/effective/beneficial may be harmful

## G. Annexe 7 : Gradation des recommandations selon la HAS.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)

### Niveau de preuve 1

Essais comparatifs randomisés de forte puissance  
Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés  
Analyse de décision basée sur des études bien menées

### Niveau de preuve 2

Essais comparatifs randomisés de faible puissance  
Études comparatives non randomisées bien menées  
Études de cohorte

### Niveau de preuve 3

Études cas-témoins

### Niveau de preuve 4

Études comparatives comportant des biais importants  
Études rétrospectives  
Séries de cas

grade des recommandations

A

Preuve scientifique établie

B

Présomption scientifique

C

Faible niveau de preuve



VU

**NANCY, le 15 mars 2011**

Le Président de Thèse

**NANCY, le 15 mars 2011**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Th. LECOMPTE**

**Professeur H. COUDANE**

**AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 3568**

**NANCY, le 17 mars 2011**

**LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1**

Par délégation

**Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON**

## RESUME DE LA THESE

Les traitements inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire ou agents antiplaquettaires (AAP) font partie des médicaments très prescrits en France. Cependant ils ne sont pas dénués d'effets indésirables dont l'hémorragie. Partant de ce constat, le Groupe Lorrain d'Audit Médical a proposé aux médecins généralistes lorrains, par l'intermédiaire d'un audit médical, d'évaluer leur pratique sur le thème : "Les indications des agents antiplaquettaires sont-elles respectées?". L'audit médical consiste à évaluer ses pratiques professionnelles en les comparant à des référentiels admis pour améliorer la qualité des soins délivrés au patient. L'interprétation de cette étude est limitée par la faible participation des médecins généralistes lorrains (1.88%) qui ne correspondent pas à un échantillon représentatif de cette population et par l'élaboration du référentiel qui reste global et qui ne reflète pas les nombreuses nuances que comportent les indications des AAP.

85% des patients inclus dans cet audit le sont pour une indication correspondant au référentiel établi. Parmi les 15% inclus pour d'autres situations non conforme à ce référentiel, on retrouve 30% de patients inclus pour une situation où les recommandations sont basées sur une extrapolation des recommandations actuelles (sténose carotide asymptomatique) ; 24% de patients inclus pour une fibrillation atriale associée à des facteurs de risque majorant le risque thrombotique et pour 9% d'entre eux l'indication n'est pas retrouvée dans le dossier médical au moment de l'inclusion.

Lors de ce recueil de données, les AAP ont rarement été prescrits dans des situations où il est établi qu'ils n'ont pas de bénéfice pour le patient. Il serait intéressant de réaliser un audit uniquement sur le traitement antithrombotique des patients présentant une fibrillation atriale, ou bien de réaliser un audit permettant d'évaluer si les patients qui ont un bénéfice établi à être traité par AAP le soient bien.

---

### TITRE EN ANGLAIS

Medical audit : are the indications of the antiplatelets agents respected ?

---

THESE DE MEDECINE GENERALE – ANNEE 2011

---

### MOTS CLES

Agents antiplaquettaires - audit médical - évaluation

---

### INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex