

TABLE DES MATIERES :

	<u>Pages</u>
Liste des illustrations	11
Liste des abréviations	16
INTRODUCTION	18
Partie I : De la physiopathologie aux manifestations cliniques de l'athérombose :	19
1. Définition de l'athérombose	19
2. L'athérombose : un enjeu majeur de santé publique	21
a. <u>Données épidémiologiques</u>	21
b. <u>Épidémiologie par localisation</u>	22
3. Physiopathologie de l'athérombose	25
a. <u>Structure de la paroi vasculaire</u>	25
b. <u>Genèse de la plaque d'athérosclérose</u>	26
c. <u>Évolution de la plaque jusqu'à la rupture</u>	29
d. <u>Le processus thrombotique</u>	31
i. <i>L'hémostase primaire</i>	32
ii. <i>La cascade de coagulation</i>	34
iii. <i>Conséquence du processus thrombotique</i>	35
e. <u>L'athérombose en fonctions des différents territoires</u>	36
i. <i>Au niveau du myocarde</i>	37
ii. <i>Au niveau du cerveau</i>	38
iii. <i>Au niveau des membres inférieurs</i>	38
4. Facteurs de risque de l'athérombose	38
a. <u>Les facteurs de risque de la maladie coronaire</u>	38
i. <i>Caractéristiques constitutionnelles</i>	39
ii. <i>Styles de vie et comportement</i>	40
iii. <i>Caractéristiques physiologiques ou biochimiques</i>	42
b. <u>Les facteurs de risque de la maladie cérébrale</u>	45
c. <u>Les facteurs de risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs</u>	47
d. <u>Vers un abord global du risque cardiovasculaire</u>	47
5. Manifestations cliniques de l'athérombose	49
a. Manifestations cliniques des lésions d'athérombose coronaire	50
i. <i>Angor stable</i>	50
ii. <i>Syndromes coronaires aigus</i>	51
iii. <i>Mort subite</i>	53

b.	Manifestations cliniques des lésions cérébraux-vasculaires de l'athérombose	54
i.	<i>Les catégories d'AVC et leurs étiologies</i>	54
ii.	<i>L'accident ischémique transitoire</i>	55
iii.	<i>L'accident ischémique cérébral</i>	57
c.	Manifestations cliniques de l'athérombose aux membres inférieurs	57
i.	Rappels et signes cliniques	57
ii.	Classification	58
Partie II : Les principaux traitements de l'athérombose :.....		59
1.	Les principaux traitements anti-agrégants	59
a.	<u>Aspirine</u> : inhibiteur de la cyclo-oxygénase-1	59
b.	<u>Thiénopyridines</u>	61
i.	<i>Clopidogrel (Plavix®)</i>	61
ii.	<i>Prasugrel (Efient®)</i>	65
1.1.1.1.	<u>Les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa</u>	66
•	<i>abciximab (ReoPro®)</i>	
•	<i>eptifibatide (Integrilin®)</i>	
•	<i>tirofiban (Agrastat®)</i>	
1.1.1.2.	<u>Les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines (CPTP)</u>	67
i.	<i>Ticagrelor</i>	67
ii.	<i>Cangrelor</i>	69
2.	Les principaux traitements anticoagulants	69
2.1.1.1.	<u>Les anticoagulants oraux</u>	70
i.	<i>Les Antivitamines K (AVK)</i>	70
ii.	<i>Les nouveaux anticoagulants oraux</i>	72
iii.	<i>Les xaban (rivaroxaban, apixaban)</i>	74
2.1.1.2.	<u>Les anticoagulants injectables</u>	75
i.	<i>Les héparines standard non fractionnées (HNF)</i>	76
ii.	<i>Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)</i>	78
3.	Les thrombolytiques	80
•	<i>Altéplase</i>	
•	<i>Rétéplase</i>	
•	<i>Ténectéplase</i>	
•	<i>Streptokinase</i>	
•	<i>Urokinase</i>	
Partie III : Prise en charge de la maladie athérombotique.....		83
1.	Prévention primaire	84
a.	<u>Mesures hygiéno-diététiques</u>	84
b.	<u>Traitements médicamenteux</u>	84
i.	<i>Antihypertenseurs</i>	84

ii.	<i>Hypolipidémiantes</i>	85
iii.	<i>Antidiabétiques</i>	86
iv.	<i>Place des anti-agrégants plaquettaires?</i>	86
2.	Prévention secondaire	89
a.	<u>Prise en charge de l'athérombose coronaire</u>	89
i.	<i>Diagnostic</i>	89
ii.	<i>Traitements</i>	93
a.	<i>Les traitements anti-ischémiques</i>	93
o	Bêtabloquants	
o	Dérivés nitrés	
o	Inhibiteurs calciques	
b.	<i>Les traitements des syndromes coronaires aigus</i> ..	94
o	Prise en charge des SCA avec sus décalage du segment ST	95
i.	Stratégie de reperfusion	96
ii.	Les traitements adjuvants	100
iii.	Les antithrombotiques	100
iv.	Les autres traitements adjuvants	103
o	Prise en charge des SCA sans sus décalage du segment ST (angor instable et infarctus du myocarde sans one Q).....	103
i.	Les antiplaquettaires	103
ii.	Les anti-GPIIb/IIIa	107
iii.	Les héparines Non Fractionnées (HNF) et Héparines à Bas Poids Moléculaires (HBPM)	109
iv.	Le Fondaparinux	111
b.	<u>Prise en charge de l'athérombose cérébrovasculaire</u>	113
i.	<i>Diagnostic</i>	113
ii.	<i>Prise en charge à la phase aiguë de l'accident vasculaire ischémique:</i>	114
a.	Qu'est-ce qu'une unité de neurologie vasculaire ?	114
b.	La thrombolyse	115
c.	Traitement par agents antiplaquettaires	117
d.	Anticoagulation précoce	117
iii.	<i>Prévention secondaire de l'AVC ischémique</i>	117
a.	Correction des facteurs de risque artériels	117
b.	Traitement par agents antiplaquettaires	118
c.	Traitement par anticoagulants oraux	123
d.	Chirurgie et angioplastie	123

c. <u>Prise en charge de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs</u>	125
i. <i>Diagnostic</i>	125
ii. <i>Diagnostiquer l'extension de la maladie athérombotique aux autres territoires</i>	129
iii. <i>Prise en charge des facteurs de risque et traitement médicamenteux</i>	130
a. <i>Abaisser la pression artérielle</i>	130
b. <i>Abaisser le cholestérol</i>	131
c. <i>Traitement par anti-agrégants plaquettaires</i>	132
d. <i>Traiter le diabète</i>	133
e. <i>Modification de mode de vie</i>	134
f. <i>Traitement symptomatique</i>	134
g. <i>Programme de réadaptation</i>	134
CONCLUSION	136
BIBLIOGRAPHIE	137
RESUMÉ	152

LISTE DES ILLUSTRATIONS :

FIGURES :

Figure 1 : Formation d'un thrombus sur plaque athéromateuse.	p. 14
Figure 2 : Processus évolutif de l'athéromatose	p. 15
Figure 3 : Chevauchement des maladies vasculaires touchant différents territoires. Données de l'étude CAPRIE	p. 16
Figure 4: Distribution de la mortalité par groupe de pathologie. D'après The World Health Report-WHO, 2008	p. 18
Figure 5: Prévalence de la claudication intermittente dans différentes études.	p. 20
Figure 6 : Incidence de la claudication intermittente selon cinq grandes études internationales.	p. 22
Figure 7 : Structure de la paroi vasculaire	p. 23
Figure 8 : Structure du système artériel	p. 23
Figure 9: Les stades anatomiques de l'athérosclérose, selon H.C. STARY (1994)	p. 24
Figure 10 : La genèse de la plaque d'athérome	p. 25
Figure 11 : La plaque d'athérosclérose adulte	p. 26
Figure 12 : Différence quantitative entre plaque vulnérable et plaque stable	p. 27
Figure 13 : Description des deux processus hémostatique aboutissant à la formation du thrombus	p. 29
Figure 14 : Le processus thrombotique.	p. 30
Figure 15 : Modification de la forme des plaquettes suite à l'adhésion	p. 30
Figure 16a: Plaquettes normales - forme discoïdale	p. 31
Figure 16b : Plaquettes activées - agrégation avec pont de fibrines	
Figure 17 : Facteurs de coagulation et leurs dénominations.	p. 32
Figure 18 : La cascade enzymatique de la coagulation	p. 32

Figure 19 : Développement de l'athérombose - un processus progressif et généralisé.	p. 33
Figure 20 : Manifestations cliniques de l'athérombose selon le territoire	p. 34
Figure 21 : Fréquence des antécédents familiaux de maladies coronaires chez les patients coronariens de l'étude EUROASPIRE	p. 39
Figure 22 : Effet de l'arrêt du tabac sur le risque de récurrence d'IDM non fatal chez le coronarien connu	p. 40
Figure 23 : Incidence des IDM sur 7 ans chez les patients diabétiques et non-diabétiques	p. 42
Figure 24: Risque relatif en fonction du taux de CRP (mg/L)	p. 43
Figure 25 : Les cinq facteurs de risque les plus importants des AVC, d'après INTERSTROKE	p. 44
Figure 26 : Risque d'AVC associé aux nombres de cigarettes par jour pour tous les AVC, les AVC ischémiques et les AVC hémorragiques.	p. 45
Figure 27 : Tableau d'évaluation du RCV global par le modèle proposé par le Consortium SCORE.	p. 48
Figure 28: Manifestations cliniques d'athérombose en fonction des différents territoires.	p. 51
Figure 29 : Les syndromes coronaires aigus avec et sans sus-décalage du segment ST.	p. 52
Figure 30 : Fréquence relative des AVC et principales causes d'infarctus cérébral.	p. 56
Figure 31 : Pronostic des patients après un AIT	p. 58
Figure 32 : Mécanisme d'action de l'aspirine	p. 62
Figure 33 : Transformation du clopidogrel en métabolite actif	p. 64
Figure 34 : Les indications thérapeutiques du clopidogrel	p. 65
Figure 35 : Mécanisme d'action du clopidogrel.	p. 66
Figure 36 : Mécanisme d'action du Ticagrelor	p. 71

Figure 37. Cycle de la vitamine K et mode d'action des antivitamines K	p. 73
Figure 38 : Mécanisme d'action des nouveaux anticoagulants.	p. 75
Figure 39 : Indication des inhibiteurs des facteurs Xa	p. 76
Figure 40 : Mécanisme d'action des anticoagulants dans la cascade de coagulation	p. 77
Figure 41 : Distribution du poids moléculaire de l'HNF et d'une HBPM	p. 78
Figure 42 : Action de la séquence pentasaccharidique sur l'antithrombine III et inhibition de l'activité anti Xa	p. 79
Figure 43 : Représentation schématique des interactions entre héparine, antithrombine, facteur Xa et facteur IIa	p. 81
Figure 44: Mécanisme d'action d'un des agents thrombolytiques (la streptokinase®)	p. 82
Figure 45 : Prise en charge de la maladie athérombotique.	p. 88
Figure 46 : Évènements vasculaires majeurs dans les essais de prévention primaire.	p. 89
Figure 47 : Design de l'étude CHARISMA.	p. 93
Figure 48 : Matériels nécessaire à la réalisation d'un ECG de repos et tracé électrographique présentant des anomalies de repolarisation	p. 95
Figure 49 : Réalisation d'un ECG d'effort	p. 96
Figure 50 : Technique de coronarographie	p. 97
Figure 51 : Visualisation des obstructions artérielle par la technique de coronarographie	p. 97
Figure 52 : Échographie myocardique de repos	p. 97
Figure 53 : Échographie de stress au cours d'un effort.	p. 98
Figure 54 : Exemple de scintigraphie cardiaque anormale	p. 99
Figure 55 : Tracé d'un électrocardiogramme normal PQRST	p. 100
Figure 56 : Classification clinique des syndromes coronaires aigus selon les recommandations européennes ESC 2011.	p. 101

Figure 57 : Les stents diffèrent de par la façon dont ils sont dilatés dans le vaisseau sur le site d'occlusion ; de par le matériau dont ils sont composés ; et par leur configuration.	p. 103
Figure 58 : Angioplastie coronaire avec pose d'un stent	p. 104
Figure 59 : Les principaux délais et intervalles de temps dans le traitement du SCA ST+	p. 105
Figure 60 : Algorithme de stratégie de reperfusion d'un SCA ST+ dans les 24 heures suivant le premier contact médecin (PCM), selon les recommandations de l'ESC 2012	p. 106
Figure 61 : Résultat sur le critère principal de jugement dans l'étude PLATO	p. 112
Figure 62 : Effet d'un traitement antiplaquettaire chez des patients avec un antécédent d'AVC ou d'AIT traités pendant 3 ans.	p. 131
Figure 63: Risque cumulé d'AVC ischémique d'IDM ou de décès vasculaire	p. 132
Figure 64 : Réduction du risque relatif de survenue d'événements ischémiques sur l'ensemble de la population CAPRIE.	p. 133
Figure 65: Résultats d'efficacité de l'étude MATCH.	p. 164
Figure 66 : Degré de sténose carotidienne symptomatique.	p. 136
Figure 67 : Odds ratio des facteurs de risque de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.	p. 142
Figure 68 : Différentes localisation de la palpation du pouls périphérique.	p. 143
Figure 69 : Taux de survie à 10 ans stratifié en fonction de l'IPS.	p. 144
Figure 70 : Résultats de l'étude ATTEST .	p. 145
Figure 71 : Résultats de l'étude HOPE.	p. 147
Figure 72 : Résultats de l'étude HPS.	p. 148
Figure 73 : Résultats de l'étude CAPRIE.	p. 149
Figure 74 : Amélioration fonctionnelle de la claudication et de la qualité de vie.	p. 151

TABLEAUX :

Tableau 1 : Facteurs de risque de la maladie coronaire	p. 38
Tableau 2 : Facteurs de risque cardiovasculaires, selon la HAS, 2006	p. 46
Tableau 3 : Classification de l'angor stable selon la société de cardiologie canadienne.	p. 52
Tableau 4 : Étiologies de la mort subite d'origine coronaire à partir d'enregistrements ECG ambulatoires	p. 55
Tableau 5 : Symptômes évocateurs d'AIT	p. 57
Tableau 6 : Classification de Leriche et Fontaine	p. 59
Tableau 7 : Indications des différentes HBPM en fonction des dosages	p. 80
Tableau 8 : Indication du fondaparinux en fonction des dosages.	p. 81
Tableau 9 : Résumé des principaux délais et objectifs de traitement dans la prise en charge des SCA ST+, selon les recommandations de l'ESC 2012	p. 105
Tableau 10 : Caractéristiques des antiplaquettaires oraux	p. 110
Tableau 11 : Recommandations européennes pour les traitements anti-agrégants plaquettaires oraux	p. 113
Tableau 12 .Recommandations pour les inhibiteurs des récepteurs des GpIIb/IIIa	p. 115
Tableau 13 : Principales études des HNF dans les syndromes coronaires aigus.	p. 116
Tableau 14 : Études ayant évaluées les HBPM dans les syndromes coronaires aigus.	p. 117
Tableau 15 : Deux études majeures ont évalué l'intérêt du fondaparinux en comparaison avec l'héparine : OASIS 5 et OASIS 6	p. 119
Tableau 16 : Recommandations européennes pour les anticoagulants	p. 120
Tableau 17 : Taux d'effets secondaires dans les deux groupes : clopidogrel et aspirine.	p. 133

LISTE DES ABREVIATIONS :

AAP :	Anti-agrégant Plaquettaire
AAS :	Acide Acétylsalicylique
ADP :	Adénosine Diphosphate
AI :	Angor Instable
AIC :	Accident Ischémique Cérébral
AIT :	Accident Ischémique Transitoire
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES :	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
AOMI :	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ASA :	Aspirine
AT :	Antithrombine
ATT :	Antithrombotic Trialists
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
AVK :	Anti-vitamine K
Ca++ :	Calcium ionisé
CEC :	Circulation Extracorporelle
CML :	Cellules Musculaires Lisses
COX :	Cyclo-Oxygénase
CPK :	Créatine phosphokinase
CPTP :	Cyclopentyl-triazolo-pyrimidines
CRP :	c Reactive Protein
EAT :	Endartérectomie Carotidienne
ECG :	Électrocardiogramme
EP :	Embolie Pulmonaire
ETEV :	Évènements Thromboemboliques Veineux
FT :	Facteur Tissulaire
GPIIb/IIIa :	Glycoprotéine IIb/IIIa
HAS :	Haute Autorité de Santé
HBPM :	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HDL :	High Density Lipoprotein
HNF :	Héparine Non Fractionnée
HTA :	Hypertension Artérielle
IC :	Intervalle de Confiance
ICAM-1 :	InterCellular Adhesion Molecule-1
VCAM-1 :	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
ICP :	Intervention Coronaire Percutanée
IDM :	Infarctus du Myocarde
IEC :	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
INR :	International Normalized Ratio
IPS :	Index de Pression Systolique
LDL :	Low Density Lipoprotein
MCP-1 :	Monocyte Colony Protein-1
M-CSF :	Monocyte Colony Stimulating Factor
MCV :	Maladie Cardiovasculaire
MMPs :	Métalloprotéinase

NFP :	Numération Formule Plaquette
NYHA :	New York Heart Association
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OR :	Odds Ratio
PAC :	Pontage aorto-coronaire
PAD :	Pression Artérielle Diastolique
PCI :	Percutaneous Coronary Intervention
PCM :	Premier Contact Médecin
PM :	Périmètre de Marche
PPAR :	Peroxisome Proliferator Activating Receptors
RCV :	Risque Cardiovasculaire
RR :	Risque Relatif
rtpa :	Activateur Tissulaire du Plasminogène
SCA :	Syndrome Coronaire Aigu
SCA ST- :	Syndrome Coronaire Aigu sans sus-décalage du segment ST
SCA ST+ :	Syndrome Coronaire Aigu avec sus-décalage du segment ST
SCDI :	Salle de Coronarographie Diagnostique et Interventionnelle
SCORE :	Systematic COronary Risk Evaluation
SK :	Streptokinase
TIH :	Thrombopénie Induite par l'Héparine
TIMPs :	Tissue Inhibitor of MetalloProteinases
TNF-alpha :	Tumor Necrosing Factor alpha
IL-1 :	Interleukine 1
CML :	Cellule Musculaire Lisse
TVP :	Thrombose Veineuse Profonde
TXA2 :	Thromboxane A2
UK :	Urokinase
UNV :	Unité de Neurologie Vasculaire
WHO :	World Health Organisation

INTRODUCTION :

De part son caractère diffus et ubiquitaire, la maladie athérombotique impose une *prise en charge du patient de façon globale*. Longtemps, les manifestations cliniques de l'athérombose (infarctus, accident vasculaire cérébral etc..) ont été traitées de façon isolée et cloisonnée. Aujourd'hui, la vision moderne décrit une maladie systémique, qui peut potentiellement toucher plusieurs artères à la fois, ce qui justifie un bilan d'extension minimum sur les trois territoires majeurs : coronaire, cérébrovasculaire et périphérique¹.

Le taux de mortalité élevé lié à l'athérombose en fait un *véritable enjeu de santé publique*. Alors que la mortalité cardiovasculaire a considérablement baissé durant les trois dernières décennies dans les pays développés (selon les résultats du registre MONICA), les maladies cardiovasculaires (MCV) représentent encore la première cause de décès dans le monde. En revanche, la France présente une fréquence des MCV bien plus favorable que ses voisins anglo-saxons : le bulletin épidémiologique hebdomadaire a publié en 2007 une mortalité cardiovasculaire en baisse de 56% entre 1980 et 2004 et positionnant, pour la première fois, le cancer comme la première cause de mortalité^{2,3}.

Cette réduction est due dans plus de 50% des cas à la prévention et la prise en charge des facteurs de risque et, dans 25-40% des cas à l'amélioration des traitements des 30 dernières années³. Dans les années 50, l'aspirine et la warfarine représentaient la pierre angulaire du traitement des MCV. Et ce n'est que depuis ces 20 dernières années que l'innovation thérapeutique s'est intensifiée avec l'arrivée de nouveaux entrants, tels que les thiényridines, les antagonistes sélectifs du récepteur P2Y12, les anticoagulants oraux et injectables, les thrombolytiques, les anti-GPIIb/IIIa etc.

L'objectif de ce travail est de décrire cette maladie et de faire un état des lieux des connaissances actuelles d'un point de vue épidémiologique, physiopathologique et clinique. Une deuxième partie décrira les différents traitements disponibles en 2013. Et enfin, la troisième partie passera en revue les différentes approches thérapeutiques de l'athérombose, en se basant non seulement sur les recommandations nationales et/ou européennes mais aussi sur les résultats de grandes études internationales.

Partie I : De la physiopathologie aux manifestations cliniques de l'athéromatose

1. Définition de l'athéromatose¹:

L'athéromatose est caractérisée par une rupture ou une érosion soudaine et imprévisible d'une plaque athéromateuse, suivie d'une activation plaquettaire et de la formation d'un thrombus. (Figure 1). L'athéromatose constitue donc une complication thrombotique de l'athérosclérose.

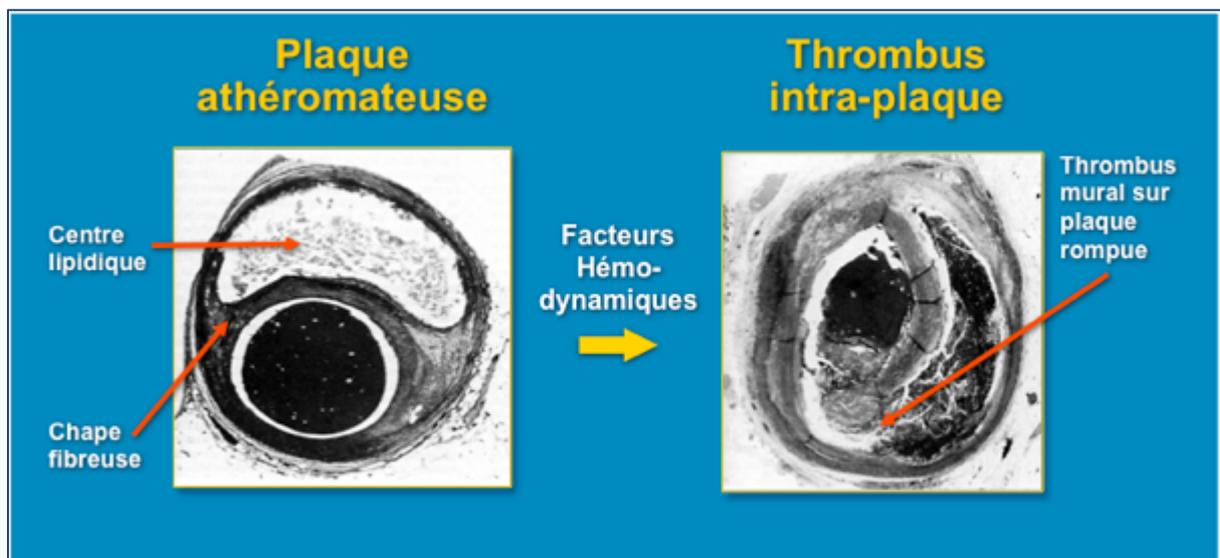


Figure 1: Formation d'un thrombus sur plaque athéromateuse ⁴.

La principale caractéristique de l'athéromatose est la progression lente et continue qui touche principalement les grosses artères et les artères de taille moyenne, et ce, durant plusieurs décennies. Les plaques athéromateuses stables envahissent progressivement la lumière artérielle et peuvent provoquer une ischémie chronique se traduisant par de l'angor stable ou une claudication intermittente selon le lit vasculaire touché. (Figure 2)

Les plaques athéromateuses instables peuvent subir des ruptures qui conduisent à la formation de thrombus riche en plaquettes susceptible d'obstruer partiellement ou complètement l'artère et de provoquer des symptômes ischémiques aigus, tels qu'un infarctus du myocarde (IDM) ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique.

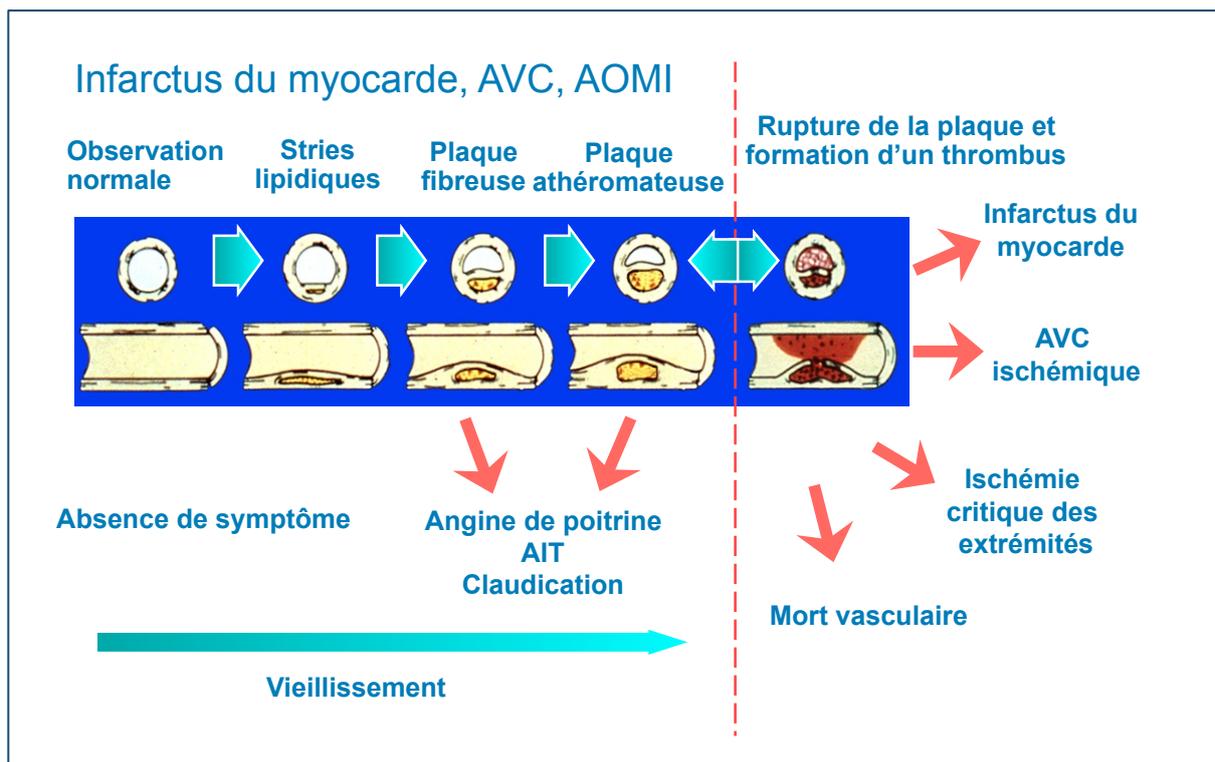


Figure 2: Processus évolutif de l'athéromatose⁵. D'après Ross R. NEJM 1999.
 AIT : Accident Ischémique Transitoire ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs.

L'athéromatose est une pathologie ubiquitaire, diffuse pouvant toucher divers territoires à la fois. Les plus fréquemment concernés sont le myocarde, le cerveau et les membres inférieurs⁴. Un patient athéromatose devra d'emblée être considéré comme un patient polyvasculaire ou polyartériel chez lequel la maladie peut s'exprimer dans n'importe quel autre territoire.

En effet, si on prend l'exemple de la large population de patients athéromatose de l'étude CAPRIE (soit 19 185 patients)⁶, ~26% des patients ont eu une pathologie vasculaire ischémique dans au moins deux territoires : 11.8% des patients avaient aussi bien une pathologie coronaire qu'une AOMI ; 7.4% avaient aussi bien une pathologie coronaire qu'une pathologie cérébrovasculaire ; 3.8% avaient une combinaison d'AVC et d'AOMI ; et 3.3% ont manifesté une pathologie sur les 3 territoires. (Figure 3)

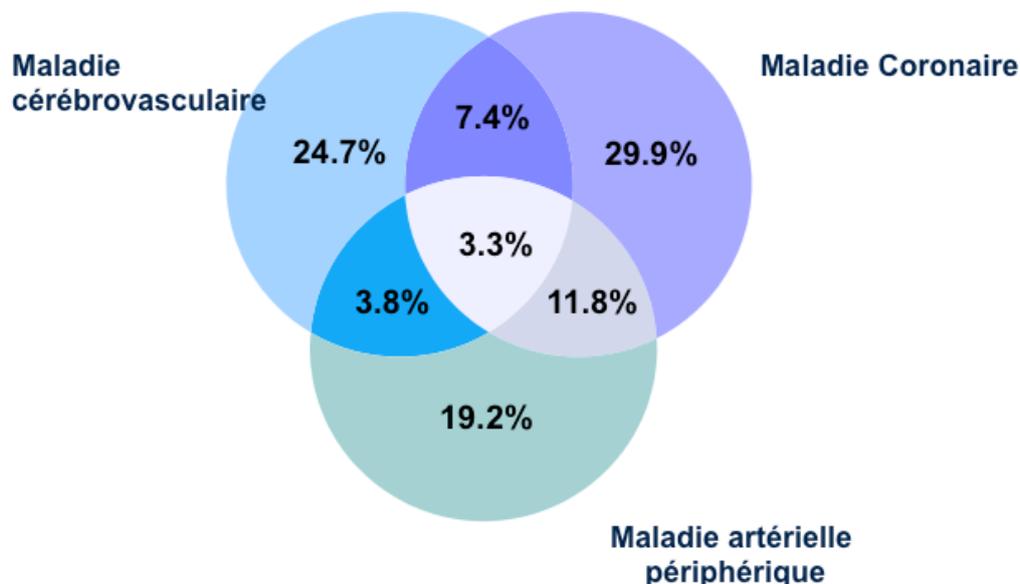


Figure 3: Chevauchement des maladies vasculaires touchant différents territoires. Données de l'étude CAPRIE ⁶.

De plus, chez ces patients, les récurrences sont fréquentes.

Le risque de récurrence d'un accident athérotrombotique à la suite d'un IDM, peut se faire dans le même territoire ou dans un autre territoire. De même à la suite d'un AVC ou d'une AOMI.

Dans les 6 ans suivant un infarctus du myocarde :

- 18 à 35 % auront une récurrence coronaire
- 8 à 11% des patients feront un AVC
- 6 à 7% seront victime d'une mort subite

Le risque vital lors d'un IDM est important puisque la mortalité à un an est estimée à 19,5% ^{7,8}.

2. L'athérotrombose : un enjeu majeur de santé publique:

a. Données épidémiologiques :

Loin devant les maladies infectieuses, le cancer et les pathologies respiratoires, l'athérotrombose est la première cause de décès dans les pays industrialisés : 31,5% de la mortalité totale chez la femme et 26,8% de la mortalité totale chez l'homme ⁹. (Figure 4)

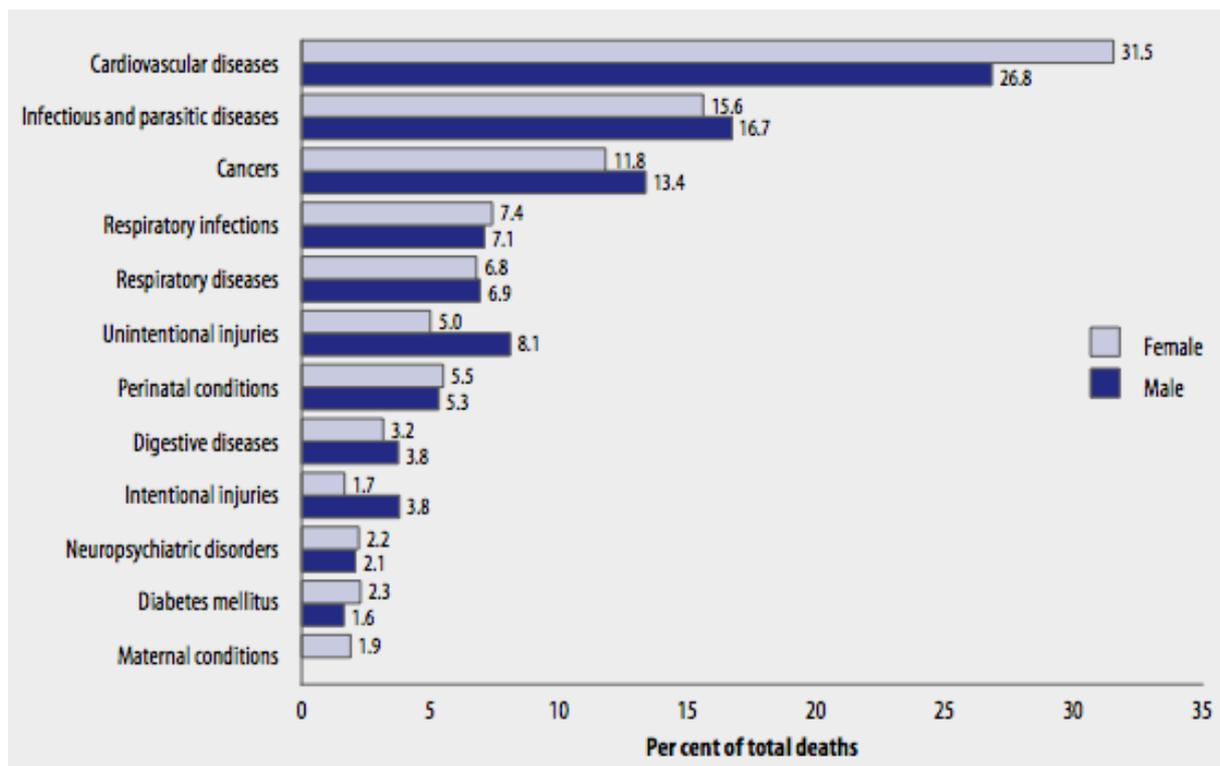


Figure 4 : Distribution de la mortalité par groupe de pathologie. D'après *The World Health Report-WHO, 2008*⁹.

Dans le monde, on estime à 17,3 millions le nombre de morts suite à une pathologie cardiovasculaire, ce qui représente 30% de la mortalité totale : 7,3 millions de morts sont attribués à une pathologie coronaire et 6,2 millions à un accident vasculaire cérébral¹.

"En France, environ 38% des français meurent chaque année de maladies cardiovasculaires, représentées essentiellement par les AVC et les infarctus du myocarde."¹⁰

Quant aux coûts relatifs à cette pathologie, ils sont faramineux. Une équipe de l'université d'Oxford a publié un article sur le *European Heart Journal* qui estime à 169 milliards d'euros le coût lié aux maladies cardiovasculaires pour l'union européenne en 2003, soit 62% des dépenses de santé¹¹. De ce fait, l'athérombose représente un problème majeur de santé publique.

b. Épidémiologie par localisation :

Pathologie coronaire: ^{13, 14, 15}

De part le nombre de décès, d'hospitalisations, d'invalidité... la maladie coronaire représente indéniablement un problème de santé publique majeur.

En effet, selon un rapport de la haute autorité de santé (HAS), le nombre de décès annuels par maladie coronarienne en France est estimé à 46 000 (soit un décès sur dix chez la femme et un décès sur 8 chez l'homme) et sa prévalence est de 3,9 %.

En France, on évalue le nombre d'infarctus du myocarde (IDM) entre 100 et 120 000 cas par an ¹⁴.

Pathologie cérébrovasculaire ^{15, 16}:

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont aussi un problème de santé publique majeur, de part leur fréquence, leur gravité et leur coût élevé.

Troisième cause de mortalité dans les pays occidentaux, les AVC constituent la première cause de handicap acquis chez l'adulte et la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer. C'est aussi une cause majeure de dépression aussi bien chez les patients que dans leur entourage. Selon un rapport de la HAS en 2009, parmi les survivants :

- "50 % vont avoir une dépression dans l'année,
- 25 % seront déments dans les 5 ans qui suivent et,
- 40 % seulement des actifs reprendront leur travail.

Notons que l'AVC ne touche pas que la population âgée, puisque 25 % des patients victimes d'AVC ont moins de 65 ans. " ¹⁶

En France, on estime à environ 120 000 personnes le nombre de victimes d'AVC chaque année:

- 30 000 vont mourir dans les prochains jours ou mois
- 60 000 vont garder un handicap
- 30 000 vont récupérer sans séquelle.

Le risque de récurrence d'un accident athérombotique à la suite d'un AVC ischémique peut se faire dans le même territoire (37% de risque de récurrence cérébrale à 5 ans) ou dans un autre territoire (19% de risque de faire un IDM à 5 ans) ¹⁷.

Le risque vital lors d'un AVC ischémique est important puisque le risque de décès d'origine vasculaire est estimé à 35% au-delà du premier mois après l'événement jusqu'à 6 ans ¹⁸.

Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ¹⁵:

En France, plus de 800 000 patients âgés de plus de 60 ans ¹⁹ sont pris en charge pour une AOMI alors que l'on estime à 2 millions le nombre total de personnes souffrant de cette pathologie (soit environ 3 % de la population). ²⁰

Comme on peut le voir sur l'image ci-dessous (Figure 5), la prévalence de l'AOMI (c'est à dire le pourcentage de patients atteints de la maladie à un instant donné) varie de 0,6 à 9,2 %. Cette prévalence dépend de l'âge, du sexe et de la localisation géographique de la population étudiée.

Prévalence de la claudication intermittente

Auteurs	Localisation	Taille de l'échantillon	Age	Prévalence
Hughson <i>et al</i> (1978)	Oxfordshire	1 716	45-69	2,2 %
De Backer <i>et al</i> (1979)	Belgique	8 252	40-49	0,8 %
			50-59	2,3 %
			30-39	0,6 %
Reunanen <i>et al</i> (1982)	Finlande	5 738	40-49	1,9 %
			50-59	4,6 %
Fowkes <i>et al</i> (1991)	Édimbourg, Écosse	1 592	55-74	4,5 %
			45-54	0,6 %
Stoffers <i>et al</i> (1991)	Pays-Bas	3 654	55-64	2,5 %
			65-74	8,8 %
Smith <i>et al</i> (1991)	Écosse	10 042	40-59	1,1 %
Novo <i>et al</i> (1992)	Palerme, Italie	1 558	40-49	4,7 %
			50-59	9,2 %

Figure 5: Prévalence de la claudication intermittente dans différentes études.

Sur le graphe ci-dessous (Figure 6), l'incidence de l'AOMI (nombre de nouveaux cas d'une maladie par an) évaluée dans 5 études internationales montre que la claudication intermittente est dépendante de l'âge. Plus l'âge du patient est élevé et plus l'incidence augmente ²¹.

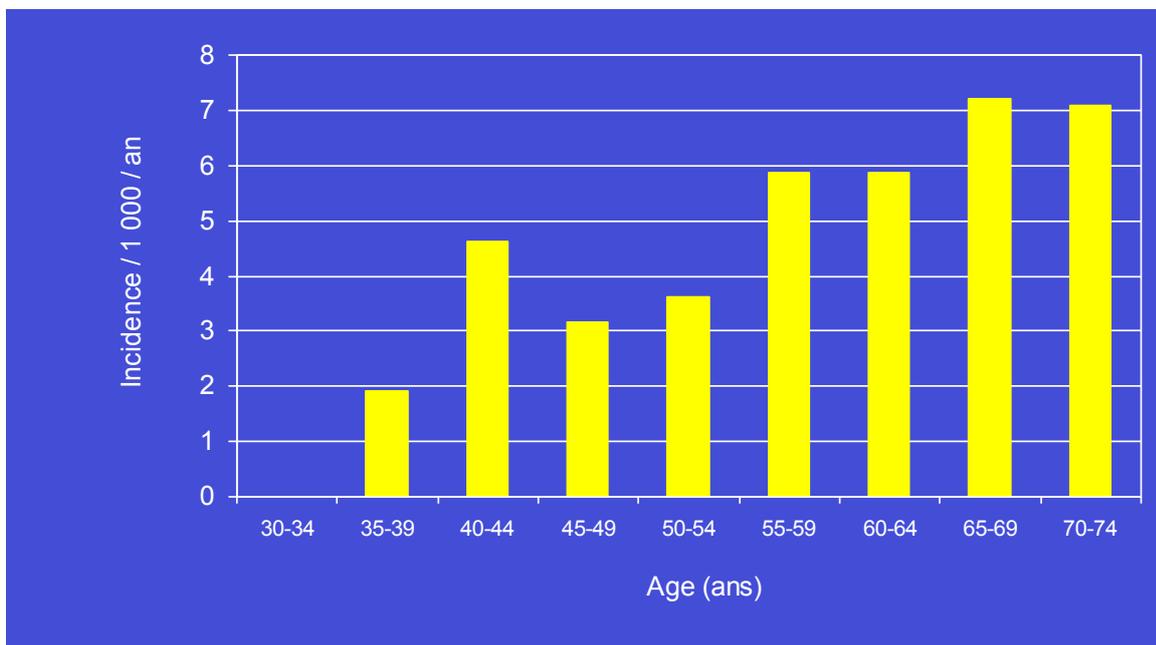


Figure 6 : Incidence de la claudication intermittente selon cinq grandes études internationales ²¹

De plus, l'AOMI est en elle-même un marqueur du risque vasculaire, non seulement parce qu'elle multiplie le risque d'IDM par 2,7 mais aussi parce que le risque de faire un AVC non mortel à 5 ans est de 15% quand on présente une AOMI. Elle multiplie également le risque de décès d'origine vasculaire par 2 à 4 à 1 an et sa mortalité est élevée, de l'ordre de 20 à 30% à 5 ans ^{19, 22}.

3. Physiopathologie de l'athéromatose²³:

Le point de départ de l'athéromatose est constitué par l'ulcération (ou fissuration) d'une plaque athéromateuse, jusque là stable ou très faiblement évolutive. La conséquence de la brèche de l'endothélium sera la mise en contact du sang circulant avec les composants "adhésifs" sous-endothéliaux, initiant le processus de thrombose.

Avant d'élucider la physiopathologie de l'athéromatose, il convient de faire un bref rappel sur les artères et leur structure.

a. Structure de la paroi vasculaire :

Les vaisseaux sanguins représentent le réseau de transport qui permet d'acheminer le sang. Ils sont constitués par :

- Les **artères** et leurs ramifications, les artérioles (vaisseaux de plus petit calibre) qui distribuent le sang oxygéné aux tissus.
- Les **capillaires** sanguins qui constituent un réseau de microcirculation intermédiaire entre artérioles et veinules, au niveau duquel s'effectuent les échanges entre le sang et le milieu interstitiel qui baigne les cellules.
- Les **veinules** puis les **veines** qui acheminent le sang vers le cœur (retour veineux).

Artères et veines possèdent 3 tuniques concentriques, qui sont de l'intérieur vers l'extérieur (Figure 7):

- **l'intima,**
- **la média,**
- **l'adventice.**

Ces trois couches distinctes sont séparées par des lames (ou « limitantes ») élastiques. La structure des capillaires se limite à un endothélium entouré de quelques cellules peu contractiles et de tissu adventiciel.

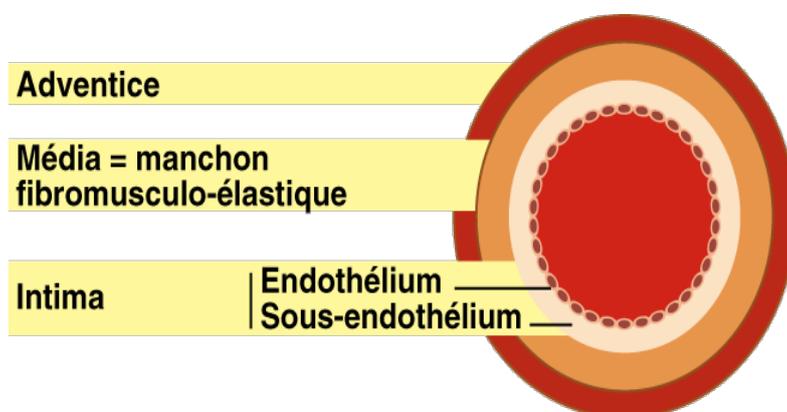


Figure 7 : Structure de la paroi vasculaire

L'intima est la tunique vasculaire en contact avec le sang ; c'est la tunique la plus interne et la plus fine. La couche monocellulaire directement en contact avec le sang

constitue l'**endothélium**. (Figure 8)

La média est la tunique moyenne et représente le constituant principal. Elle est la plus épaisse et est constituée de fibres musculaires lisses. Ces fibres sont séparées de l'endothélium par une couche de fibres élastiques (limitante élastique interne) et de l'adventice par la limitante élastique externe.

La constitution de la média est différente selon sa situation :

- La média des artères est faite de fibres élastiques et de fibres musculaires. Sa plus forte teneur en fibres élastiques est le support de la compliance des artères.
- La compliance est l'augmentation du diamètre de l'artère en fonction de la pression qui lui est appliquée. Quand les artères vieillissent, les fibres élastiques perdent leur propriété et les artères deviennent plus rigides.
- La média des artérioles est essentiellement constituée de fibres musculaires lisses dont le degré de contraction conditionne la résistance périphérique.

Une fine lame entoure le vaisseau et le protège, c'est l'**adventice**.

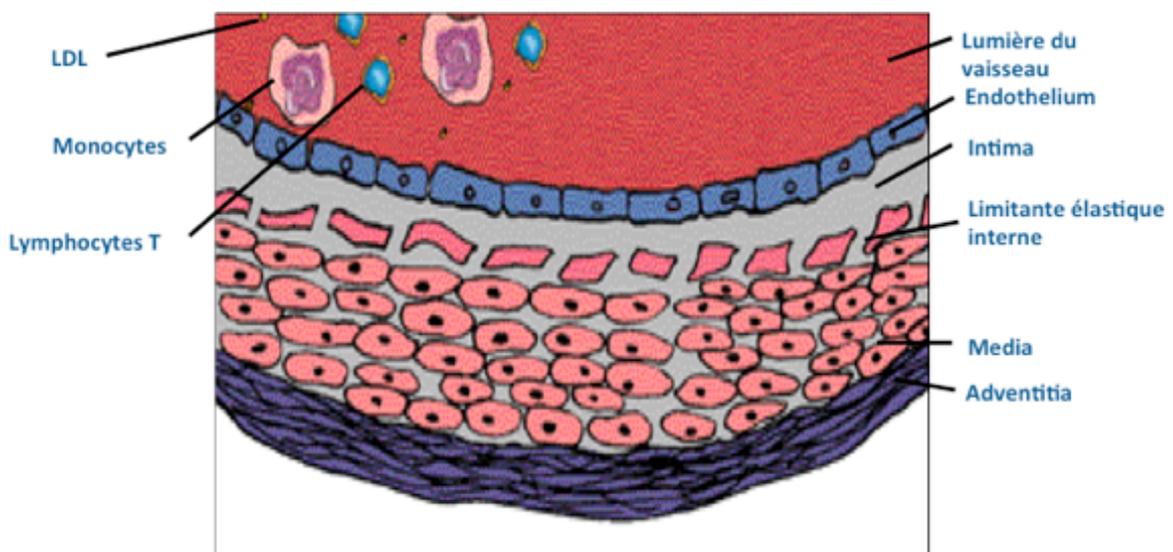


Figure 8 : Structure du système artériel

b. Genèse de la plaque d'athérosclérose¹:

L'athérosclérose est une maladie chronique et évolutive. Son processus inflammatoire chronique peut aboutir à un événement clinique aigu par rupture de la plaque d'athérosclérose et thrombose²⁴.

En 1994, H.C. Starry a décomposé la genèse de la plaque athéroscléreuse en huit étapes (Figure 9)²⁵:

- Stade I: Dès les premières semaines de la vie, des cellules spumeuses sont présentes. Cette dernière est soit un macrophage soit une cellule musculaire lisse ayant migré dans l'intima et chargée d'esters de cholestérol (LDL oxydées).
- Stade II: l'accumulation de cellules spumeuses réalise la strie lipidique. Les stries lipidiques sont des lipides intracellulaires et apparaissent très tôt dans la vie (dès l'enfance).

- Stade III: chez le jeune adulte, des dépôts lipidiques extracellulaires apparaissent.
- Stade IV-V: le regroupement des graisses intra- et extracellulaires forme le cœur lipidique ou centre athéromateux.
- Stade VI: À ce stade, des manifestations cliniques dues à l'obstruction vasculaire peuvent apparaître. Il s'agit du stade de la plaque d'athérosclérose.
- Stade VII-VIII ²⁶: Et enfin, les stades de la plaque "compliquée" à des âges avancés de la vie se caractérisent par des phénomènes thrombotiques pouvant entraîner des manifestations d'instabilité. "La transformation d'une plaque simple en plaque compliquée est le résultat de phénomènes inflammatoires locaux responsables, par l'intermédiaire d'une thrombose, des manifestations cliniques aiguës de l'athérome."²⁶ On distingue trois types de complications : ulcération, rupture ou fissure de plaques et hémorragie intra-plaque.

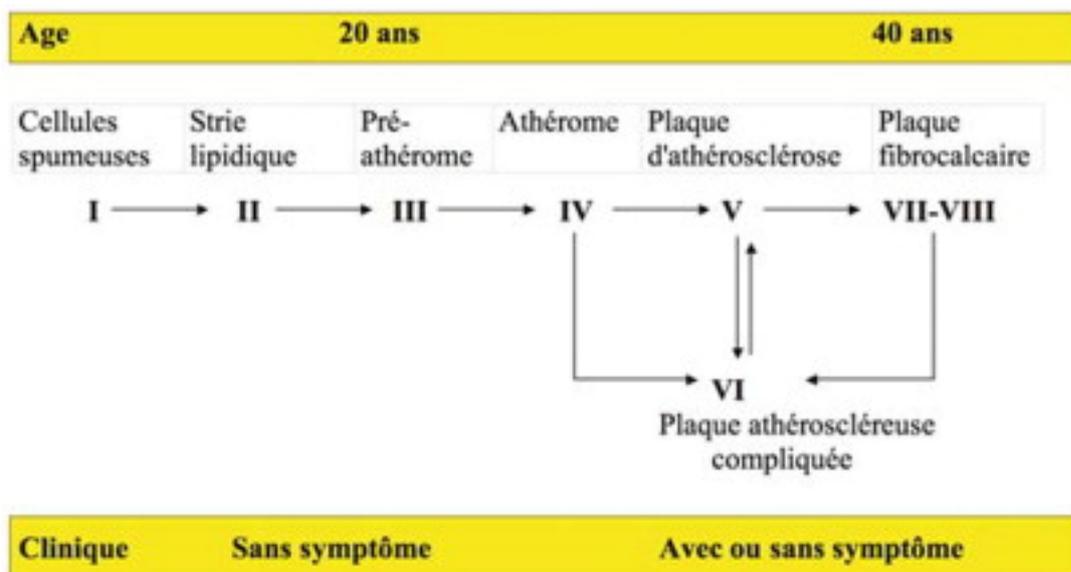


Figure 9 : Les stades anatomiques de l'athérosclérose, selon H.C. STARY (1994) ²⁵.

Les quatre mécanismes impliqués dans la formation de la plaque d'athérome sont :

- la pénétration des lipoprotéines dans l'intima artérielle,
- le recrutement des monocytes et leur transformation en macrophages puis en cellules spumeuses,
- la réaction inflammatoire,
- et, enfin, la formation de la chape fibreuse.

Pénétration des lipoprotéines dans l'intima artérielle ^{23, 27, 28} :

Très tôt dans la vie, un déséquilibre entre les entrées et les sorties est responsable de l'accumulation de lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) dans l'intima artérielle. Suite à cette infiltration, les LDL seront oxydés et engendreront une présence anormale de macrophages dans la paroi vasculaire (les zones ne comportant que des LDL-natives sont habituellement exemptes de macrophages).

Recrutement des monocytes et leur transformation en macrophages puis en cellules spumeuses^{23, 27, 28} (figure 10)

La deuxième phase consiste en l'adhésion des monocytes circulants à la surface de l'endothélium et leur transformation en macrophages puis en cellules spumeuses.

Dans un cas normal, l'endothélium empêche l'adhésion des monocytes circulants. En revanche, en cas de présence anormale de LDL-oxydées dans l'intima, des molécules d'adhésion à la surface endothéliale (VCAM-1 : *vascular cell adhesion molecule* ou ICAM-1 : *intercellular adhesion molecule*) seront exprimées et ainsi provoquera l'adhésion de monocytes à la surface de l'endothélium. Les monocytes vont alors traverser l'endothélium et se transformer en macrophage sous l'influence de divers facteurs : le MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*) est nécessaire au passage des monocytes entre les cellules endothéliales ; le M-CSF (*monocyte-colony stimulating factor*) est une cytokine impliquée dans la différenciation des monocytes en macrophages et à leur prolifération.

"Ces derniers se transforment alors en cellules spumeuses en captant les LDL oxydées par l'intermédiaire de récepteurs scavengers (« éboueurs »)"²⁹.

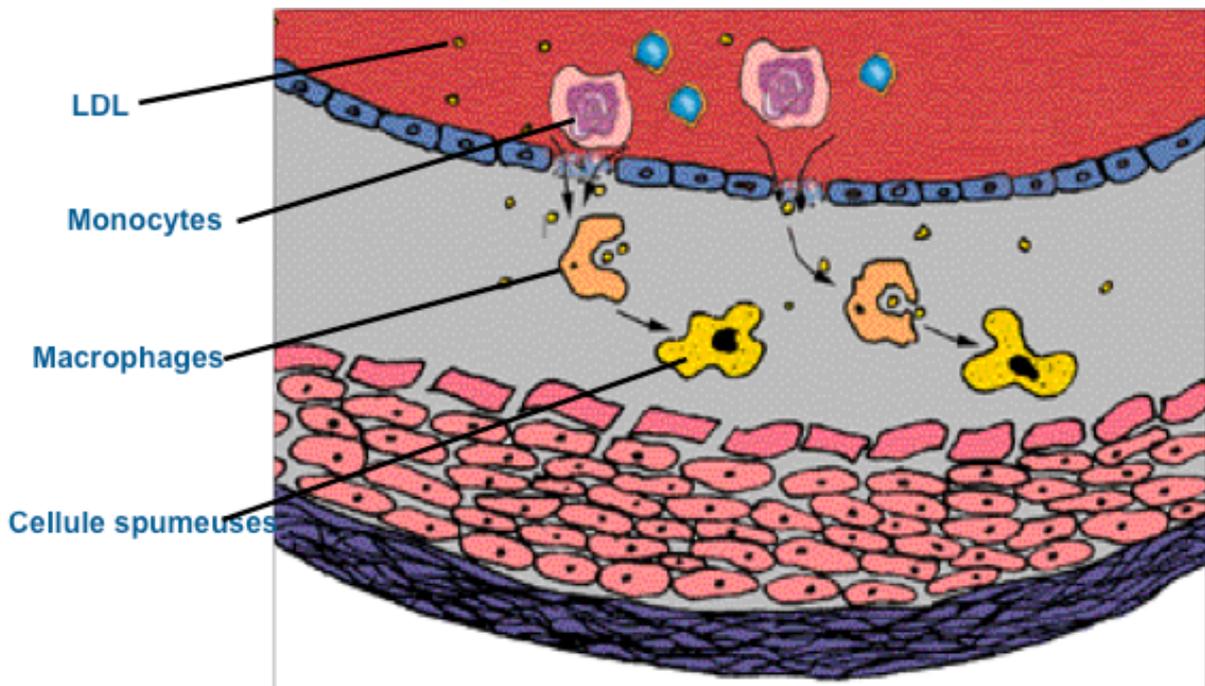


Figure 10 : la genèse de la plaque d'athérome

Induction d'une réaction inflammatoire chronique^{23, 27, 28, 30}

Les macrophages, après avoir infiltré la paroi endothéliale, vont entraîner une réaction inflammatoire chronique en produisant de nombreuses cytokines (TNF-alpha, IL-1, etc.) pro-inflammatoires qui a pour conséquence :

- l'amplification du phénomène d'activation endothélial et donc l'adhésion de nouveaux monocytes.
- l'expression de métalloprotéinase favorisant la dégradation de la matrice extracellulaire.

Formation du centre athéromateux et de la chape fibreuse^{23, 27, 28} (figure 11)

Comme nous l'avons vu plus haut, les lipides de la plaque sont d'abord intracellulaires pour devenir ensuite extracellulaires. L'ensemble formera ce qu'on appelle le cœur lipidique ou encore le centre athéromateux.

Chez l'adulte, la plaque athéroscléreuse est constituée d'une chape fibreuse se situant entre la lumière artérielle et le centre lipidique.

La chape fibreuse est composée de cellules musculaires lisses (CML) et de protéines de matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycanes).

La stabilité des plaques d'athérosclérose va dépendre de l'intégrité de la chape fibreuse.

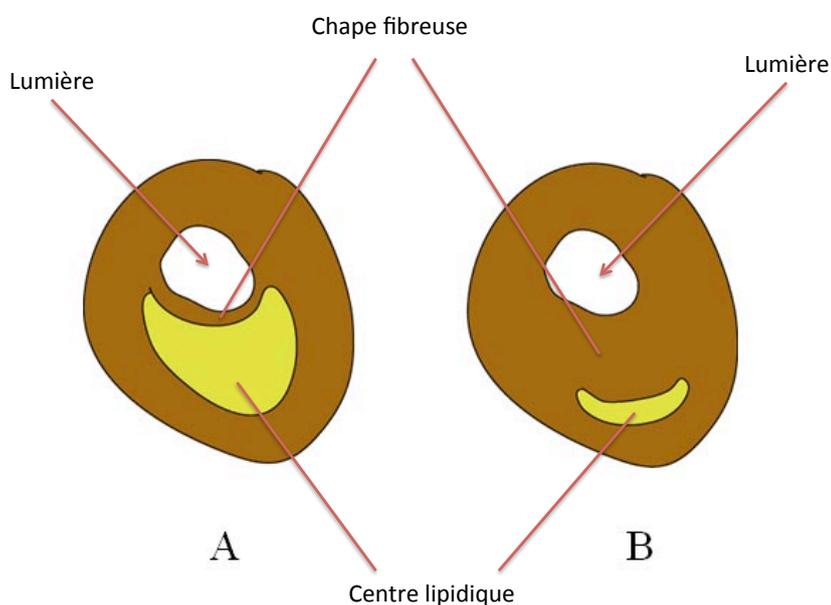


Figure 11 : La plaque d'athérosclérose adulte²³

A: Plaque athéroscléreuse avec retentissement modéré sur la lumière artérielle

B: Plaque athéroscléreuse avec retentissement plus important sur la lumière artérielle (sténose)

c. Évolution de la plaque jusqu'à la rupture

Au cours de l'évolution des plaques d'athérome, la capsule fibreuse peut s'amincir par infiltration continue de cholestérol et de cellules inflammatoires. Cette capsule plus mince peut alors se rompre sous l'influence de forces mécaniques et des contraintes de cisaillement. "L'accident aigu est pratiquement toujours soit une rupture soit une érosion de la plaque. Dans la plus part des cas, il s'agit d'une érosion où le sang est en contact avec l'espace sous-endothélial."²³ La conséquence est un processus thrombotique qui conduit à la formation d'un thrombus riche en plaquettes.

La stabilité de la plaque d'athérome :

Il existe des facteurs intrinsèques et extrinsèques permettant d'expliquer une rupture de plaque.²³

Facteurs intrinsèques :

La composition de la plaque d'athérome et la solidité de la chape fibreuse vont jouer un rôle prédominant dans la stabilité de la plaque. On distinguera des plaques d'athérome dites vulnérables et des plaques dites stables.

Le contenu de la plaque en lipides, macrophages, cellules musculaires lisses et en collagène déterminera la stabilité de la plaque. (Figure 12)

- Les plaques vulnérables sont des plaques à haut risque de rupture et susceptibles d'entraîner la formation d'un thrombus. Ce sont celles qui comportent un large cœur lipidique et nécrotique (> 40% du volume de la plaque) et une chape fibreuse relativement fine (< 100 μm)³¹.
- Les plaques les moins vulnérables dites stables ont généralement un centre lipidique de petite taille et une chape fibreuse épaisse.

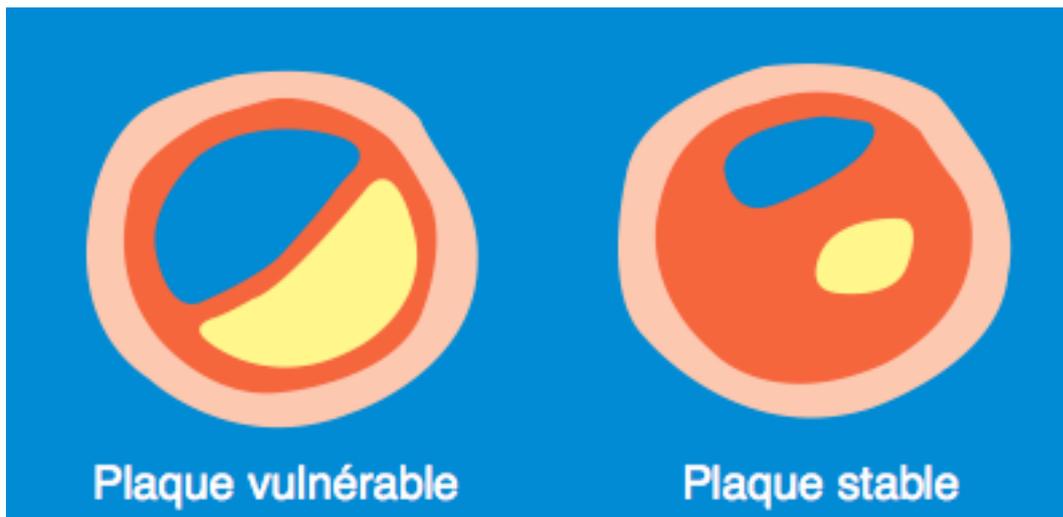


Figure 2 : Différence quantitative entre plaque vulnérable et plaque stable.

A l'opposé des plaques "stables", les plaques "vulnérables" contiennent un noyau lipidique important et une chape fibreuse fine.³²

La solidité de la chape fibreuse a aussi un rôle important dans la stabilité de la plaque : une chape fibreuse riche en protéines de matrice extracellulaire (collagène, élastine) assure la solidité de celle-ci²⁶.

Le mécanisme de synthèse et de destruction de la matrice extracellulaires (principalement le collagène) régit la stabilité de la plaque. Le collagène est produit majoritairement par les cellules musculaires lisses (CMLs) qui ont migrées et proliférées dans l'intima vasculaire. A l'inverse, sa dégradation est sous le contrôle des métalloprotéinases (MMPs)^{23, 32}, enzymes produites essentiellement par les macrophages. En clivant le collagène, certaines zones de la chape fibreuse se trouve fragilisées et rendent ainsi les plaques plus vulnérables.

L'activité des MMPs est en partie neutralisée par d'autres protéines, les inhibiteurs des métalloprotéinases (TIMPs). A l'intérieur de chaque plaque, il apparaît un équilibre entre les MMPs et leurs inhibiteurs : si la balance penche du côté d'une protéolyse, la matrice extracellulaire de la chape fibreuse est fragilisée, favorisant la rupture.

Facteurs extrinsèques : ^{30, 32, 33}

Dans une publication de G. Rioufol de 2002, il a été montré que plusieurs ruptures de plaque pouvait avoir lieu simultanément à différents sites chez le même patient ³³, ce qui laisse penser que d'autres facteurs plus globaux peuvent aussi avoir un rôle à jouer sur la rupture de la plaque.

- une poussée hypertensive peut engendrer un dysfonctionnement endothélial et augmenter ainsi le risque de rupture
- L'inflammation est non seulement impliquée dans la vulnérabilité de la plaque et donc sa rupture, mais l'est aussi dans le risque de thrombose.

d. Le processus thrombotique :

A la suite de la rupture ou de l'érosion de la plaque, point de départ du processus thrombotique, deux réactions hémostatiques auront lieu simultanément : (figure 13)

- L'hémostase primaire qui aboutit à la formation du thrombus plaquettaire. On y distinguera trois étapes : l'adhésion, l'activation et l'agrégation plaquettaire. L'hémostase primaire prend place dans les secondes qui suivent la lésion vasculaire
- L'hémostase secondaire ou coagulation réagit en cascade depuis l'activation du complexe facteur tissulaire-facteur VII jusqu'à la formation de la fibrine. La fibrine viendra renforcer le thrombus plaquettaire produit lors de l'hémostase primaire.

Bien que ces deux évènements soient présentés comme des évènements distincts, ils sont étroitement liés. Par exemple, l'activation plaquettaire accélère la coagulation plasmatique et les produits de la cascade de coagulation, telle que la thrombine, stimulent l'agrégation plaquettaire.

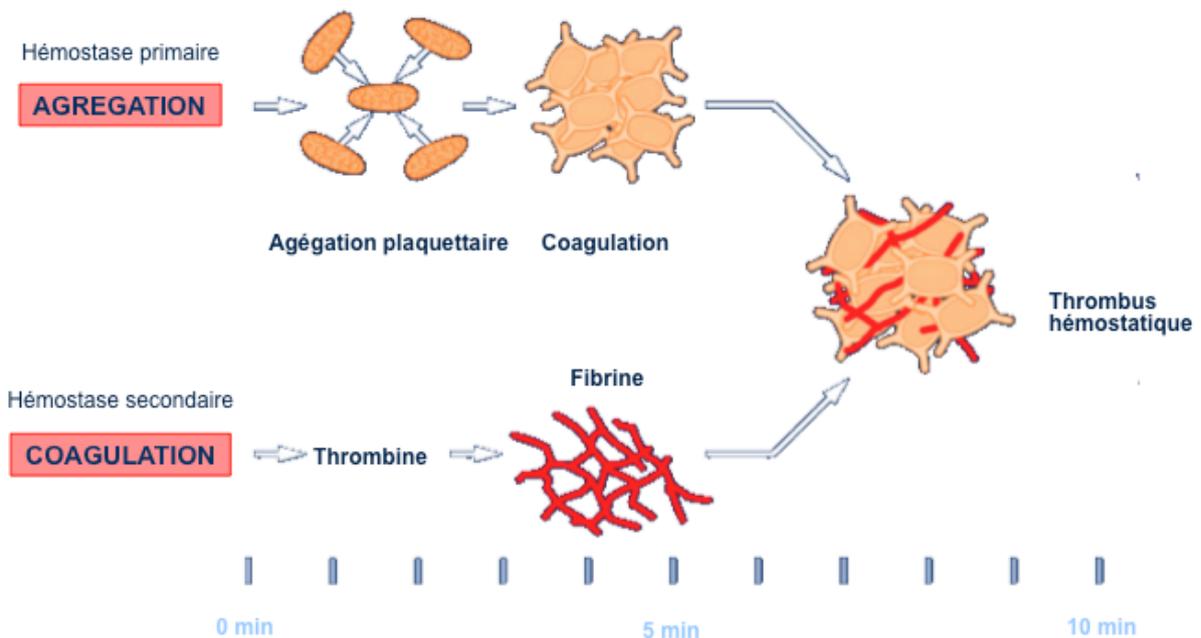


Figure 13 : Description des deux processus hémostatique aboutissant à la formation du thrombus.

i. L'hémostase primaire³⁴ (figure 14)

Vasoconstriction:

Suite à une lésion, le premier réflexe de l'organisme est une vasoconstriction pour stopper l'hémorragie ou ralentir le flux sanguin afin de favoriser le processus d'hémostase. En effet, suite à la réduction de la lumière vasculaire, la concentration de cellules élevée favorise les interactions cellulaires et moléculaires.

Adhésion plaquettaire:

L'adhésion plaquettaire ne survient jamais sur un endothélium vasculaire sain et lisse. Ce sont le collagène et les microfibrilles du sous-endothélium mis à nu par une lésion qui représentent les points d'appel à l'adhésion plaquettaire.

Cette étape nécessite l'intervention du facteur de Willebrand qui sert de ciment et constitue des ponts les reliant aux sites des glycoprotéines Ib plaquettaire.

Les plaquettes adhérentes s'activent et recrutent d'autres plaquettes circulantes.

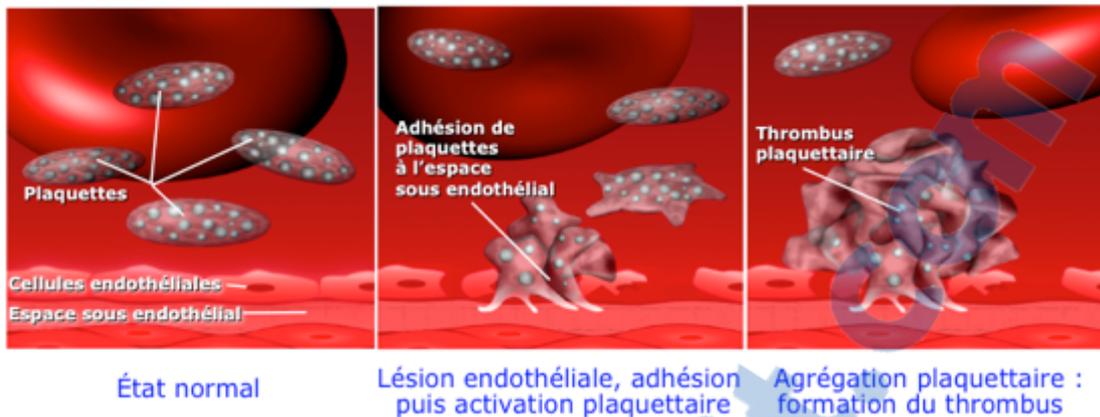


Figure 14 : Le processus thrombotique. Adapté de Ferguson JJ., 2000 ³⁵

Les plaquettes adhèrent au collagène alors exposé, ainsi qu'au facteur de von Willebrand et au fibrinogène, par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques.

Les plaquettes adhérentes sont alors activées par plusieurs médiateurs indépendants.

Cette activation rend les récepteurs plaquettaire GPIIb-IIIa disponibles pour la liaison au fibrinogène qui réalise des ponts entre les plaquettes, aboutissant à l'agrégation plaquettaire et donc la formation du thrombus plaquettaire.

Activation plaquettaire:

A la suite de l'adhésion, les plaquettes sont activées : elles expriment à leur surface des récepteurs plaquettaire au fibrinogène, les GPIIbIIIa et expulsent par exocytose le contenu de leurs granules afin de recruter et d'activer d'autres plaquettes circulantes : l'ADP stimule l'agrégation ; le thromboxane A2 et la sérotonine favorisent la vasoconstriction ; et encore d'autres substances sont sécrétées. En parallèle, la cascade de coagulation produit de la thrombine qui stimule aussi cette activation.

Lors de cette étape, on observe un rapide changement de forme de la plaquette dans le but d'une meilleure adhésion à la lésion vasculaire (figure 15): les plaquettes prennent par mécanisme pseudopode l'aspect de sphère. (Figure 16a et 16b)



Figure 15 : Modification de la forme des plaquettes suite à l'adhésion

Agrégation plaquettaire ³⁶:

L'agrégation plaquettaire est le terme ultime de l'activation. En plus des modifications morphologiques décrites plus haut, les plaquettes subissent des modifications de conformation de leurs glycoprotéines GPIIbIIIa. ³⁷ Ce changement, en présence de calcium ionisé, rend accessible leurs sites de liaison au fibrinogène et permet ainsi de former des ponts entre les plaquettes.

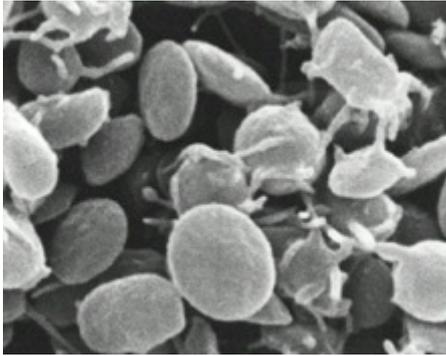


Figure 16a: plaquettes normales - forme discoïdale

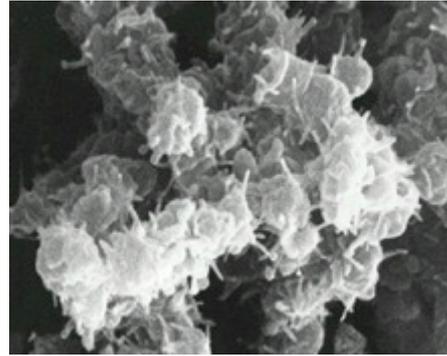


Figure 16b : plaquettes activées - agrégation avec pont de fibrines

Le facteur de Willebrand et la fibronectine peuvent se substituer ou agir de façon synergique avec le fibrinogène et provoquer l'agrégation.³⁷

ii. La cascade de coagulation:

La coagulation est un processus enzymatique complexe qui aboutit à la conversion du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La fibrine insoluble ainsi formée permet de renforcer et solidifier le caillot et, d'obturer la lésion vasculaire.

Treize protéines plasmatiques, appelées facteurs de la coagulation, interviennent dans le processus hémostatique : ils sont numérotés de un à treize (Figure 17). Il existe toujours au moins deux formes pour ces facteurs : une forme non active puis une forme active. "Chaque facteur à l'état activé pourra soit activer un autre facteur soit modifier certaines protéines impliquées ou non dans la coagulation"³⁸.

Facteurs	Dénomination	Forme activée
Facteur I	Fibrinogène	Fibrine
Facteur II	Prothrombine	Thrombine
Facteur III	Facteur tissulaire	
Facteur IV	Calcium ionisé	
Facteur V	Proaccélélerine	
Facteur VI	(accélélerine, ancien nom du Facteur Va)	Facteur Va
Facteur VII	Proconvertine	Facteur VIIa
Facteur VIII	Facteur antihémophile A	Facteur VIIIa
Facteur IX	Facteur Christmas ou facteur antihémophile B	Facteur IXa
Facteur X	Facteur Stuart	Facteur Xa
Facteur XI	Facteur Rosenthal, Antécédent de la thromboplastine plasmatique	Facteur XIa
Facteur XII	Facteur Hagemann	Facteur XIIa
Facteur XIII	Fibrin Stabilizing Facteur (FSF)	Facteur XIIIa

Figure 17 : facteurs de coagulation et leurs dénominations

Comme il est montré sur la figure 18, il existe deux voies d'activation de la coagulation, une voie extrinsèque et une voie intrinsèque qui se rejoignent à la fin lors de l'activation du facteur X.

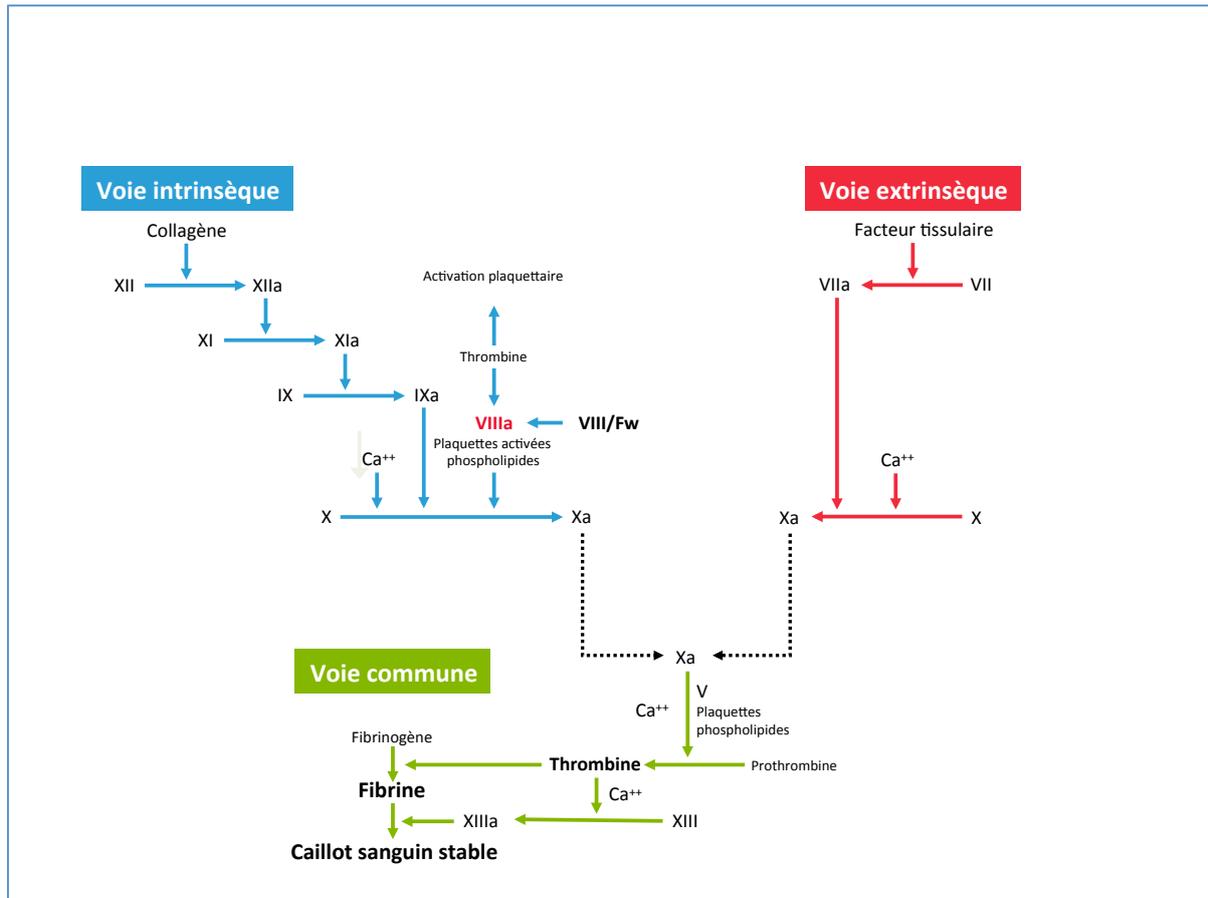


Figure 18 : la cascade enzymatique de la coagulation

C'est le facteur XIIa qui amorce la mise en route de la *voie intrinsèque* qui ne comporte que des facteurs plasmatiques (facteurs XII, XI, IX, X, VIII) et du calcium ionisé³⁴.

La *voie exogène* nécessite la présence d'une protéine non enzymatique, appelée facteur tissulaire (FT). Ce dernier a une très haute affinité pour le facteur VII (FVII) et est exprimé au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et sera donc exposé lors d'une brèche vasculaire.¹⁶ En présence de FT, le facteur VII est activé en facteur VIIa ou convertine. En présence de calcium, le facteur VIIa lié au FT va activer à son tour le facteur X en facteur Xa.³⁴

Ces deux systèmes (intrinsèque et extrinsèque) activent alternativement ou simultanément le facteur X. Sa forme activée (Xa) en liaison aux phospholipides et en présence du facteur V et du calcium transforme la prothrombine en thrombine. Celle-ci activera le fibrinogène pour le transformer en fibrine ainsi que le facteur XIII, qui a un rôle de stabilisation de la fibrine.³⁴

iii. Conséquence du processus thrombotique

L'importance du processus thrombotique et ses conséquences sont très variables. Une fois le thrombus formé, trois événements peuvent alors se produire³⁹ (figure 19):

- "La formation d'un thrombus au site d'une érosion ou d'une rupture de plaque expose logiquement à un risque d'embolies dans le territoire d'aval" ²³
- Une aggravation brutale de l'obstruction artérielle par un thrombus de volume important (ou survenant sur une plaque sous-jacente volumineuse), dit thrombus occlusif. "Ces occlusions chroniques sont souvent à la base du développement de circulations collatérales de suppléance" ²³
- une incorporation progressive du thrombus à la plaque athéromateuse (thrombolyse physiologique). Cette dernière modalité évolutive, la plus fréquente, aboutit à la reperméabilisation partielle du vaisseau, au prix d'une augmentation du volume de la plaque ²³

Cette augmentation de volume de plaque a pour conséquence l'aggravation de la sténose artérielle locale et sa fragilisation avec un risque de rupture de nouveau. Un véritable cycle rupture-thrombose est alors enclenché.

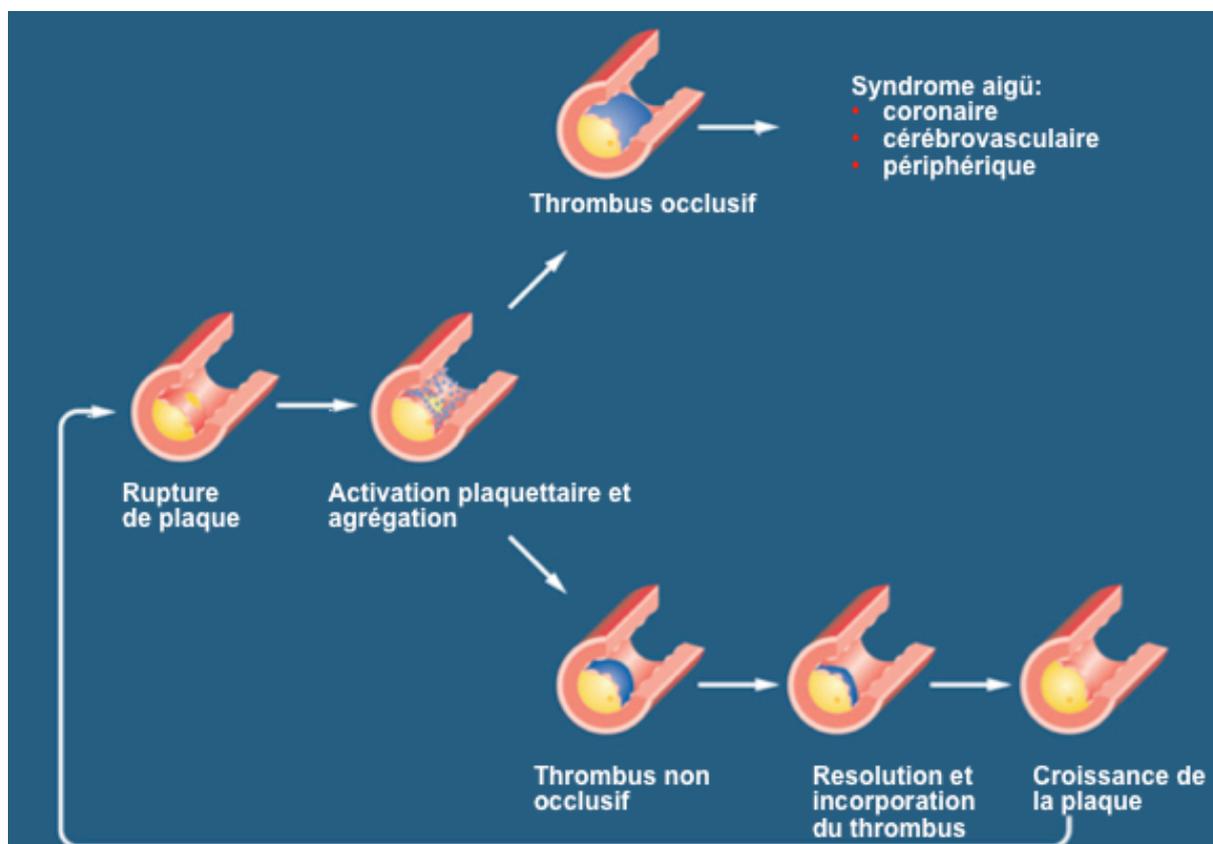


Figure 19 : Développement de l'athérothrombose - un processus progressif et généralisé. Adapté à partir de : Drouet L. *Cerebrovasc Dis* 2002. ³⁹

e. L'athérothrombose en fonctions des différents territoires ^{23, 40}:

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'éléments solides permettant d'affirmer que la séquence physiopathologique (progression de la plaque, rupture, thrombose) soit différente en fonction du territoire concerné.

Selon que l'oblitération est complète ou pas, les manifestations de l'athérothrombose diffèrent. (Figure 20)

Manifestations de l'athérombose

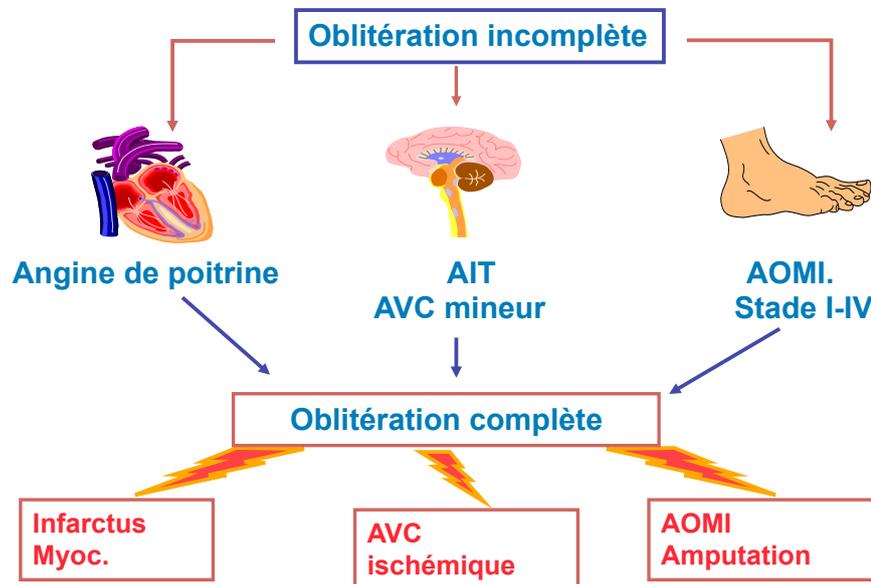


Figure 20 : Manifestations cliniques de l'athérombose selon le territoire

i. Au niveau du myocarde :

Angor stable:

La création d'une plaque athérombotique stable peut avoir pour traduction clinique un angor stable. Il s'agit d'un déséquilibre entre apport et demande en oxygène au niveau du myocarde et est aussi appelé ischémie myocardique.

Syndromes coronaires aigus:

Les syndromes coronaires aigus (SCA) sont la conséquence directe de l'athérombose coronaire.

Si l'occlusion est partielle et n'entraîne pas de nécrose myocardique, on parle alors d'angor instable. Cependant, si l'occlusion est totale avec nécrose myocardique en aval, on parle d'infarctus du myocarde :

- Si la zone nécrosée affecte la totalité de la paroi du myocarde, on parle alors d'infarctus du myocarde avec onde Q
- Dans le cas contraire, si toute la paroi n'est pas impliquée, c'est qu'il s'agit de l'infarctus du myocarde sans onde Q.

Ces trois entités, angor instable, infarctus du myocarde avec onde Q, infarctus du myocarde sans onde Q, représentent les syndromes coronaires aigus.

ii. Au niveau du cerveau :

Au niveau cérébral, la constitution d'une plaque athérombotique au niveau carotidien ou sur une artère à destination cérébrale peut être à l'origine d'embolies migrant dans le cerveau à l'origine des accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Le thrombus peut aussi croître localement et aboutir à l'occlusion de l'artère et obstruer des branches de division intracrânienne, également à l'origine d'AVC ischémique.

iii. Au niveau des membres inférieurs :

Les conséquences cliniques de l'ischémie chronique des membres inférieurs sont connues : claudication intermittente, éventuelles lésions cutanées.

Quant à l'ischémie aiguë, ses conséquences sont aussi connues : l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI). L'origine de cette symptomatologie aiguë est la rupture de plaques chroniques ou une embolisation provenant d'une lésion en amont ²³.

4. Facteurs de risque de l'athérombose :

La prise en charge de l'athérombose dans son ensemble permet de ralentir son évolution et surtout de prévenir la récurrence de nouveaux accidents ischémiques. D'où l'importance de contrôler et de réduire les facteurs de risque ⁴¹.

a. Les facteurs de risque de la maladie coronaire ⁴¹

La localisation de la maladie athérombotique est fréquente et a fait l'objet de nombreux travaux épidémiologiques. Trois grands groupes de facteurs de risque ont été identifiés (tableau 1) :

- les facteurs constitutionnels non modifiables
- ceux ayant trait aux styles de vie et aux comportements et dont la modification nécessitent la collaboration active des patients
- les caractéristiques physiologiques ou biochimiques.

Caractéristiques Constitutionnelles

- Age
- Sexe
- Antécédents personnels de maladie vasculaire
- Antécédents familiaux de maladie vasculaire
- Origine géographique

Styles de vie et comportements

- Régimes riches en graisses saturées, en cholestérol et en calories
- Consommation de tabac
- Consommation excessive d'alcool
- Obésité
- Sédentarité
- Facteurs psychosociaux

Caractéristiques physiologiques ou biochimiques

- Élévation de la pression artérielle
- Élévation de la concentration de cholestérol total
- Élévation de la concentration de cholestérol LDL
- Baisse de la concentration de cholestérol HDL
- Diabète et insulino-résistance

Tableau 1 : Facteurs de risque de la maladie coronaire. Extrait de la référence ⁴¹

i. Caractéristiques constitutionnelles ⁴¹ :

L'âge

L'âge constitue le premier facteur de risque de maladie cardiovasculaire en générale, et de maladie coronaire en particulier. Celle-ci faisant partie intégrante des pathologies du vieillissement, elle voit ainsi sa prévalence augmenter chez les sujets âgés.

Le sexe

Les femmes présentent moins de risque de développer un infarctus du myocarde que les hommes. Ceci s'explique par le fait que les oestrogènes ont un effet protecteur au niveau cardiaque. C'est pourquoi la ménopause est associée à une augmentation du risque coronaire qui disparaît 10 à 15 ans après le début de la ménopause.

Néanmoins, la gravité de la maladie coronaire chez la femme est plus importante que chez l'homme en raison d'un symptôme d'appel plus frustré à l'origine d'un retard diagnostique mais aussi par le fait d'une prise en charge moins agressive.

Les antécédents personnels et familiaux

Tout antécédent de maladie athérombotique familial ou personnel constitue un facteur de risque majeur de maladie coronaire.

Selon l'étude de Framingham regroupant 2 302 sujets, "l'existence d'un antécédent cardiovasculaire chez un des 2 parents ou chez les 2 parents, multiplie par trois le risque d'accident cardiovasculaire chez le patient. Ce risque augmente si l'accident est survenu tôt dans la vie (avant 55 ans chez l'homme et avant 65 ans chez la femme) ⁴²".

Les données du graphe ci-dessous montrent que, en France, 45% des patients coronariens de l'étude ASPIRE I avaient des antécédents familiaux de maladies coronaires ⁴³ (Figure 21). Ces données peuvent être expliquées par :

- les habitudes familiales (repas riches en graisse...),
- la susceptibilité génétique à développer des maladies cardiovasculaires.

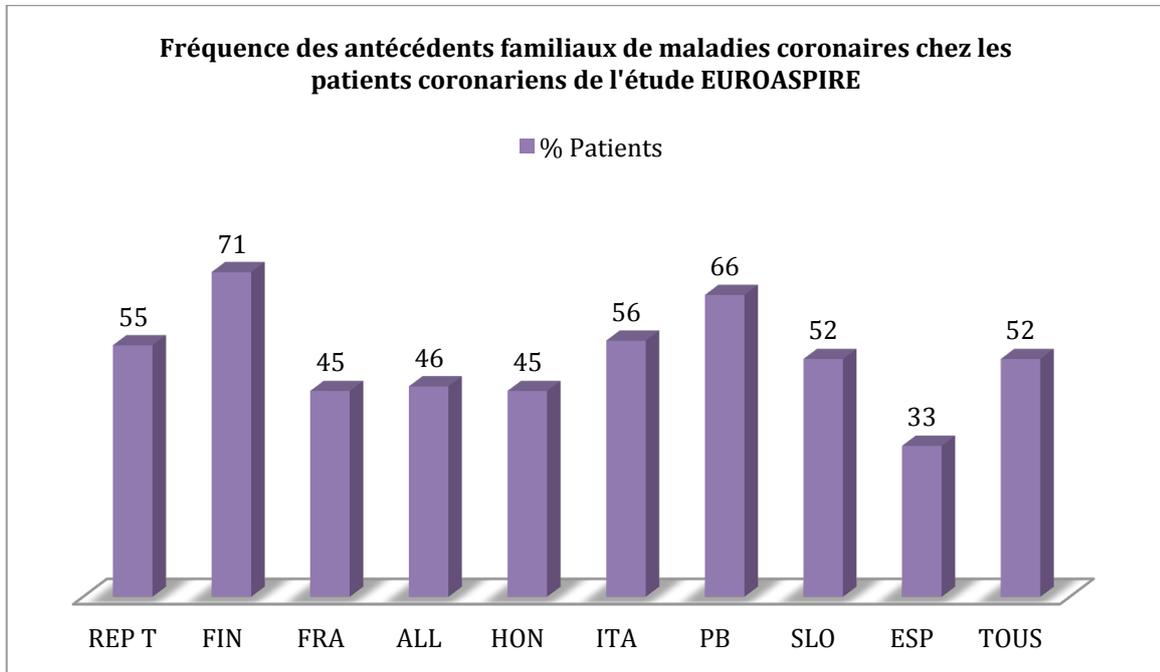


Figure 21 : Fréquence des antécédents familiaux de maladies coronaires chez les patients coronariens de l'étude EUROASPIRE ⁴³

REP T : République Tchèque

PB : Pays-Bas

ESP : Espagne

FIN : Finlande

ALL : Allemagne

ITA : Italie

SLO : Slovénie

FRA : France

HON : Hongrie

EUROASPIRE: EUROpean Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events

ii. Styles de vie et comportement

La consommation de tabac ^{41, 44}

C'est un facteur de risque coronaire majeur. Plus de 50% de décès évitables sont liés au tabac, la moitié de ceux-ci étaient d'origine cardiovasculaire.

Si la physiopathologie du rôle de l'intoxication tabagique n'est pas clairement établie, on sait aujourd'hui qu'il s'agit d'un puissant facteur thrombogène pour la maladie coronaire et d'un facteur favorisant important pour l'artérite oblitérante des membres inférieurs.

L'arrêt du tabac diminue la mortalité cardiovasculaire et le risque de récurrence d'infarctus du myocarde (Figure 22).

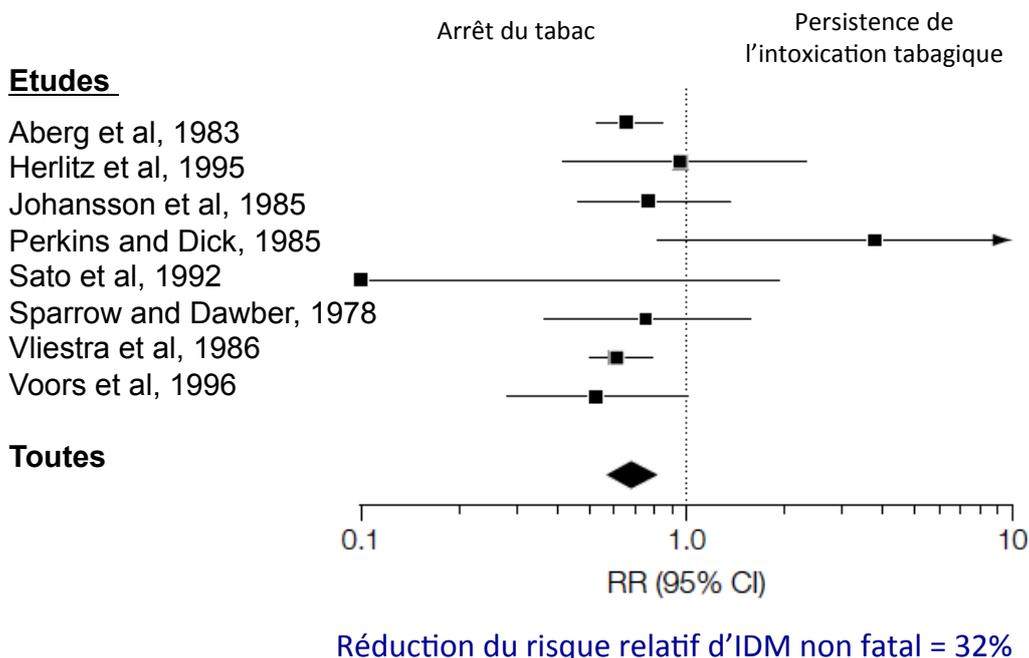


Figure 22 : Effet de l'arrêt du tabac sur le risque de récurrence d'IDM non fatal chez le coronarien connu^{41, 44}

Le régime alimentaire⁴¹

Il participe de façon prépondérante au déterminisme du risque de maladie coronaire, la consommation alimentaire influençant de nombreux facteurs de risque particulièrement importants tels que : l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémie, le surpoids...

La consommation d'acides gras saturés est l'ennemi majeur. Ils constituent un déterminant majeur de la concentration de LDL-cholestérol.

La consommation d'alcool^{41, 45, 46}

Les résultats d'études observationnelles montrent qu'une consommation modérée d'alcool est associée à une réduction du risque de la maladie coronaire, et ce quelque soit le type d'alcool consommé : trente grammes d'alcool par jour pourrait réduire de 24.7% le risque de maladie coronaire^{45, 46}. Cette réduction du risque est généralement attribuée à l'effet favorable de l'alcool sur les lipides (élévation du HDL-cholestérol), les facteurs hémostatiques (favorisant l'effet anti-agrégant) et sur les facteurs fibrinolytiques.

L'obésité⁴¹

Le surpoids en tant que tel ne favorise pas le développement de la maladie athéromatose. Ce sont les maladies qui y sont associées (élévation de la pression artérielle, du LDL-cholestérol, des triglycérides, modifications des paramètres de l'inflammation et de l'hémostase) qui sont délétères pour les artères.

Il convient de plus, d'individualiser l'obésité centrale (augmentation de la masse grasse intra-abdominale estimée par la mesure du périmètre abdominal) qui figure dans les recommandations de prise en charge du risque cardiovasculaire global et dans la définition du syndrome métabolique. L'existence de cette obésité abdominale, estimée par le rapport du tour de taille sur le tour de hanches ou par la seule mesure du tour de taille (normale : < 94 cm chez l'homme et <80 cm chez le femme), semble être associée, dans certaines études prospectives, à un risque plus important que la simple prise en compte de l'indice de masse corporelle.

La sédentarité⁴¹

La plupart des études épidémiologiques prospectives ont permis de montrer une association entre le manque d'activité physique régulière et l'augmentation du risque de mortalité en particulier cardiovasculaire. Par ailleurs, la reprise d'une activité physique chez le coronarien diminue la mortalité cardiovasculaire.

En effet, l'activité physique exerce une action protectrice sur le plan cardiaque en raison de son lien avec la réduction du niveau de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète et le syndrome d'insulinorésistance.

Les facteurs psychosociaux⁴¹

L'influence de facteurs psychologiques tels que le stress et certains profils de personnalité individuelle sont considérés comme associés à une augmentation du risque coronaire.

Ces facteurs socio-psychologiques viennent, en général, renforcer et aggraver certains facteurs de risque plus traditionnels, traduisant ainsi l'influence majeure du contexte économique dans la détermination du risque athérothrombotique.

iii. Caractéristiques physiologiques ou biochimiques

Le diabète^{41, 47, 48}

Qu'il soit de type 1 ou de type 2, le diabète est associé à une augmentation importante du risque cardiovasculaire (multiplié par deux à quatre).

Il faut insister sur l'étroite association entre l'insulinorésistance, qui précède toujours la survenue d'un diabète type 2, et la maladie coronaire. Plus de 20% des patients ayant une maladie coronaire avérée sont des diabétiques de type 2 connus. Néanmoins, le dépistage systématique des anomalies de glycorégulation montre que 40% des patients présentent des anomalies de la glycorégulation lors de la survenue d'un syndrome coronaire aigu. Il existe donc 10 à 20% des patients ayant un diabète avéré ou un prédiabète méconnu. Ces patients ont pourtant un risque cardiovasculaire à court et moyen terme équivalent à celui des diabétiques connus. (Figure 23)

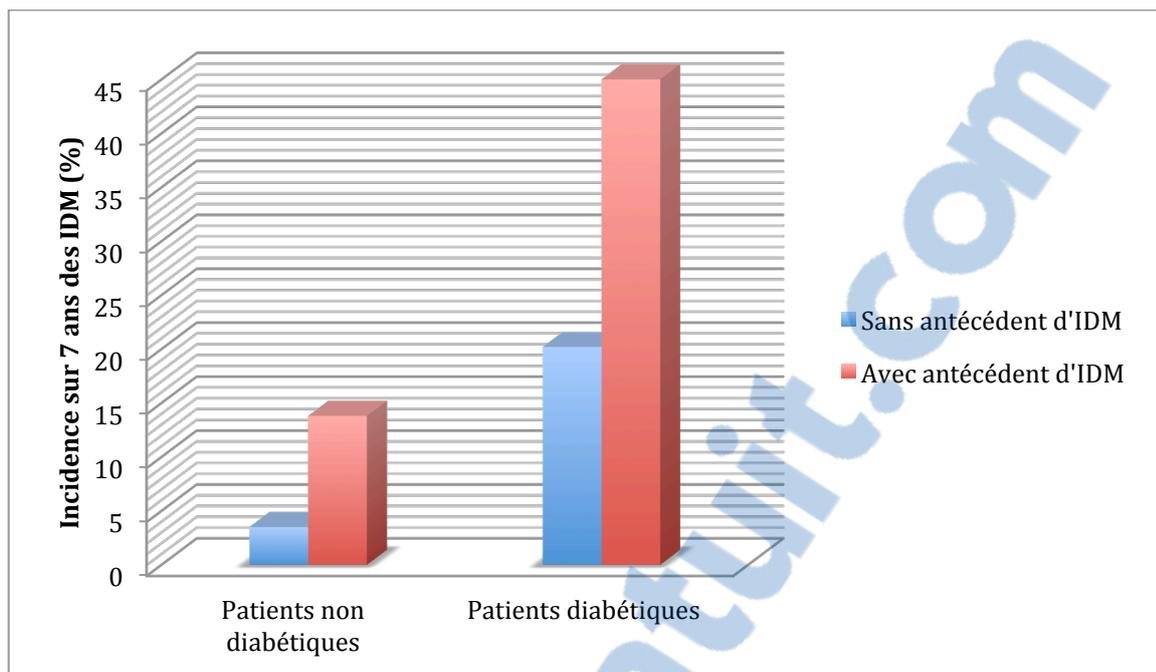


Figure 23 : Incidence des IDM sur 7 ans chez les patients diabétiques et non-diabétiques ⁴⁷

L'hypertension artérielle ^{41, 42, 49}

L'étude de Framingham a clairement permis de mettre en évidence le rôle de l'hypertension artérielle comme facteur de risque prépondérant des maladies cardiovasculaires et en particulier de la maladie coronaire.

Un régime diététique pauvre en sel et en alcool et riche en légumes, viandes blanches et fruits, une activité sportive associée à une baisse de poids permet de baisser durablement les taux de pression artérielle ⁴⁹.

En moyenne, dans les méta-analyses, il a été montré qu'une augmentation de 10 mm Hg de la PAD correspond à des augmentations de 50% des AVC et de 33% des accidents coronaires ⁵⁰: chaque millimètre de mercure compte en terme de prévention cardio-vasculaire chez le patient à haut risque cardio-vasculaire.

L'objectif thérapeutique est de réduire la PA ⁴²:

- 130/80 mm Hg chez le patient diabétique et le patient insuffisant rénal ;
- 140/90 mm Hg dans les autres cas

Les dyslipidémies ⁴¹

L'élévation du cholestérol et plus particulièrement du LDL cholestérol constitue un facteur de risque coronaire majeur. La meilleure preuve en est qu'il existe une relation étroite entre la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire et la réduction du niveau de LDL-cholestérol par les statines. On estime en moyenne qu'une augmentation de 10% du LDL-cholestérol est associée à une augmentation du risque coronaire de 10%.

Quant au HDL-Cholestérol, sa concentration est associée à la baisse du risque coronaire. Il est considéré comme un facteur de risque majeur de risque coronaire.

Enfin, l'augmentation des triglycérides est associée à une augmentation de l'incidence des accidents coronariens aigus. Néanmoins, il n'a jamais pu être formellement démontré que la réduction des triglycérides était associée à une

amélioration du pronostic des patients. A ce titre, les triglycérides doivent être considérés comme un marqueur de risque et non comme un facteur de risque.

Les autres marqueurs biologiques du risque cardiovasculaire : ^{41, 51}

Ces marqueurs permettent d'affiner le profil de risque des patients dans un but de prévention. Cependant, leur valeur pour prédire la survenue d'un évènement cardiovasculaire n'est pas meilleure, voire moins bonne, que celle des facteurs de risque classique comme le niveau de cholestérol, le tabagisme...

La protéine C Reactive (CRP)

De nombreuses études, incluant celle de Ridker PM, 2003 ⁵¹, montrent que l'augmentation de la CRP est étroitement associée au risque cardiovasculaire aussi bien dans le cadre de la prévention primaire que secondaire (Figure 24).

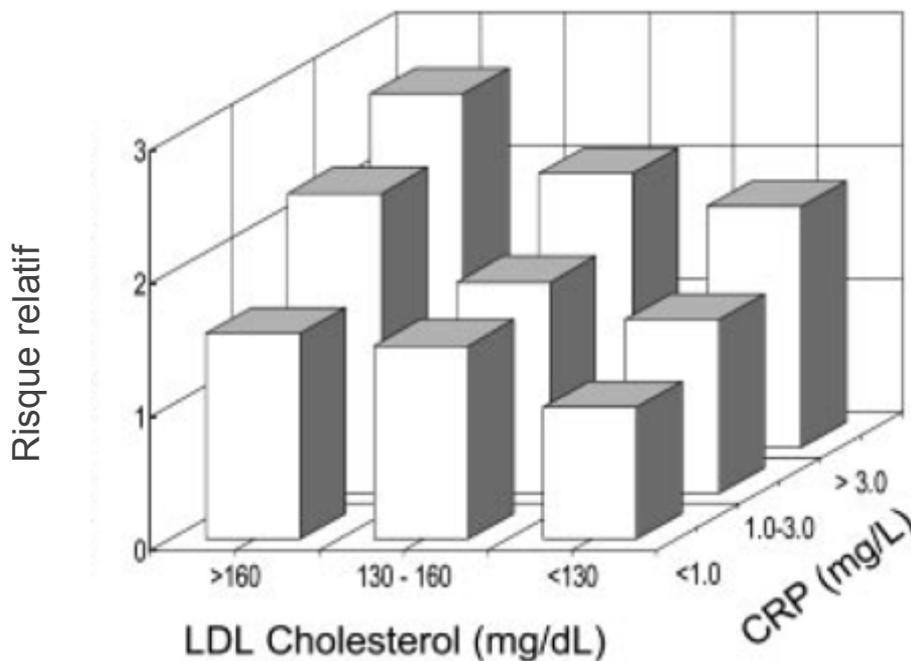


Figure 24: Risque relatif en fonction du taux de CRP (mg/L) ⁵¹

CRP (mg/L)	Risque
< 1	Faible
1 à 3	Modéré
> 3	Élevé

L'homocystéine

L'élévation de l'homocystéine est liée à un risque coronaire accru.

Cependant, si l'apport d'acide folique permet de réduire significativement le taux d'homocystéine, son effet sur la réduction du risque coronaire n'a pas encore été démontré.

b. Les facteurs de risque de la maladie cérébrovasculaire¹ :

Suite à de nombreux travaux épidémiologiques, un certain nombre de facteurs de risque cérébrovasculaires ont pu être mis en évidence. Puisque notre sujet focalise sur l'athéromatose, nous décrivons uniquement les facteurs de risque des accidents vasculaires cérébraux de type ischémique et non de type hémorragique.

Une étude de grande envergure, INTERSTROKE⁵², a été réalisée sur 6 000 individus (3 000 cas d'accident vasculaire cérébral et 3 000 cas témoins), dans 22 pays, de 2007 à 2010. Il a été montré que 10 facteurs de risque étaient responsables de près de 90% du risque global des accidents vasculaires cérébraux : antécédent de pression artérielle, tabagisme, obésité abdominale, régime alimentaire, sédentarité, ratio apolipoprotéines B / A1, diabète, consommation d'alcool, stress psychosocial et dépression, troubles cardiaques.

Nous développerons les cinq facteurs suivants qui représentent plus de 80 % du risque global d'AVC : hypertension, tabagisme, obésité abdominale, régime alimentaire et sédentarité. (Figure 25)

Facteur de risque	Prévalence du facteur de risque			Tous AVC	
	Témoins	Infarctus cérébral	Hémorragie cérébrale	Odds Ratio (99% CI)	Risque attribuable
Hypertension	37%	66%	83%	3.89	51.8%
Tabac	24%	37%	31%	2.09	18.9%
Obésité abdominale	33%	43%	35%	1.65	26.5%
Régime riche	30%	35%	34%	1.35	18.8%
Activité physique	12%	8%	7%	0.68	28.5%

Figure 25 : les cinq facteurs de risque les plus importants des AVC, d'après INTERSTROKE, Lancet 2010;376:112.⁵²

L'hypertension artérielle^{41, 52, 53}

L'hypertension artérielle est le facteur de risque le plus important de l'AVC dans les pays développés, et ce quelque soit son origine. Selon les résultats de l'étude INTERSTROKE, l'hypertension (>160/90 mm Hg) est responsable à elle seule de 35% du risque global d'AVC. Présenter une HTA (auto-mentionnée ou PA > 160/90 mm Hg) multiplie quasiment le risque d'AVC par 9 avant 45 ans (RR = 8,5 (5,4-13,5) alors qu'il le multiplie par 4 chez les plus de 45 ans (RR = 3,9 ; 3,3-4,6)⁵³.

La consommation de tabac^{41, 52}

Le risque augmente avec le nombre de cigarettes/jour (Figure 26) : les fumeurs ont deux fois plus de risque d'AVC que les non-fumeurs et le tabagisme est associé à un AVC sur 5 selon INTERSTROKE. Cependant, le sevrage tabagique réduit rapidement et significativement ce risque dans un délai de deux à quatre ans.

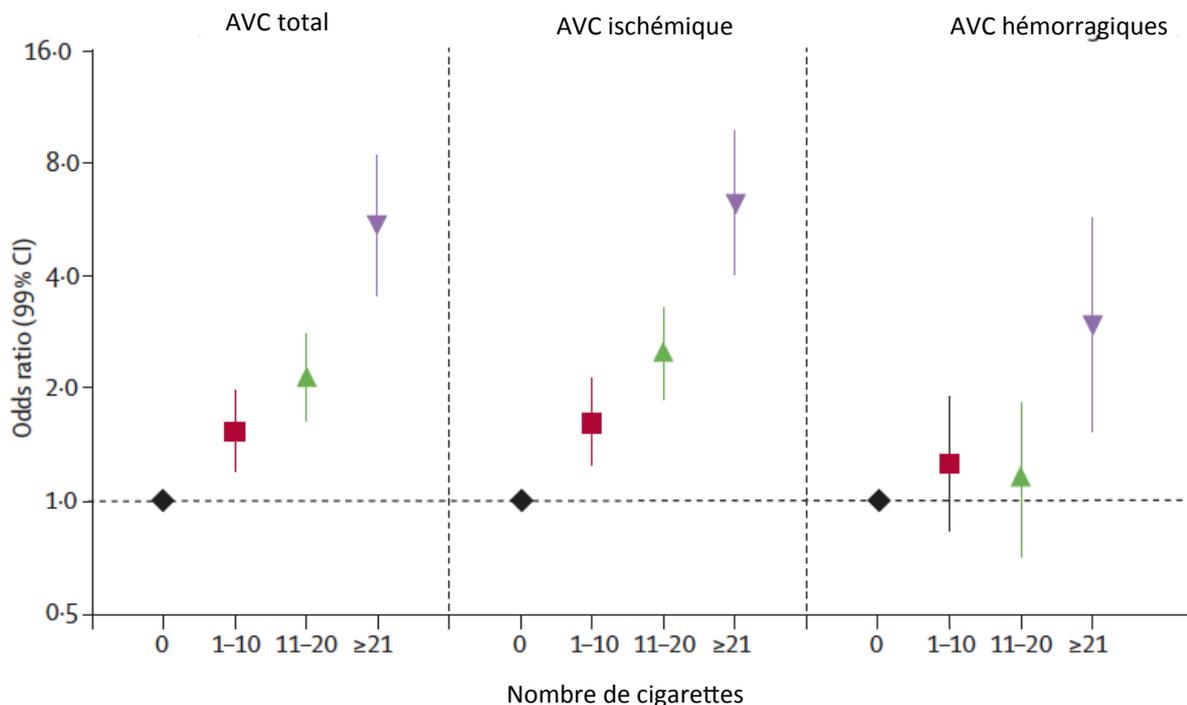


Figure 26 : risque d'AVC associé aux nombres de cigarettes par jour pour tous les AVC, les AVC ischémiques et les AVC hémorragiques. ⁴⁴

Obésité abdominale: ^{41, 52, 54}

L'obésité abdominale, évaluée par l'indice de masse corporelle (IMC) mais aussi par le rapport tour de taille/tour de hanche, est aussi un important facteur de risque d'AVC.

Ce facteur de risque est en moyenne 1,5 fois supérieur pour les 4% des hommes ayant le rapport taille/hanche le plus élevé. Par contre, l'IMC ne représente pas à lui seul un facteur de risque.

Régime alimentaire : ^{41, 52, 54}

Une alimentation déséquilibrée et trop riche augmente le risque d'AVC ischémique d'un facteur 1,3 : une consommation de viandes rouges, d'œufs (1.35, 1.10–1.65) ; de fritures, pizza ou snacks salés (1.16, 0.99–1.37) ; ainsi que la cuisine avec du lard (1.66, 1.06–2.60). Alors que la consommation de fruits (0.61, 0.50–0.73) et de poissons (0.78, 0.66–0.91) est associée à une diminution du risque.

Activité physique :

Une activité physique régulière (marcher, faire du vélo, jardiner plusieurs fois dans la semaine) diminue le risque d'AVC ischémique d'un facteur 1,47.

Les résultats de cette étude internationale suggèrent que des interventions ciblées qui permettraient de réduire la pression artérielle et le tabagisme, et promouvoir l'activité physique et un régime alimentaire sain et équilibré pourraient réduire de façon importante les AVC et leurs conséquences sur la santé publique.

c. Les facteurs de risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Contrairement aux deux autres territoires possédant deux grandes études épidémiologiques, INTERHEART et INTERSTROKE, les données concernant les facteurs de risque de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs sont moins nombreuses. Généralement, l'AOMI présente les facteurs de risques des maladies cardiovasculaires (tableau 2)⁵⁵.

Facteurs de risque utilisés pour estimer 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
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) quel que soit le sexe
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)
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).

Tableau 2 : Facteurs de risque cardiovasculaires, selon la HAS, 2006. ⁵⁵

Parmi les principaux facteurs de risque de l'AOMI, on peut citer : ^{41, 56}

- l'âge : soit en lui-même soit parce que plusieurs autres facteurs en dépendent.
- le tabagisme est le facteur de risque le plus important : selon des études, le risque relatif d'AOMI chez les fumeurs est de 1,5 à 3,5 fois celui des non fumeurs. L'étude de Framingham révèle que "78 % des claudications intermittentes sont dues au tabagisme"
- le diabète : les sujets diabétiques sont considérablement exposés au risque de développer une artériopathie des membres inférieurs. Le risque de développer une AOMI chez le patient diabétique est 2 à 5 fois plus élevé que dans le reste de la population. L'étude Framingham, après un suivi de 20 ans, a montré que l'incidence de la claudication intermittente était de 12,5% chez les patients diabétiques contre 3,3% chez les sujets non diabétiques
- l'hypertension et les hyperlipidémies sont également systématiquement recherchées : elles augmentent très significativement le risque de cette pathologie.

d. Vers un abord global du risque cardiovasculaire

Aujourd'hui le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire est au premier rang des mesures de prévention cardiovasculaire. Longtemps les seuils d'intervention thérapeutique face aux facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et l'hyperglycémie, ont été déterminés en affectant à chacun de ces facteurs de risque des valeurs cibles variables, fixées arbitrairement.

Cependant, la prise en charge isolée de chacun de ces facteurs de risque peut conduire à ne pas traiter certains patients alors qu'ils ont un risque cardiovasculaire réel.⁴¹

Cette approche mono-factorielle et dichotomique du risque (ciblée sur un seul facteur de risque) s'est avérée inadéquate pour réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire liée à l'athérosclérose. La nécessité d'établir un risque cardiovasculaire global, prenant en compte l'ensemble des facteurs de risque auxquels un individu est exposé, s'est donc imposée. C'est pourquoi l'ANAES publie un rapport en 2004 où elle recommande d'estimer le RCV global⁵⁷. Les recommandations internationales vont également dans ce sens.

Le risque vasculaire global peut se définir "comme la probabilité de développer dans un temps donné (risque) un évènement vasculaire (coronaire, cérébrovasculaire ou artériopathique) en fonction de plusieurs facteurs de risque considérés simultanément (risque global)"⁴¹.

L'intérêt d'une telle attitude repose sur l'aide apportée à la décision thérapeutique basée sur l'estimation du bénéfice attendu de cette intervention. En pratique clinique, la quantification par le praticien du risque global d'un individu a conduit à la réalisation de score de risque⁵⁷. En France, seuls les modèles issus de Framingham et ceux du projet SCORE (2003) ont été retenus.

Le modèle européen SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), issu de l'étude de plus de 200.000 individus provenant de 12 pays européens (dont la France) et suivis pendant plus de 10 ans, permet d'évaluer le risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire fatal. Les résultats sont exprimés sous la forme de tables de couleur qui prennent en compte le niveau des différents facteurs de risque cardiovasculaire. Ainsi, on peut directement estimer le bénéfice du contrôle d'un facteur de risque modifiable (arrêt du tabac, correction de l'hypertension ou de l'hypercholestérolémie)⁵⁸.

Les patients considérés comme à risque élevé sont ceux qui ont une probabilité d'évènements cardiovasculaire à 10 ans de 20% ou plus selon le modèle Framingham. Ce risque global peut être aisément évalué en prenant en compte l'âge, le sexe, le tabagisme, la pression artérielle systolique et le taux de cholestérol. SCORE est aussi bien utilisé par le praticien que par les patients afin de visualiser le risque et son évolution. (Figure 27)

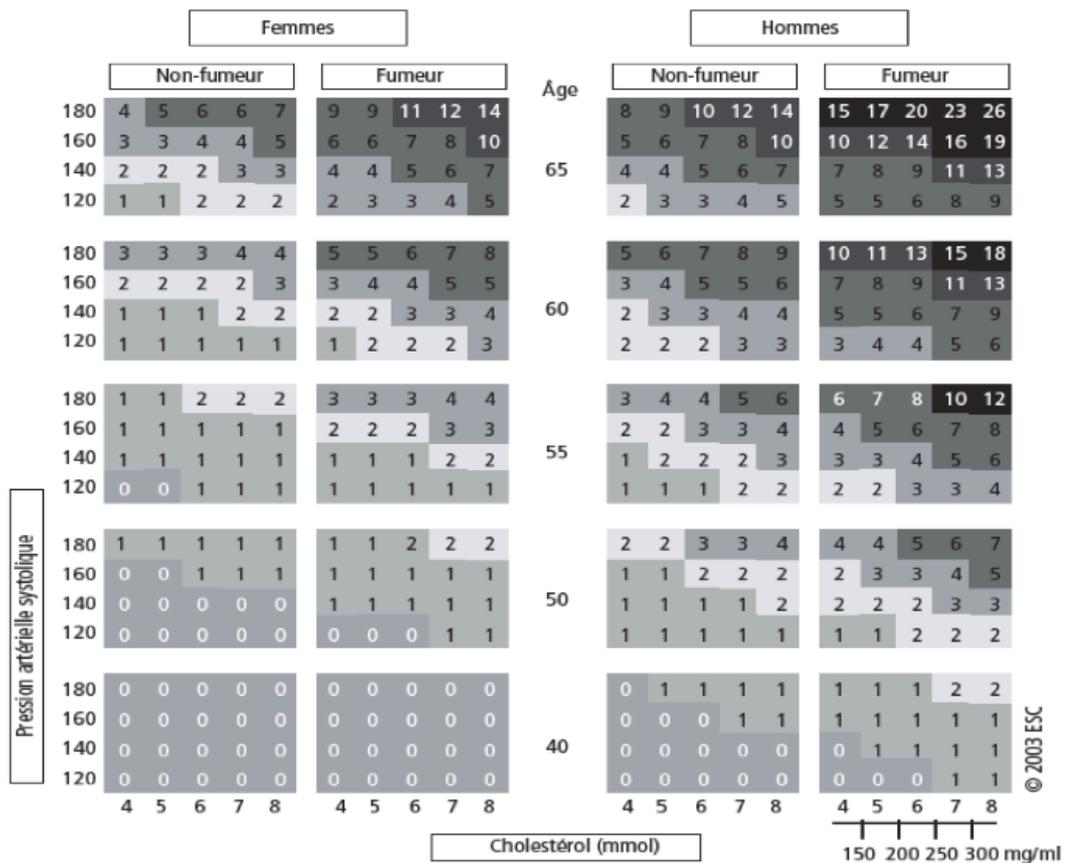


Figure 27 : Tableau d'évaluation du RCV global par le modèle proposé par le Consortium SCORE. ESC 2003⁵⁸

En conclusion, il apparaît important de comprendre la nature de ces facteurs de risque et de savoir les identifier. Une fois cette identification réalisée, la prise en charge de ces facteurs, souvent liée à des changements d'habitude de vie des individus, parfois obtenus pharmacologiquement, nécessite une stratégie globale qui permet d'inscrire ces mesures dans le temps.

5. Manifestations cliniques de l'athérombose⁵⁹:

D'un point de vue clinique, à la phase de stries lipidiques, l'athérosclérose est asymptomatique. La lumière des artères de gros et de moyen calibre se rétrécit de plus en plus du fait de l'épaississement de la paroi. Selon la vitesse à laquelle ces sténoses se développent, différents symptômes se manifestent. (Figure 28)

La formation **d'une plaque athérombotique stable** peut avoir pour traduction clinique au niveau coronarien l'angor stable, au niveau cérébral l'accident ischémique transitoire (AIT) ou AVC mineurs, ou, au niveau artériel périphérique, une claudication intermittente.

Cependant, lorsqu'une **plaque se fissure** et que le thrombus est en cours de constitution, il peut exister plusieurs possibilités cliniques en fonction de la rapidité de sa constitution, de l'importance du thrombus et de sa localisation :

- Au niveau coronaire, si l'occlusion n'est pas totale et n'entraîne pas de nécrose myocardique, on parle d'angor instable.
Si l'occlusion est totale avec nécrose myocardique en aval, on parle d'infarctus du myocarde (IDM).
Ces entités cliniques représentent les **syndromes coronaires aigus**
- Au niveau cérébral, la constitution d'une plaque athéromatose au niveau carotidien peut être à l'origine d'embolies migrant dans le cerveau à l'origine des accidents ischémiques transitoires. Le thrombus peut aussi croître localement et aboutir à l'occlusion de l'artère et être à l'origine des AVC ischémiques.
- Au niveau périphérique, une rupture de plaques chroniques ou embolisation peut aboutir à une ischémie aiguë des membres inférieurs ou amputation.

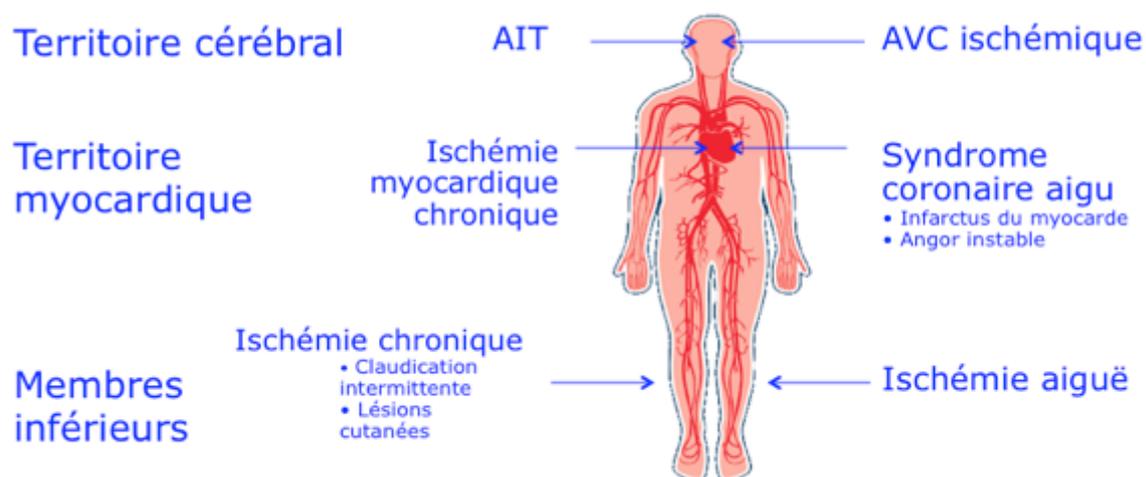


Figure 28: Manifestations cliniques d'athéromatose en fonction des différents territoires.⁶²

Dans la zone d'alimentation des artères terminales anatomiques et fonctionnelles, l'oblitération complète par des thrombi qui se forment presque toujours sur le terrain d'un athérome rompu, entraîne l'infarctus ou la gangrène.

Il est important de garder à l'esprit que devant toute manifestation clinique athéromatose, il est impératif de rechercher une autre localisation dans les autres territoires vasculaires et de prendre en charge de façon globale.

a. Manifestations cliniques des lésions d'athéromatose coronaire :

i. *Angor stable*⁵⁹:

La première description de la douleur angineuse a été faite en 1772 par William Heberden même s'il n'avait pas à l'époque fait le lien entre cette symptomatologie et le cœur. L'ischémie myocardique apparaît en cas de déséquilibre entre les besoins et les apports en oxygène du myocarde. En effet, en présence d'une réduction de la lumière coronaire, une demande importante en oxygène (suite à un effort par exemple) aboutit à un déséquilibre entre les besoins et les apports.

L'angor est une douleur thoracique rétrosternale, constrictive en étau, irradiant à la mâchoire ou au bras gauche. Elle survient volontiers à la marche surtout en côte, en temps de stress et de froid ; elle disparaît à l'arrêt de l'effort et réapparaît avec celui-ci. Une des caractéristiques de cette douleur est sa sédation grâce à administration sublinguale de trinitrine : cette sensibilité est un des critères diagnostiques de l'angor.

La société de cardiologie canadienne a fourni une classification de l'angor stable qui permet d'évaluer le degré de gêne fonctionnelle : la fréquence des crises, leur durée, l'intensité de l'effort pour lequel il survient et sa résistance aux manoeuvres de sédation (arrêt de l'effort, prise de la trinitrine) ⁶⁰. (Tableau 3)

Classe I :	l'activité physique ordinaire (marcher ou monter des escaliers) ne provoque pas d'angor. L'angor apparaît à l'occasion d'un effort important, rapide ou prolongé, au travail ou pendant les loisirs.
Classe II :	légère limitation de l'activité ordinaire : marcher ou monter des escaliers rapidement, marcher en côte, marcher ou monter des escaliers après un repas, au froid ou dans le vent, ou pendant un stress émotionnel ou au cours des premières heures suivant le réveil. Marcher plus de 100 à 200 mètres en terrain plat et monter plus d'un étage à un rythme normal et dans des conditions normales.
Classe III :	Limitation marquée de l'activité physique ordinaire : marcher 100 à 200 mètres en terrain plat et monter un étage dans des conditions normales et à un rythme normal.
Classe IV :	Impossibilité d'effectuer quelque activité que ce soit sans gêne. L'angor peut être présent au repos.

Tableau 3 : Classification de l'angor stable selon la société de cardiologie canadienne. Tableau extrait de la référence ⁶⁰

ii. Syndromes coronaires aigus :

On distingue désormais deux catégories de syndrome coronaire aigu (figure 29) ^{61, 62}:

- Les syndromes coronaires aigus avec un sus décalage du segment ST persistant à l'ECG qui signe une ischémie myocardique importante avec nécrose : c'est l'infarctus du myocarde « transmurale » avec onde Q. Il existe dans ce cas une lyse (ou nécrose) musculaire myocardique importante avec élévation des CPK-MB et des Troponines (marqueur cardiaque spécifique) ⁶².

- Les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST : les CPK-MB et les troponines seront élevées en cas d'IDM sans onde Q (IDM « parcellaire » n'occupant pas toute l'épaisseur du muscle myocardique). En cas d'angor instable, les CPK-MB ne seront pas élevées mais les troponines pourront l'être en cas de zones de micro-nécrose ^{62, 63}.

L'ECG guide l'attitude thérapeutique des équipes d'urgence.

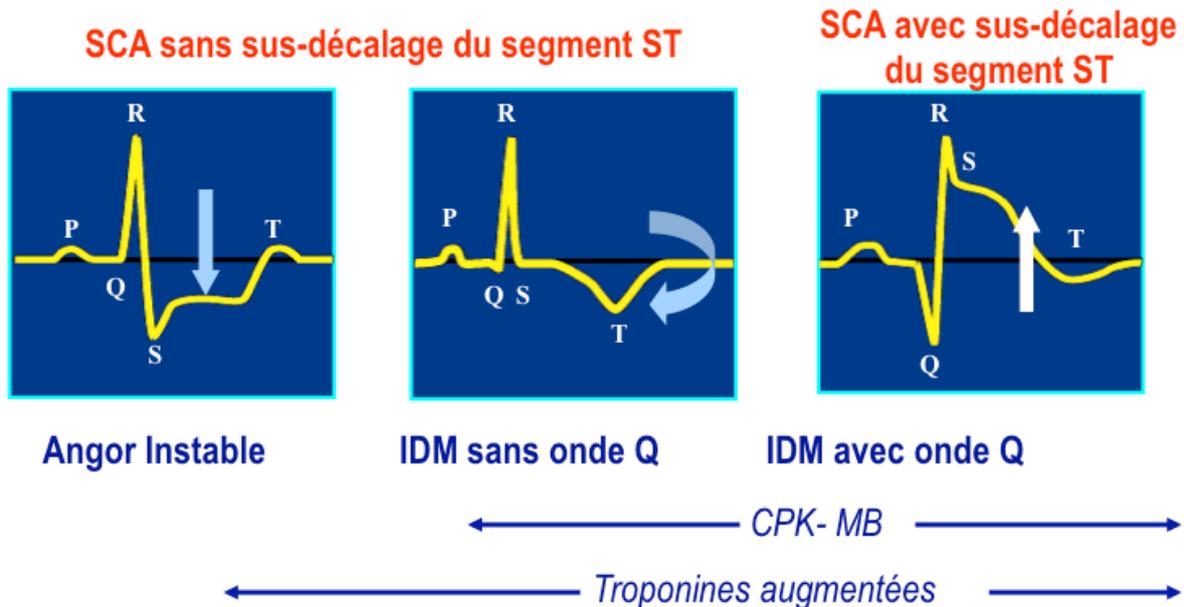


Figure 29 : Les syndromes coronaires aigus avec et sans sus-décalage du segment ST

Angor instable ⁵⁹

Dans l'angor instable, le thrombus formé suite à la lésion de la plaque est non occlusif, obstruant de façon intermittente le flux coronaire.¹

L'angor instable, encore appelé syndrome de menace, se situe cliniquement entre l'angor stable et l'infarctus du myocarde : la douleur angineuse survient pour un effort plus modeste que d'habitude et les crises deviennent spontanées (en dehors de l'effort) et durent plus longtemps (résistance). La particularité de la douleur de l'angor instable est qu'elle ne cède pas à la trinitrine.

Plusieurs tableaux cliniques correspondent au diagnostic de l'angor instable ⁵⁹ :

- angor de repos : apparition de douleurs angineuses spontanées durant plus de quinze minutes, généralement nocturnes
- angor de novo : un patient jusqu'ici asymptomatique, présente un angor dont les crises sont parfois fréquentes et invalidantes
- angor accéléré : un coronarien connu et stabilisé présente des crises plus fréquentes et invalidantes. Il s'agit d'une aggravation de l'angor stable.
- angor post-infarctus est une situation de mauvais pronostic : il est constitué par l'angor au décours d'un infarctus du myocarde.

On observe de façon plus fréquente l'angor instable post-opératoire. Aujourd'hui il est facilement diagnostiqué grâce au monitoring du segment ST en continu et au dosage des troponines.

Bien que l'angor instable représente d'un point de vue physiopathologique la forme clinique la moins grave des SCA, son évolution et son pronostic peuvent d'emblée être très péjoratifs et évoluer vers un IDM.

Infarctus du myocarde ⁵⁹

L'infarctus du myocarde (IDM) est la complication majeure de l'insuffisance coronaire. Il est secondaire à la présence d'un caillot formé sur place (thrombose) ou transporté par le flux sanguin (embolie). L'arrêt localisé de la vascularisation entraîne rapidement une nécrose tissulaire (mort des fibres musculaires) ; cette nécrose est irréversible après 15 à 25 minutes d'ischémie.

Lorsqu'il est typique, l'IDM se traduit par une douleur thoracique rétrosternale, très intense et prolongée (plus de 30min), irradiant largement vers les mâchoires, les épaules, le dos, les bras, les poignets et parfois l'épigastre. Cette douleur s'accompagne fréquemment de malaises avec élévation thermique retardée, sueurs, pâleur, dyspnée, troubles digestifs et sensation d'angoisse et/ou de mort imminente. Cette douleur se caractérise aussi par le fait qu'elle résiste à la trinitrine sublinguale.

L'ECG et le dosage des enzymes cardiaques constituent un élément essentiel du diagnostic positif et permet de faire un diagnostic différentiel avec l'angor instable. Il montre des signes localisés au territoire myocardique concerné avec un fréquent sus-décalage du segment ST englobant l'onde T (onde de Pardee). Quelques heures après apparaît une onde Q, large et profonde, signe rétrospectif d'une nécrose constituée transmurale. Sur le plan des examens biologiques, l'IDM révèle une élévation du taux de la troponine et des enzymes cardiaques, en particulier les CPK-MB.

L'IDM est une urgence médicale nécessitant une hospitalisation immédiate en unité de soins intensifs. Sa gravité est liée à la survenue de complications éventuelles : insuffisance cardiaque, choc cardiogénique, thromboses intracardiaques emboligènes, liés à la stagnation du sang dans un ventricule akinétique, troubles du rythme cardiaques etc. toutes ces complications peuvent être responsables de décès précoces et de mort subite.

iii. Mort subite :

La mort subite est généralement définie comme une mort inopinée et imprévisible survenue moins de une heure après le début des symptômes (telles que douleur dans la poitrine, dyspnée...) chez une personne avec ou sans pathologie coronaire préexistante. Bayès de Luna a pu démontrer que dans 80% des cas, la mort subite cardiaque est causée par des tachyarythmies ventriculaires (60% de fibrillations ventriculaires et 20% de torsades de pointe) et les 20% restant étaient dus à des bradyarythmies (Tableau 4) ^{64, 65}.

Près de 40 000 nouveaux cas de mort subite surviennent chaque année en France, et moins de 2 % survivent. Ces quelques chiffres témoignent de l'importance de pouvoir identifier précocement les sujets à risque de décéder de mort subite ⁶⁶.

Tableau 4 : Étiologies de la mort subite d'origine coronaire à partir d'enregistrements ECG ambulatoires (D'après Bayes de Luna, 1991) ⁶⁵

Fibrillation ventriculaire	Torsades de pointe	Brady-arythmies
60%	20%	40%

b. Manifestations cliniques des lésions cérébro-vasculaires de l'athérombose:

i. *Les catégories d'AVC et leurs étiologies :*

On distingue deux grandes catégories d'AVC (figure 1) ⁶⁷:

- Les accidents ischémiques cérébraux qui représentent plus de 80% de l'ensemble des AVC
- et les AVC hémorragiques (20%), eux-mêmes subdivisés en hémorragies cérébrales et méningées. Ces AVC hémorragiques répondent le plus souvent à la rupture d'un anévrisme congénital chez les sujets jeunes et à celle d'un anévrisme lié à l'hypertension artérielle chez un sujet âgé.

Les AVC ischémiques sont très hétérogènes sur le plan étiologique. Toutefois trois causes – l'athérombose, les petits infarctus profonds et les embolies d'origine cardiaque – dominant par leur fréquence ⁶⁸ (Figure 30).

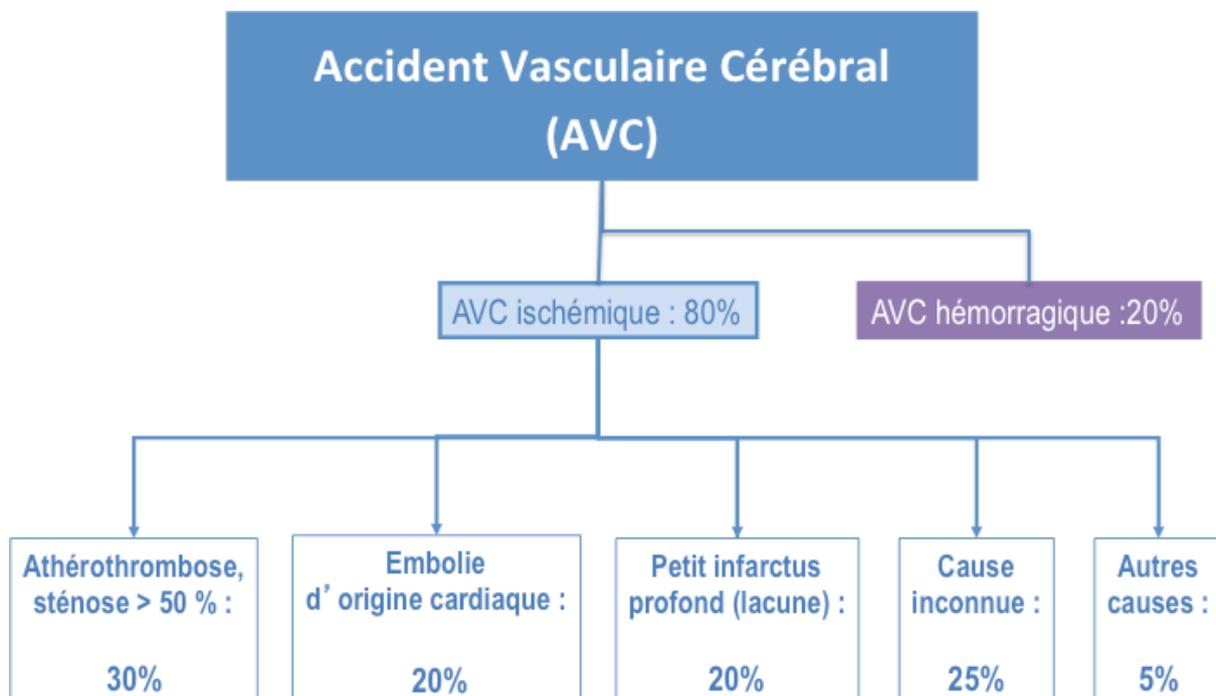


Figure 30 : Fréquence relative des AVC et principales causes d'infarctus cérébral. ⁶⁸

Chute de la pression de perfusion cérébrale^{67, 68}

L'ischémie cérébrale est la conséquence d'une chute de la pression de perfusion cérébrale qui impliquera alors des réseaux de suppléance, tel que le réseau de Willis. Le polygone de Willis, situé à la base du cerveau, permet une circulation de suppléance d'un côté à l'autre et entre les systèmes carotidien et vertébro-basilaire. Il est cependant fréquemment le siège de variations anatomiques qui réduisent son efficacité.

Lors d'une baisse de la pression de perfusion cérébrale, le débit sanguin est maintenu à son niveau normal grâce à un phénomène d'autorégulation cérébrale. Si la compensation ne peut plus se faire, le débit sanguin diminue mais la consommation d'oxygène par les tissus est maintenue grâce à une augmentation du taux d'extraction d'oxygène (stade d'oligémie). Lorsque ce dernier mécanisme est dépassé, la consommation d'oxygène chute et le processus ischémique débute (stade d'ischémie).

L'occlusion artérielle^{67, 68}

Elle est due généralement à une embolie artérielle :

- La fragmentation d'un thrombus artérielle à l'origine d'embolies dans le lit d'aval.
- Ou alors, la fragmentation n'a pas lieu : dans ces cas là, le thrombus croît localement jusqu'à l'occlusion de la lumière artérielle.

Les conséquences cliniques de l'occlusion artérielle sont variables. Elles dépendent de la durée et de la sévérité de la chute de la pression de perfusion cérébrale en aval de l'occlusion, de la taille et de la nature des embolies. L'occlusion d'une artère carotide interne peut être asymptomatique ou ne provoquer qu'un AIT, si les voies de suppléance (polygone de Willis) sont efficaces. Un infarctus peut, à l'inverse, survenir si les suppléances sont insuffisantes, si des embolies provoquent l'occlusion de branches intracrâniennes, ou si un thrombus antérograde s'étend au polygone de Willis provoquant une occlusion artérielle et bloquant les voies de suppléances. "Les petites embolies plaquettaires ont tendance à occlure les branches distales des artères cérébrales ou ophtalmiques et à se désagréger rapidement, causant le plus souvent un AIT."⁶⁹

Les formes cliniques des AVC ischémiques:

Les deux formes cliniques des AVC ischémiques sont les accidents ischémiques transitoires (AIT) et les accidents ischémiques cérébraux.

*ii. Accident ischémique transitoire*⁶⁷

L'accident ischémique transitoire est la traduction d'une ischémie cérébrale passagère. Il est défini par une perte focale de fonction cérébrale d'installation brutale, les symptômes régressant totalement en moins de 24 heures. En réalité, les symptômes des AIT ne durent souvent que quelques minutes et passent souvent inaperçus sans inquiéter le patient. Lorsque un déficit dure plus d'une heure, la probabilité qu'il régresse dans les 24 heures est inférieure à 15% et celle de trouver au scanner ou à l'IRM un petit infarctus cérébral est importante.



La symptomatologie des AIT est extrêmement diverse et est en rapport avec le territoire artériel concerné (le territoire carotidien et le territoire vertébro-basilaire). Les signes cliniques par territoire sont décrits sur le tableau 5 ci-dessous :

Tableau 5 : Symptômes évocateurs d'AIT ⁶⁷

<p>Territoire carotidien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cécité monoculaire transitoire • Déficit moteur ou sensitif unilatéral, d'intensité variable • Aphasie : trouble passager de l'élocution et de l'expression orale
<p>Territoire vertébro-basilaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déficit moteur ou sensitif bilatéral ou à bascule (changeant de côté d'un accès à l'autre) • Troubles visuels bilatéraux • Trouble de l'équilibre d'origine cérébelleuse (non associés à des vertiges), ataxie

Le principal risque évolutif d'un AIT est sa répétition et la constitution d'un AIC. La survenue d'un accident coronarien est également à redouter chez un patient ayant présenté un AIT. L'infarctus du myocarde et la mort subite d'origine cardiaque représentent ainsi la principale cause de décès après un AIT.

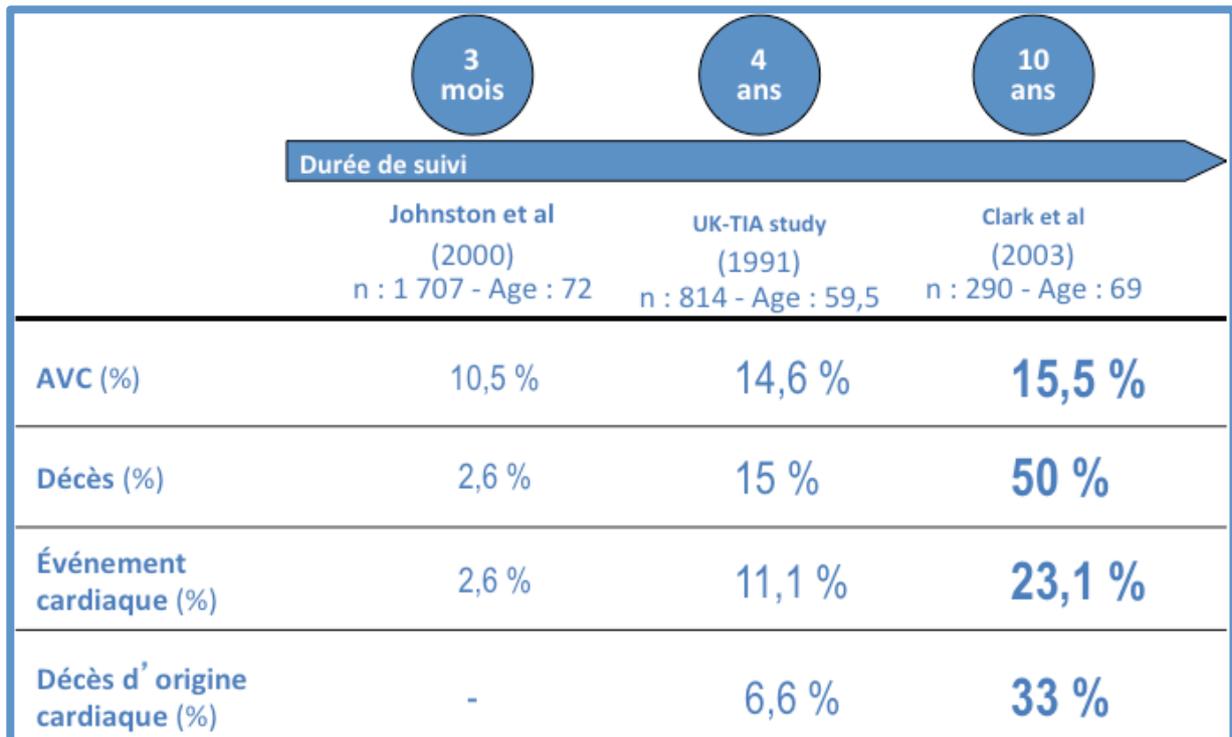


Figure 31 : pronostic des patients après un AIT

Suite à un AIT, le risque de survenue d'un AVC est élevé par rapport à la population générale : entre 10-20 % à 1 an et de 15-30 % à 5-10 ans en fonction des facteurs de risque. La prise en charge de l'AIT doit être considérée comme une urgence à

cause du risque précoce de survenue de l'AVC : 5 à 10 % dans le premier mois et de 2,5-5 % dans les 48 premières heures.⁷⁰

iii. Accident ischémique cérébral⁶⁷

Le tableau clinique d'un AIC est généralement très évocateur en cas de troubles neurologiques focaux ou de trouble de la vigilance, d'installation soudaine. Le déficit neurologique peut être d'emblée maximum ou rapidement progressif (sur quelques minutes ou quelques heures), d'importance variable en fonction de l'étendue de l'infarctus cérébral.

Les symptômes les plus évocateurs sont⁶⁹ :

- un déficit moteur (faiblesse) et/ou sensitif (engourdissement) d'un côté du corps,
- des troubles du langage (difficultés d'expression ou de compréhension),
- des troubles visuels (perte de la vision d'un œil ou d'un hémichamp visuel des deux yeux, vue double) ou,
- des troubles de l'équilibre et de la coordination des membres.

L'installation du déficit neurologique de façon soudaine est très caractéristique des AVC mais elle est non spécifique. En effet, certaines tumeurs peuvent provoquer des déficits focaux soudain⁶⁷.

"L'évolution ultérieure se fait vers une récupération plus ou moins complète laissant des séquelles motrices ou cognitives de gravité variable, ou vers les décès rapides en cas d'infarctus massif."⁶⁹

c. Manifestations cliniques de l'athérombose aux membres inférieurs:

i. Rappels et signes cliniques

L'artériopathie des membres inférieurs est une manifestation à part entière de l'athérombose : elle est fréquente, sous-diagnostiquée et est souvent associée à des lésions coronaires et/ou vasculaires cérébrales. Elle représente un très bon marqueur du risque vasculaire artériel global⁷¹.

L'AOMI peut être soit asymptomatique soit se manifester par des douleurs suite à un effort physique (claudication intermittente) ou au repos. Le périmètre de marche avant l'apparition de la douleur varie avec la sévérité de l'atteinte artérielle (de 50 à 500 mètres). Lorsque le malade est stable, la douleur de claudication intermittente se reproduit toujours pour le même effort et présente les mêmes caractéristiques à chaque fois.

ii. Classification

Les manifestations cliniques de l'artériopathie ont été classées en 4 stades selon la classification de Leriche et Fontaine : (Tableau 6)

Tableau 6 : Classification de Leriche et Fontaine⁷¹

Stade I : absence de symptômes

Le patient ne présente aucun symptôme, la palpation des pouls périphériques retrouve la diminution d'un ou plusieurs pouls distaux, l'auscultation artérielle met parfois en évidence un souffle vasculaire sur le trajet d'une artère.

Stade II : Claudication intermittente

Le patient est symptomatique à l'effort : la claudication survient soit après un périmètre de marche de 150 mètres (stade II faible), soit avant cette distance (stade II serrée)

Stade III : Douleurs de décubitus

Stade IV : Troubles trophiques

Ulcère, gangrène...

En conclusion, l'athérombose représente une maladie générale du système artériel qui impose un bilan d'extension dans les trois territoires majeurs (coronaire, cérébrovasculaire, membres inférieurs) et une prise en charge globale, quel que soit le mode d'entrée de la maladie. Ces vingt dernières années ont permis de mieux traiter les patients souffrant d'une maladie athérombotique symptomatique au niveau des membres inférieurs⁷¹.

Partie II : Les principaux traitements de l'athérombose

Les traitements antithrombotiques constituent la pierre angulaire du traitement de l'athérombose et sont représentés par : les anti-agrégants plaquettaires, les anticoagulants, les fibrinolytiques ou les thrombolytiques. L'ensemble de ces médicaments peuvent exposer à des accidents hémorragiques graves, d'où l'importance d'un suivi rapproché du patient^{72, 73}.

1. Les principaux traitements anti-agrégants (AAP):

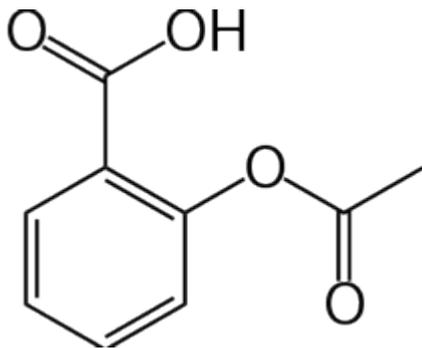
Les anti-agrégants plaquettaires ont un mécanisme d'action propre qui aboutit à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire :

- les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 1 (COX) dont le chef de file sont l'aspirine qui inhibe la voie du Thromboxane A2 (TXA2)
- les inhibiteurs des récepteurs de l'adénosine diphosphate (ADP), comme le Clopidogrel, le Prasugrel
- les antagonistes des récepteurs GpIIb/IIIa
- Les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines, tel que le ticagrelor ou le cangrelor

L'ADP et le thromboxane A2 sont deux pro-agrégants, puissants « recruteurs » de plaquettes circulantes.

a. Aspirine, inhibiteur de la cyclo-oxygénase :

Molécule : Acide acétylsalicylique



Propriétés :

L'aspirine possède différentes propriétés pharmacologiques selon les doses administrées. Elle a un effet anti-agrégant plaquettaire à faible dose, un effet antipyrétique et antalgique, ou encore une action anti-inflammatoire à forte dose.

Indications cardiovasculaires ⁷⁴.

"Prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose :

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

Mécanisme d'action ^{74, 75}:

L'acide acétylsalicylique est le chef de file des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase. Cette enzyme est nécessaire à la formation de diverses substances de la famille des prostaglandines, parmi lesquelles le thromboxane A₂, un puissant pro-agrégant.

L'aspirine en donnant un groupe acétyl- CH₃-CO- est transformée en acide salicylique, principal métabolite. L'acétyl se fixe sur un acide sérine de la cyclo-oxygénase ce qui produit une **inhibition irréversible** de cette enzyme.

Cette action bloque la synthèse de thromboxane A₂, et par voie de conséquence ses effets physiologiques. (Figure 32)

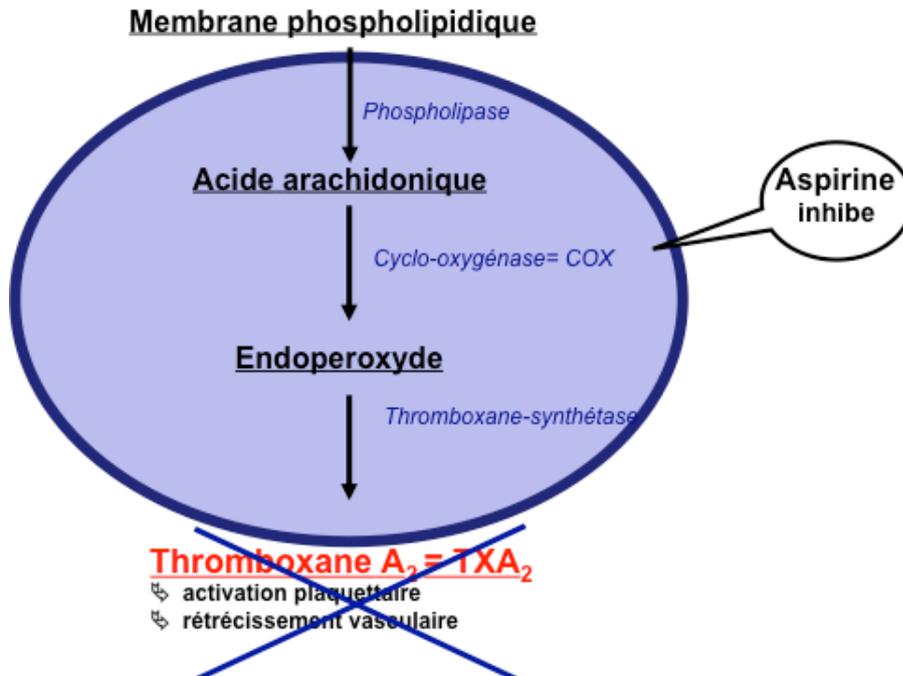


Figure 32 : mécanisme d'action de l'aspirine

Effets indésirables ^{74, 76}:

"Aux doses usuelles, le principal effet indésirable est l'intolérance gastrique. Aux doses antiagrégantes, l'aspirine n'induit pas les effets indésirables observés avec les plus fortes doses. L'inhibition des prostaglandines supprime leur action

cytoprotectrice : elle altère la qualité du mucus gastrique et rend la muqueuse gastrique plus sensible aux agressions de tous types.

Les autres effets observés sont :

- au niveau du système nerveux central : céphalées, vertiges, sensation de baisse de l'acuité auditive, bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.
- des syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura, ...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale.
- des réaction d'hypersensibilité : urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, oedème de Quincke."

Spécialités commercialisées:

Aspirine	75 mg	KARDEGIC® 75
	100 mg	CARDIO-SOLUPSAN® 100
	160 mg	CARDIO-SOLUPSAN® 160
		KARDEGIC® 160
	250 mg	CATALGINE® 250
	300 mg	KARDEGIC® 300
	325 mg	ASPIRINE UPSA® 325

b. Thiénopyridines :

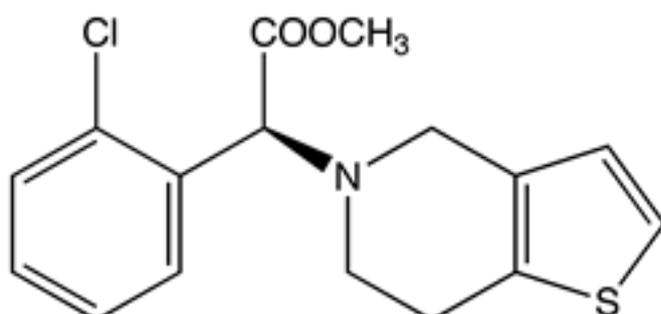
Les thiénopyridnes constituent une classe d'anti-agrégants plaquettaires, représentée par : le clopidogrel, la ticlopidine et le prasugrel. Nous ne parlerons pas de la ticlopidine qui a été remplacée par le clopidogrel en raison de ses effets secondaires.

Spécialités commercialisées:

Clopidogrel	PLAVIX 75 mg
Ticlopidine	TICLID 250 mg
Prasugrel	EFFIENT 20 mg

i. Clopidogrel (Plavix®)

Molécule:



Clopidogrel est une pro-drogue, nécessitant sa transformation en métabolites actifs par oxydation⁷⁷ (figure 33).

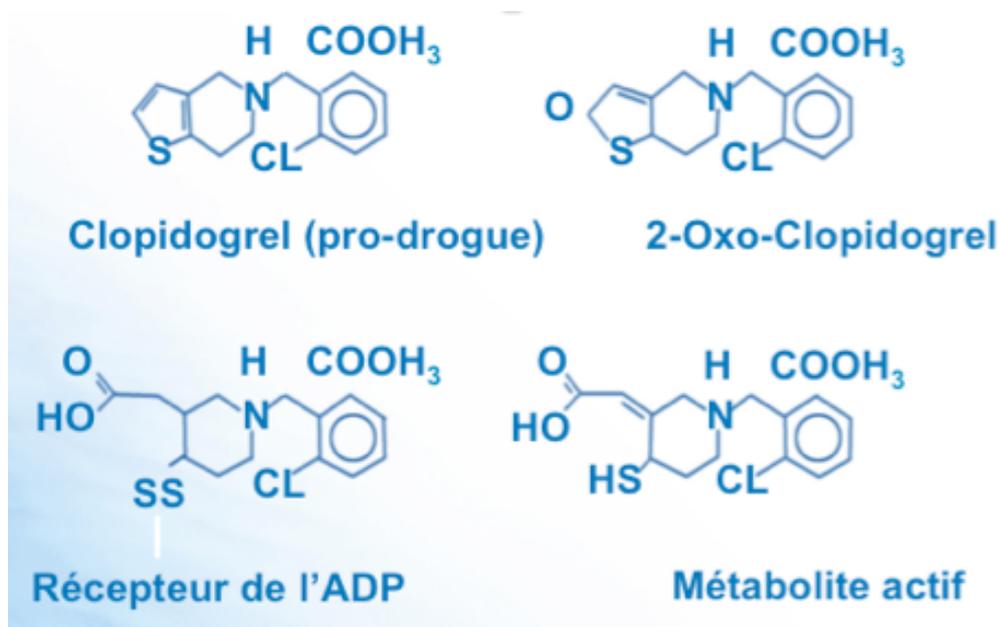


Figure 33 : Transformation du clopidogrel en métabolite actif. Selon Jarvis B, Simposon 2000:60:347-77⁷⁷

Propriétés pharmacologiques :

La ticlopidine et le clopidogrel sont des anti-agrégants plaquettaires, inhibiteurs de la voie de l'ADP.

Indications⁷⁸ (figure 34) :

"Prévention des événements athérotrombotiques :

Le clopidogrel est indiqué :

- Chez les patients adultes 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.
- Chez les patients adultes 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 (AAS).
 - 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.

Prévention des événements athérotrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire :

- Chez les patients adultes souffrant de fibrillation auriculaire, qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne peuvent

être traités par un antivitamine K (AVK) et qui présentent un faible risque de saignements, le clopidogrel est indiqué, en association avec l'AAS, dans la prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques, incluant l'AVC."

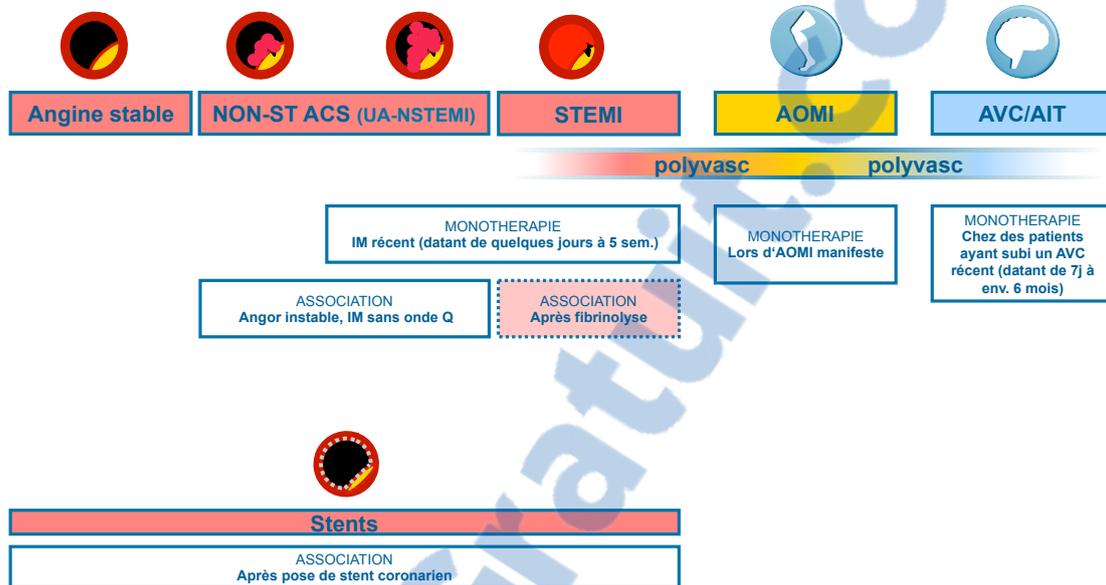


Figure 34 : Les indications thérapeutiques du clopidogrel

Mécanisme d'action ⁷⁹ (Figure 35) :

Le clopidogrel, après une absorption intestinale, va être inactivé à 85 % par des estérases. La partie de la molécule non inactivée va ensuite subir deux oxydations successives sous l'action de diverses enzymes hépatiques dont les cytochromes P450. C'est ainsi transformé, que le clopidogrel va avoir une action antiplaquettaire par liaison covalente irréversible aux récepteurs P2Y12. Il bloque ainsi l'interaction du récepteur avec l'ADP et donc la sensibilité des plaquettes aux agents agrégants ^{79, 80}. L'ADP existe partout dans l'organisme et en des concentrations particulièrement élevées dans les thrombocytes, érythrocytes et les cellules de l'endothélium. Lorsqu'il est libéré, il stimule les récepteurs spécifiques à l'ADP à la surface des thrombocytes et ainsi stimule l'activation plaquettaire.

Les résultats de l'étude CAPRIE réalisée chez 19 185 patients a montré que le clopidogrel a une efficacité supérieure à l'aspirine dans la prévention secondaire des événements athérothrombotiques : en effet, le traitement par PLAVIX s'est accompagné d'une réduction statistiquement significative de la fréquence de survenue du paramètre principal combiné (RRR = 8,7 %, p= 0,045). Les courbes de survenue des événements ont continué de diverger pendant la période de suivi de 3 ans ⁸¹.

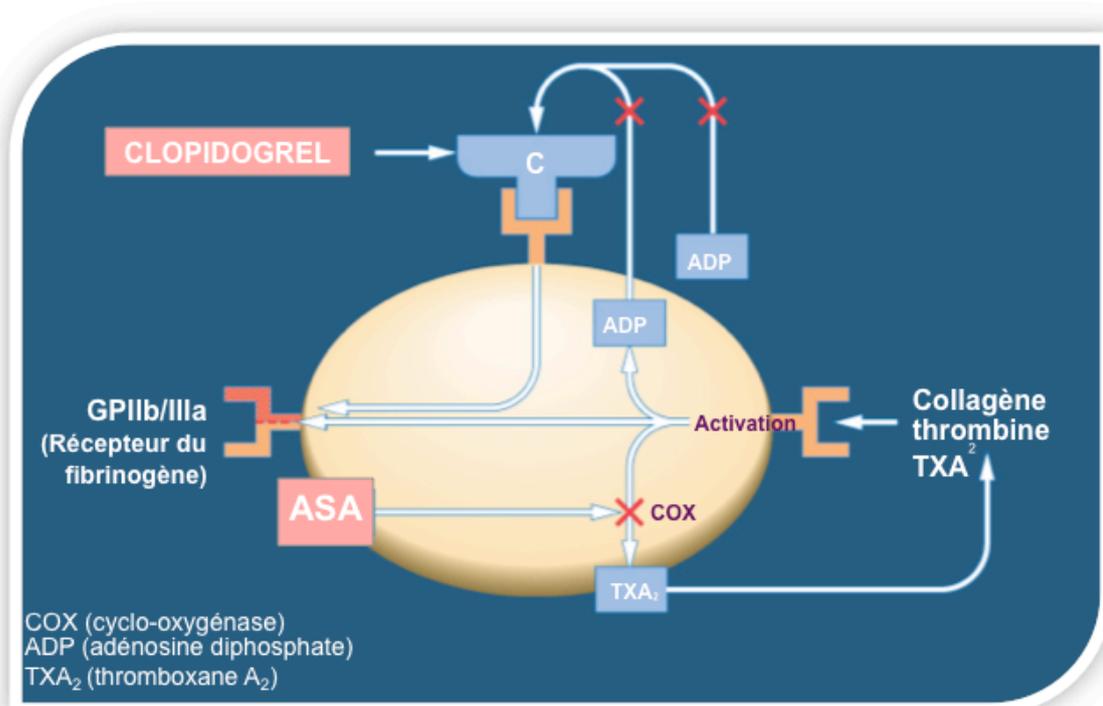


Figure 35 : mécanisme d'action du clopidogrel. Selon Schafer AI. Am J Med 1996; 101: 199–209⁸².

Les deux principales voies d'activation des plaquettes sont celles de l'ADP et celle de la thromboxane A₂ (TXA₂). Il existe au niveau de la paroi de la membrane plaquettaire des récepteurs spécifiques à chacune de ces substances.

Ces voies d'activation sont stimulées par la fixation de l'ADP ou du TXA₂ au niveau de leur récepteur, aboutissant à l'externalisation des glycoprotéines GPIIb/IIIa ; ainsi activées, ces GPIIb/IIIa permettent la fixation du fibrinogène entre plusieurs plaquettes et la création d'un thrombus plaquettaire par agrégation (thrombose primaire).

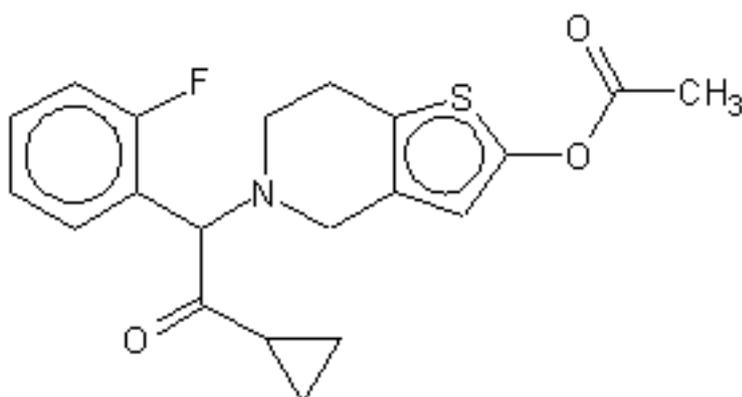
Le clopidogrel agit en bloquant la voie de l'ADP, il empêche ainsi l'étape ultime de l'agrégation plaquettaire, le démasquage des sites récepteurs du fibrinogène (récepteurs GPIIb/IIIa).

Effets indésirables⁷⁸:

"Les saignements sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés depuis la mise sur le marché ; ils surviennent principalement au cours du premier mois de traitement, y compris le purpura, les éruptions cutanées, la dyspepsie, les douleurs abdominales et la diarrhée."

ii. Prasugrel (Efient®):

Molécule :



Propriétés pharmacologiques^{83, 84}:

Comme les autres thiénoypyridines, le prasugrel est un anti-agrégant plaquettaire, inhibiteur de la voie de l'ADP. Tout comme le clopidogrel, il s'agit d'une prodrogue et nécessite une biotransformation hépatique (hydrolysée, puis métabolisée par le cytochrome P450) pour exercer son action antiagrégante.

Indications :

"EFIENT, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), 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 (ICP) primaire ou retardée. "

Mécanisme d'action^{83, 84}:

Le prasugrel est un inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaire par la liaison irréversible de son métabolite actif aux récepteurs plaquettaires P2Y12 de l'ADP. La différence avec le clopidogrel réside essentiellement dans son métabolisme. En effet, le prasugrel est rapidement hydrolysé dans l'intestin puis métabolisé par le cytochrome P450 dans sa forme active. Cependant cette biotransformation ne nécessite qu'une seule étape en comparaison des deux étapes du clopidogrel, ce qui fait que son action est beaucoup plus rapide. Ceci pourrait expliquer entre autre l'inhibition de l'agrégation plaquettaire plus importante induite par le prasugrel en comparaison aux patients répondant au clopidogrel.

Effets indésirables⁸³:

"Là encore, les effets secondaires les plus fréquents sont les saignements: les effets les plus fréquemment signalés ont été les contusions, les hématomes et l'épistaxis. Ils sont plus nombreux qu'avec le clopidogrel, cela étant d'autant plus vrai que le patient est âgé (plus de 75 ans), de faible poids (inférieur à 60 kg) ou avec un antécédent d'AVC. "

c. Les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa

La glycoprotéine membranaire plaquettaire IIb-IIIa (GPIIb-IIIa) est un récepteur impliqué aussi bien dans les phénomènes d'adhésion que dans les phénomènes d'agrégation plaquettaire. Ainsi, l'inhibition du récepteur GPIIb-IIIa permet d'éviter l'agrégation plaquettaire quel que soit le mécanisme d'activation.

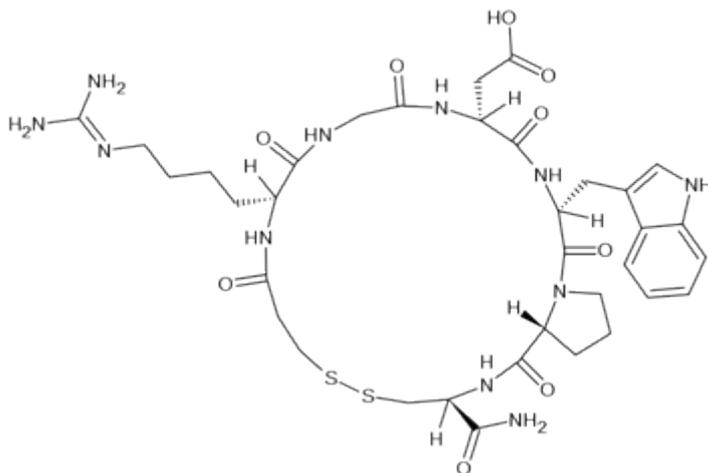
Les spécialités commercialisées:

Toutes les molécules de cette classe sont des anticorps ayant pour cible le récepteur antiGPIIbIIIa des plaquettes. En revanche, elles ont toutes des caractéristiques pharmacologiques différentes.

Voici les quatre spécialités commercialisées:

abciximab	Réopro® 2 mg/ml
eptifibatide	Integrilin®, 2 mg/ml
tirofiban	Agrastat®, 0,05 mg/ml
bivalirudine	Angiox® 250MG PERF FL 10

Molécule du Reopro®



Indications thérapeutiques^{85, 87, 88.}

L'utilisation des antiGPIIbIIIa est préconisée en association avec l'héparine et l'acide acétylsalicylique.

"Le *Réopro®* est indiqué, en complément de l'administration d'héparine et d'acide acétylsalicylique, dans l'intervention coronarienne percutanée et l'angor instable."

"L'*Agrastat®* est indiqué en prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q, dont le dernier épisode de douleur thoracique est survenu au cours des 12 heures précédentes et s'accompagne de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques."

"*Integrilin*® est destiné à être utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique et l'héparine non fractionnée.

Integrilin® est indiqué pour la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les adultes souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q avec un dernier épisode de douleur thoracique survenu dans les 24 heures, s'accompagnant de modifications de l'électrocardiogramme (ECG) et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques."

"*Angiox*® est indiqué en tant qu'anticoagulant chez les patients adultes subissant une intervention coronaire percutanée (ICP), notamment chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) subissant une ICP primaire.

Angiox® est également indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un angor instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-) devant bénéficier d'une intervention urgente ou précoce. *Angiox* doit être administré avec de l'aspirine et du clopidogrel."

Mécanisme d'action ^{85, 86}:

Les anti GPIIb/IIIa sont de puissants anti-agrégants plaquettaires qui inhibent l'agrégation plaquettaire et ainsi l'interaction des récepteurs membranaires plaquettaires activés avec leurs ligands : le fibrinogène, le facteur de Willebrand et autres agents ligands. (Figure 3, Clopidogrel)

L'éptifibatide et le tirofiban sont plus spécifiques des récepteurs GPIIb/IIIa et ont une demi vie beaucoup plus courte que l'abciximab. Ainsi, l'agrégation plaquettaire retourne à la normale 4 à 8 heures après l'arrêt de l'éptifibatide ou du tirofiban, contre plusieurs jours pour l'abciximab.

Le risque hémorragique des anti-GPIIb/IIIa risque d'être lorsqu'on les utilise conjointement avec d'autres médicaments qui modifient l'hémostase tels que l'héparine, les anti-agrégants plaquettaires, les anticoagulants oraux etc. d'où l'importance de faire preuve d'une extrême prudence.

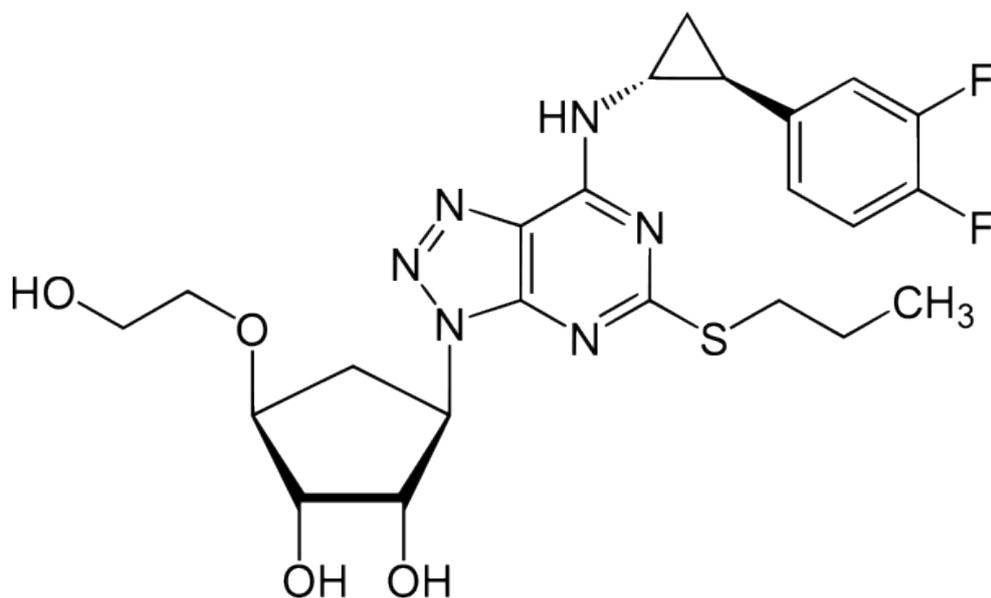
d. Les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines (CPTP)

i. Ticagrelor

Le ticagrelor fait partie d'une nouvelle famille d'antiplaquettaires, les cyclopentyltriazolo-pyrimidines. Ces derniers agissent comme des antagonistes sélectifs du récepteur P2Y₁₂ de l'adénosine diphosphate des plaquettes et préviennent l'activation des plaquettes ⁸⁹.

Molécule ⁹⁰

Cette molécule est commercialisée par le laboratoire Astra Zeneca, sous le nom de Brilique® en France. Sa structure chimique a des similitudes avec celle de l'adénosine.



Indications thérapeutiques⁹¹:

"Brilique, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronaire (PAC). "

Mécanisme d'action:^{90, 91, 92}

Ticagrelor est un antagoniste sélectif du P2Y12, récepteur plaquettaire de l'ADP. La liaison à ce récepteur empêche l'activation et l'agrégation plaquettaires déclenchées par l'ADP. Le ticagrelor est actif par voie orale et interagit de façon réversible avec le récepteur plaquettaire de l'ADP-P2Y12. (Figure 36). Ce mécanisme d'action est identique à celui du prasugrel et du clopidogrel, à l'exception que le ticagrelor se fixe au récepteur de manière réversible et n'a pas besoin d'être métabolisé au préalable pour induire son effet. Le ticagrelor a une demi-vie de 6 à 12 heures et atteint son efficacité maximale en l'espace de deux heures.

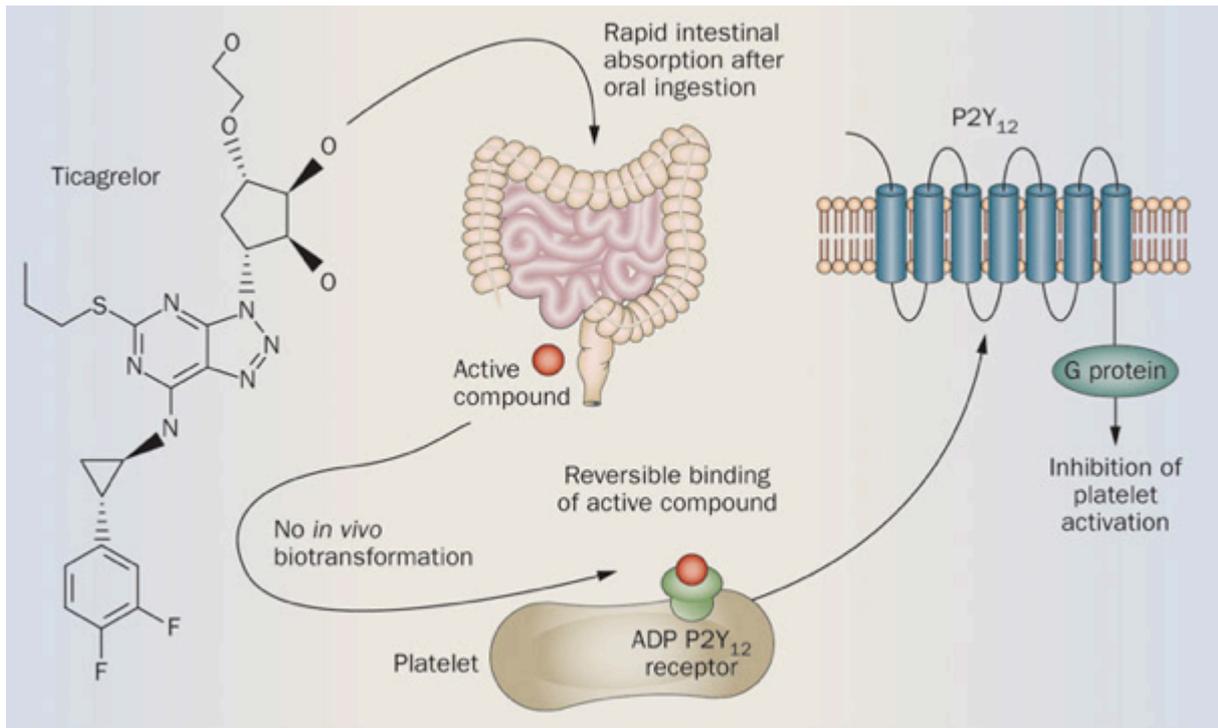


Figure 36 : mécanisme d'action du Ticagrelor. D'après Bhatt D. L. Nat. Rev. Cardiol. 2009; 6(12):737-8.⁹²

Effets indésirables⁹¹:

"Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous ticagrelor étaient la dyspnée, les contusions et les épistaxis et ces événements sont survenus avec une fréquence plus élevée que dans le groupe traité par le clopidogrel. "

ii. Cangrelor :

Le cangrelor est en cours de développement. L'essai de phase III, Champion-Phoenix, révèle des résultats très prometteurs en prévention des événements ischémiques au décours d'une angioplastie coronaire.

Le cangrelor est un antagoniste des récepteurs P2Y₁₂ injectable. Son action est quasi-immédiate et rapidement réversible (demi-vie de 3 à 5 minutes), ce qui l'oppose aux antagonistes oraux comme le clopidogrel, le prasugrel ou le ticagrelor, à action différée, plus variable et plus longue.

2. Les principaux traitements anticoagulants:

Les deux classes d'anticoagulants les plus connues et les plus utilisées depuis plus de soixante ans sont : les héparines (héparine non fractionnée jusque dans les années 80 puis héparines de bas poids moléculaire, HBPM) et les antivitamines K (AVK). Malgré un rapport bénéfice / risque connu, ces molécules sont associées à un risque hémorragique élevé⁹³.

Au cours des dix dernières années, de nouveaux traitements ont vu le jour tel que le Rivaroxaban, l'apixaban et le dabigatran⁹⁴.

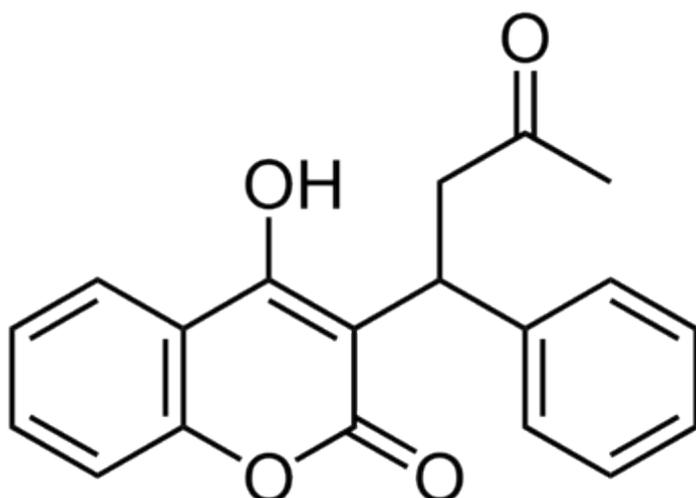
a. Les anticoagulants oraux:

i. Les Antivitamines K (AVK) ^{95, 96}

On distingue deux grandes familles de AVK: les coumariniques avec Warfarine comme chef de file et les dérivés de l'indane-1,3-dione, représenté par le fluindione (Previscan®).

Les AVK sont des médicaments largement prescrits en raison de leur ancienneté, de leur administration orale et de leur faible coût. C'est la classe d'anticoagulants la plus utilisée pour les traitements au long cours, soit en pathologie veineuse, soit en pathologie artérielle chronique. Cependant, leur maniement est très difficile : ils ont un index thérapeutique étroit et le risque hémorragique est une crainte permanente lorsqu'ils sont prescrits. C'est pourquoi leur utilisation implique une surveillance biologique régulière de leur efficacité (par le contrôle de l'INR).

Molécule Warfarine:



Spécialités commercialisées:

Warfarine	COUMADINE* 2 et 5mg
Acénocoumarol	SINTROM*, 4 mg MINI-SINTROM* 1 mg
Fluindione	PRÉVISCAN* 20 mg

Indications ⁹⁷:

"Les AVK sont indiqués dans :

- la prévention des complications thrombo-emboliques des cardiopathies emboligènes et des infarctus du myocarde compliqués ;
- le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), ainsi que la prévention de leurs récives."

Mécanisme d'action^{96, 98}:

La vitamine K intervient comme cofacteur dans l'activité biologique des facteurs de coagulation (facteurs de coagulation II, VII, IX et X mais aussi aux protéines C et S). En effet, c'est la carboxylation de la vitamine K hydroquinone en vitamine K époxyde qui permet la fixation des facteurs sur les phospholipides membranaires pour les rendre biologiquement actifs.

Les anti-vitamine K inhibent cette réaction de réduction de la vitamine K et conduisent à une diminution de la production des facteurs vitamine K-dépendants. (Figure 37)

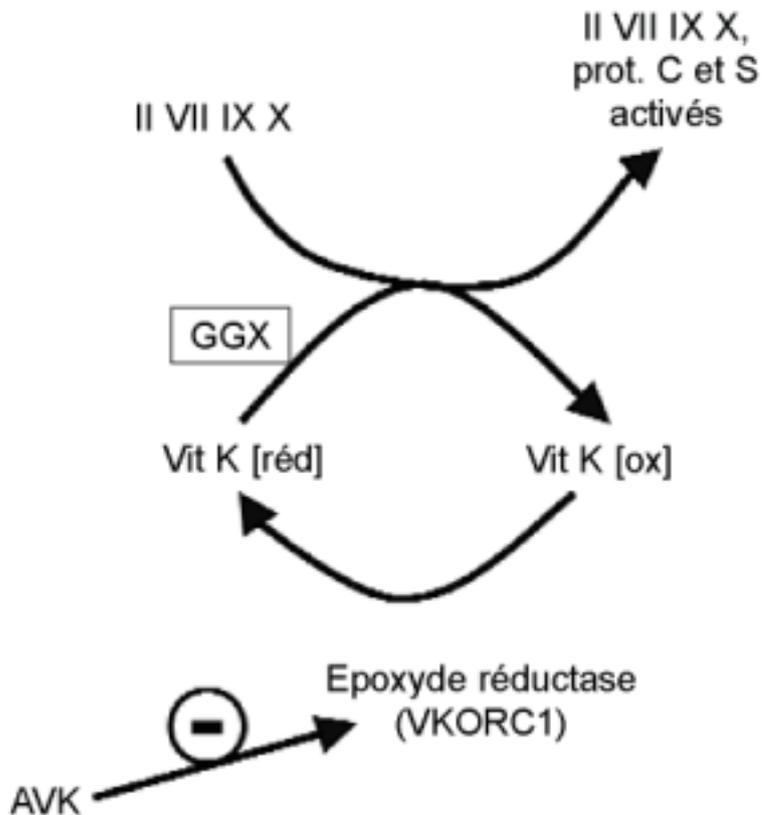


Figure 37. Cycle de la vitamine K et mode d'action des anti-vitamines K (AVK)⁹⁹.

Effets indésirables⁹⁷:

Les AVK sont responsables de nombreux phénomènes hémorragiques c'est pourquoi leur usage se fait sous surveillance régulière de l'INR (International Normalized Ratio). Les phénomènes hémorragiques les plus observés sont : les hématomes, les saignements divers (nez, gencives...), hémorragies cérébrales, etc... particulièrement en cas de surdosage dont témoigne un INR supérieur à 5. Ces effets sont lentement réversibles, l'INR restant élevé plusieurs jours après leur arrêt.

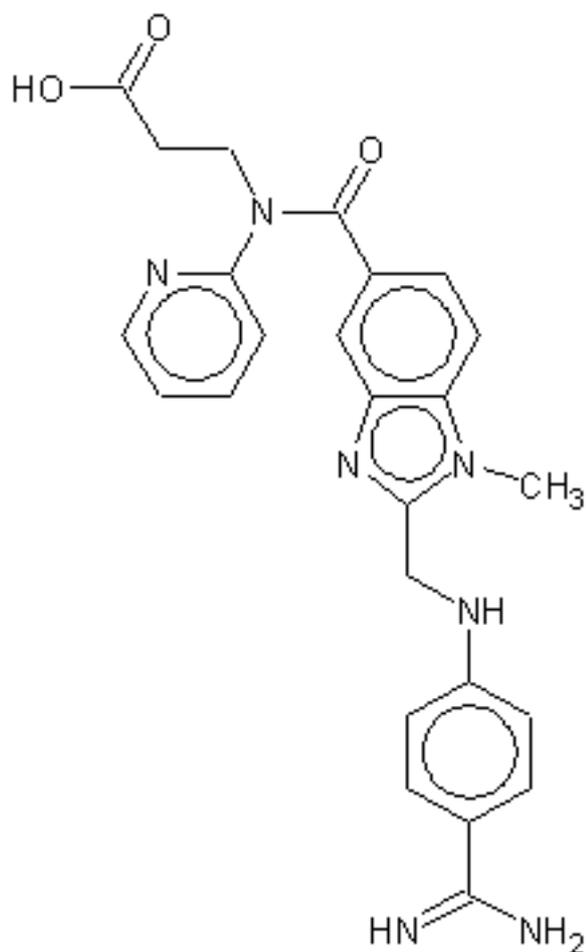
ii. Les nouveaux anticoagulants oraux

Afin de contourner les limites des anticoagulants actuels, le développement de nouveaux anticoagulants oraux se justifiait. Ces nouveaux anticoagulants oraux agissent de manière directe et spécifique sur le facteur X de la coagulation pour les xaban (rivaroxaban, apixaban, et bientôt édoxaban) ou sur le facteur II pour les atran (dabigatran). L'effet anticoagulant est obtenu rapidement, en 1 à 3 heures. Leur demi-vie d'élimination est courte (environ 12 heures), ce qui permet une disparition rapide de l'effet anticoagulant.

Dabigatran (Pradaxa®)

Depuis 2008, le dabigatran etexilate est commercialisé sous le nom de Pradaxa® par le laboratoire Boehringer Ingelheim. Il s'administre par voie orale.

Molécule:



Indications¹⁰⁰:

Les indications varient en fonction du dosage.

"Gélules à 75 mg et à 110 mg :

Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Gélules à 110 mg et à 150 mg :

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :

- Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique.
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %.
- Insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 New York Heart Association (NYHA).
- Age ≥ 75 ans.
- Age ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle."

Mécanisme d'action^{100, 101}:

Le dabigatran est administré par voie orale sous forme de prodrogue, l'étéxilate de dabigatran. Il sera absorbé et converti en dabigatran par une estérase dans le plasma et le foie.

Il inhibe la thrombine (facteur IIa) de façon directe ce qui empêche la conversion du fibrinogène ou fibrine lors de la cascade de coagulation. La fibrine étant responsable de la coagulation. "Le dabigatran inhibe également la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. "¹⁰⁰ (Figure 38).

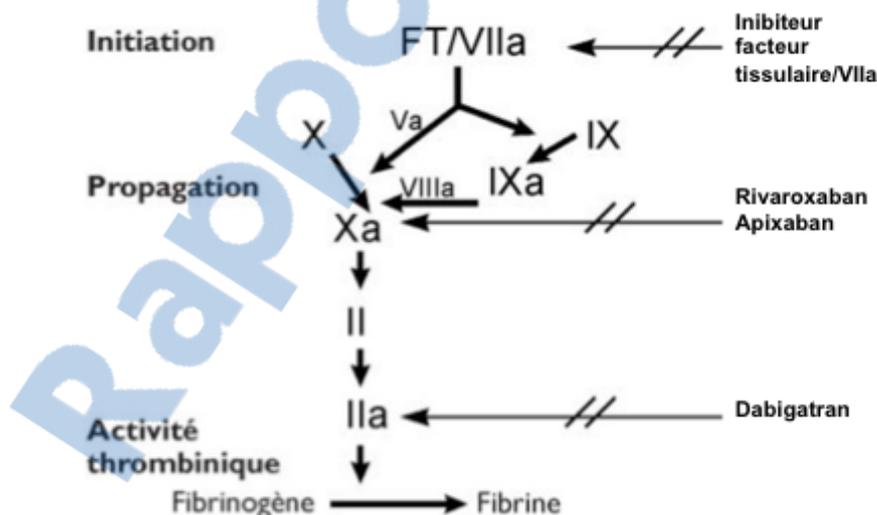


Figure 38 : mécanisme d'action des nouveaux anticoagulants¹⁰¹

Effets indésirables¹⁰⁰:

"Le saignement est l'effet secondaire le plus important de Pradaxa®. Un saignement de toute nature ou toute gravité a été observé chez près de 14% des patients ayant

reçu un traitement de courte durée par suite d'une arthroplastie elective de la hanche ou du genou et chez 16.5% des patients souffrant de fibrillation auriculaire ayant reçu un traitement de longue durée visant à prévenir l'AVC et l'embolie systémique. "

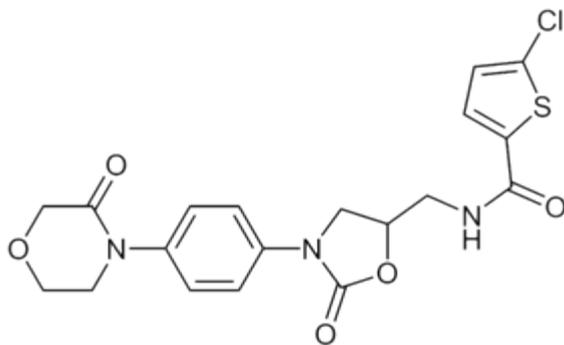
iii. Les xaban (rivaroxaban, apixaban) ⁹²

Le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) sont des inhibiteurs sélectifs du facteur Xa. "Le facteur Xa (F Xa) joue un rôle crucial dans le mécanisme de la coagulation en clivant la molécule de prothrombine, entraînant ainsi la génération de thrombine". ⁹²

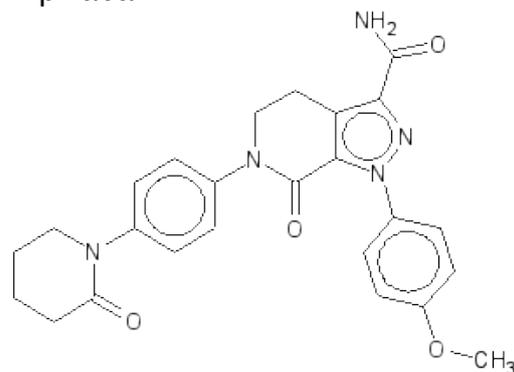
Molécules:

Le rivaroxaban est commercialisé depuis 2009 et l'apixaban depuis 2012.

Rivaroxaban



Apixaban



Indications: ⁹²

"Leurs indications varient en fonction de la molécule et du dosage. (Figure 39)

Le rivaroxaban et l'apixaban sont indiqués dans ^{103, 104}:

- la prévention des événements thromboemboliques veineux (EDEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou).

Le rivaroxaban est indiqué dans ¹⁰⁴:

- la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur de risque ;
- le traitement des TVP et prévention des récides sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë chez l'adulte. "

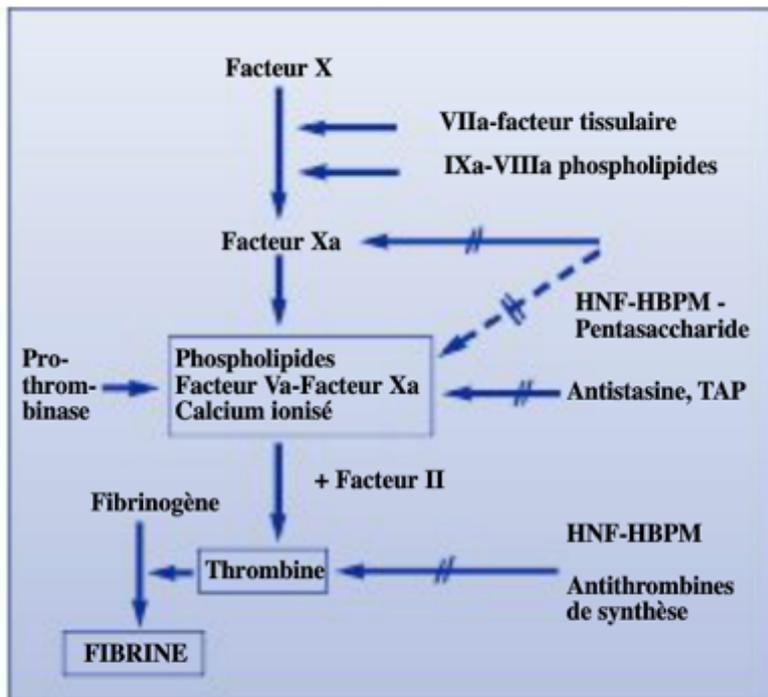
	rivaroxaban	XARELTO 10mg cpr	Préventions des événements thromboemboliques veineux (EDEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)
		XARELTO 15mg cpr XARELTO 20mg cpr	- Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur de risque - Traitement des TVP et prévention des récides sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë chez l'adulte
Inhibiteurs du facteur Xa	apixaban	ELIQUIS 2,5mg cpr	Préventions des événements thromboemboliques veineux (EDEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)

Figure 39 : indication des inhibiteurs des facteurs Xa ⁹²

Mécanisme d'action ¹⁰²:

Le facteur X est activé en facteur Xa (FXa) grâce au complexe activateur suivant : (F IXa -F VIIIa - facteur plaquettaire 3 - Ca²⁺), et d'autre part par le complexe : (facteur tissulaire - F VIIa). Le FXa joue un rôle dans la transformation de la prothrombine en thrombine grâce au complexe prothrombinase, ce qui finit par entraîner la formation d'un caillot de fibrine et l'activation des plaquettes par la thrombine. (Figure 40)

"Les inhibiteurs sélectifs du FXa peuvent mettre un terme à l'amplification de la production de thrombine, ce qui réduit l'activation de la coagulation produite par la thrombine." ¹⁰².



TAP : tick anticoagulant peptide ; HNF : héparine non fractionnée ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire.

Figure 40 : mécanisme d'action des anticoagulants dans la cascade de coagulation ¹⁰²

Effets indésirables ^{103, 104}:

En raison de leur mode d'action pharmacologique, les Xaban peuvent être associés à un risqué accru d'hémorragie. Le risque d'hémorragie peut être accru chez certains patients, par exemple chez ceux qui présentent une hypertension artérielle sévère non maîtrisée et/ou qui prennent un médicament qui modifie l'hémostase.

b. Les anticoagulants injectables ⁷²:

Les héparines sont classées en "Héparines non fractionnées" (HNF) et "Héparine de Bas Poids Moléculaire" (HBPM) en fonction de leur structure. L'avantage des HBPM étant incontestablement leur simplicité d'emploi et leur plus grande sécurité.

Les chaînes d'HNF ont quasiment toutes un poids moléculaire supérieur à 5 400 Da alors que les chaînes d'HBPM ont un poids moléculaire réparti autour du seuil critique de 5 400 Da :

- Au dessus de 5 400 Da, les chaînes d'héparine inhibent la thrombine et le facteur Xa
- En dessous de 5 400 Da, les chaînes d'héparine inhibent uniquement le facteur Xa. (Figure 41)

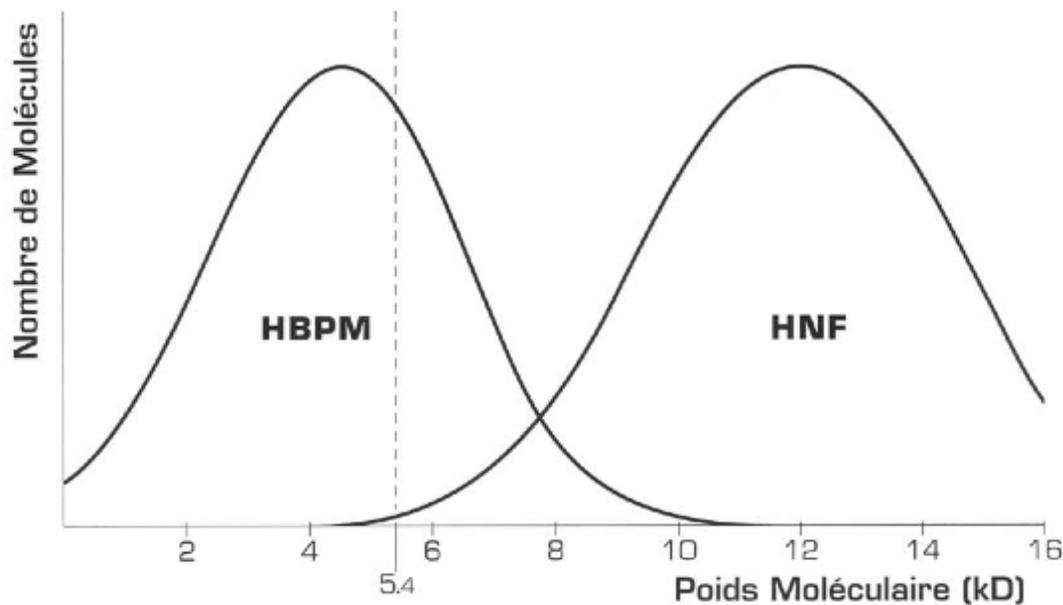


Figure 41 : Distribution du poids moléculaire de l'HNF et d'une HBPM ⁷²

i. Les héparines standard non fractionnées (HNF)

Molécule ¹⁰⁵:

Les héparines sont des molécules d'origine naturelle ayant comme séquence commune, le pentasaccharide dont la structure est très variable. Le poids moléculaire moyen des chaînes polysaccharidiques est d'environ 15 000.

Les HNF sont commercialisées sous le nom d'Héparine Choay® et de Calciparine®, elles s'administrent respectivement par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée.

Indications ⁹²:

Elles sont indiquées dans :

- ✓ "le traitement curatif en phase aiguë des thromboses veineuses profondes constituées, des embolies pulmonaires, des infarctus du myocarde, des angor instables et des embolies artérielles extra cérébrales. L'héparine Choay® est également indiquée en traitement curatif de certains cas de coagulopathie ;
- ✓ le traitement préventif des accidents thromboemboliques veineux et/ou artériels en milieu chirurgical y compris la chirurgie vasculaire artérielle, en cas d'affection médicale aiguë, en cas de cardiopathie emboligène, et

l'anticoagulation des circuits de circulation extra-corporelle (CEC) et d'épuration extra-rénale. "

Mécanisme d'action ¹⁰⁶:

L'héparine combine une activité anti-IIa et une activité anti-Xa équivalentes. Elle se lie à l'antithrombine III circulante et accélère ainsi la vitesse d'inactivation des facteurs IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa d'environ 1000 fois. Les HNF, héparines à chaînes longues (avec un poids moléculaire supérieur à 5 400 Da), ont des actions à la fois anti IIa et anti Xa, contrairement aux HBPM, héparines aux chaînes plus courtes, qui ont une action essentiellement anti-Xa. (Figure 42)

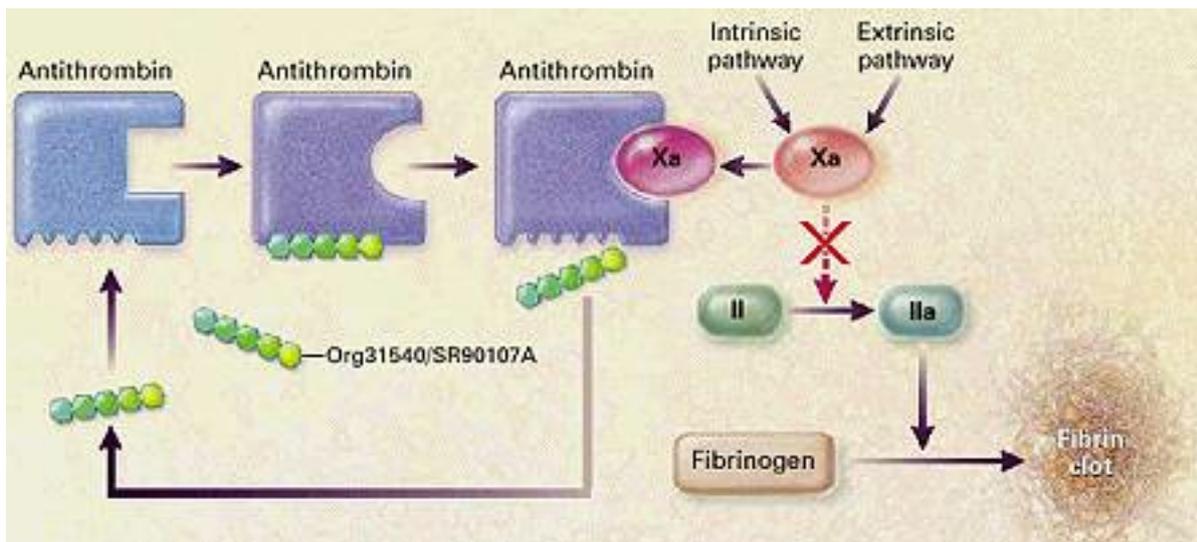


Figure 42 : Action de la séquence pentasaccharidique sur l'antithrombine III et inhibition de l'activité anti Xa . Selon Turpie A et al. N Eng J 2001;344:619-25 ¹⁰⁶

La molécule de pentasaccharide se fixe sur le récepteur de l'ATIII ce qui entraîne une action anti Xa pure, et donc un effet anti-thrombotique.

Effets indésirables: ^{105, 107}:

Le risque hémorragique constitue le risque majeur d'un traitement par héparine. On note toutefois un risque hémorragique moindre avec les HBPM.

On distingue :

- "**des incidents hémorragiques mineurs** qui font suite à un surdosage : hématomes et ecchymoses au point d'injection, épistaxis, hématurie, gingivorragies, métrorragies." Ces petits saignements justifient une adaptation de la posologie.
- "**des accidents majeurs** qui imposent l'arrêt immédiat du traitement et sa neutralisation par la protamine. Il s'agit le plus souvent d'hémorragies digestives, cérébro-méningées, hématomes intra viscéraux. "

"L'autre complication est la thrombopénie induite par l'héparine (TIH)." Il existe deux type de TIH, les TIH de type 1, bénignes, d'origine non immune et sans complications thrombotiques ; les TIH de type 2, potentiellement grave, sont les conséquences d'une réaction immuno-allergique. "Cette réaction entraîne une activation plaquettaire d'où thrombopénie de consommation et risque de thrombose artérielle ou veineuse. " ^{105, 107}.

ii. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

"Les HBPM ont une activité anti-Xa prédominante sur l'activité anti-IIa dans un rapport variable de 2 à 4 en fonction des molécules." ⁹².

Molécule:

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont produites par différents procédés de dépolymérisation des héparines non fractionnées.

Spécialités commercialisées :

Plusieurs héparines HBPM sont commercialisées (voir tableau ci-dessous). Elles s'administrent en injection sous cutanée en une ou deux injections par jour.

Arixtra® est un produit de synthèse, inhibiteur sélectif du facteur Xa, donnant moins d'accidents allergiques (thrombopénie induite par l'héparine notamment).

Nadroparine Calcique	Fraxiparine®
Nadroparine Calcique	Fraxodi®
Daltéparine Sodique	Fragmine®
Enoxaparine sodique	Lovenox®
Tinzaparine sodique	Innohep®
Fondaparinux	Arixtra®

Indications ⁹²:

Chaque produit est commercialisé avec plusieurs dosages. Les indications diffèrent en fonction des produits et des dosages (voir tableaux 7 et 8 ci-dessous)

Indications	Produits
Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse	FRAGMINE 2500 UI , 5000 UI, 7500 UI et 10000 UI FRAXIPARINE (tous dosages) LOVENOX 2000 UI, 4000 UI et 30000 UI INNOHEP 2500 UI, 3500 UI et 4500 UI
Traitement prophylactique des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë : <ul style="list-style-type: none"> - une insuffisance cardiaque stade III ou IV (NYHA) - une insuffisance respiratoire aiguë - un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, associé à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux 	FRAGMINE 5000 UI LOVENOX 4000 UI
Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé.	FRAGMINE 2500 UI et 5000 UI FRAXIPARINE (tous dosages) LOVENOX 2000 UI, 4000 UI et 30000 UI. INNOHEP 2500 UI, 3500 UI et 4500 UI
Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé <u>ainsi qu'en chirurgie oncologique.</u>	FRAGMINE 2500 UI et 5000 UI
Traitement curatif des TVP constituées	FRAGMINE 7500 UI et 10000 UI FRAXODI 11400 UI, 15200 UI, 19000 UI FRAXIPARINE (tous dosages) INNOHEP 10000 UI, 14000 UI et 18000 UI

Tableau 7 : Indications des différentes HBPM en fonction des dosages ⁹²

Dénomination commune internationale	Nom commercial	Indications
Fondaparinux	ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml sol inj	<ul style="list-style-type: none"> - chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte (fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou) - Prévention des ETEV en chirurgie abdominale chez les patients adultes considérés comme étant à haut risque de complications thromboemboliques, en particulier ceux subissant une chirurgie abdominale pour cancer - Prévention des ETEV chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'évènements thromboemboliques veineux, aigüés pour une affection médicale aiguë (insuffisance cardiaque / trouble respiratoire aigu / maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës) - Traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte, sans thrombose veineuse profonde associée - Traitement de l'angor instable ou de l'IDM sans sus décalage du segment ST chez les adultes pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée) en urgence (< 120mn) n'est pas indiquée - Traitement de l'IDM avec sus décalage du segment ST chez les adultes soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion
	ARIXTRA 5 mg/0,4 ml sol inj ARIXTRA 7,5 mg/0,6 ml sol inj ARIXTRA 10 mg/0,8 ml sol inj,	Traitement des TVP aiguës et des EP aiguës de l'adulte, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire

Tableau 8 : Indication de fondaparinux en fonction des dosages ⁹²

Mécanisme d'action ¹⁰⁵:

Les HBPM ont une forte affinité pour l'antithrombine (AT) présente dans le plasma. Les HBPM avec leurs chaînes courtes ne peuvent se lier simultanément à la thrombine et à l'antithrombine III, principal facteur anticoagulant dans le sang. (Figure 43).

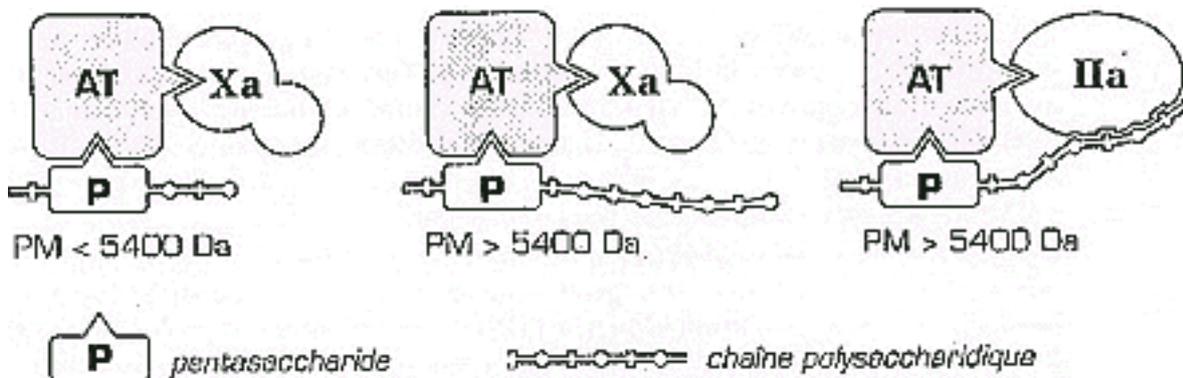


Figure 43 : Représentation schématique des interactions entre héparine, antithrombine, facteur Xa et facteur IIa ¹⁰⁵

Un poids moléculaire supérieur à 5.400 Da est nécessaire pour que l'héparine puisse se lier de façon non spécifique à la thrombine.

"Les HBPM potentialisent de façon sélective l'inhibition des facteurs de coagulation Xa et IIa et ne modifie que légèrement les autres mécanismes hémostatiques, comme le temps de coagulation. Le ratio d'activité anti-Xa : anti-IIa de l'énoxaparine par exemple est supérieur à 4 (tandis qu'il est égal à 1 dans le cas de l'héparine)."¹⁰⁵.

Effets indésirables ¹⁰⁸:

Les HBPM ont un profil de tolérance comparable à celui de l'HNF. Les patients traités par HBPM sont exposés à des complications hémorragiques.

"Les signes précoces de l'hémorragie peuvent comprendre l'épistaxis, l'hématurie ou le méléna.

Lorsque le taux plasmatique d'activité anti-Xa frôle les 2,0 UI/mL, le patient sous HBPM est exposé au risque de complications hémorragiques graves.

La surveillance biologique d'un traitement par HBPM consiste en :

- la mesure de l'activité anti Xa,
- la numération formule plaquette (NFP) (taux de plaquettes dans le sang), qui doivent être surveillées, en raison du risque de thrombopénie." ¹⁰⁸

3. Les thrombolytiques

L'effet recherché des agents thrombolytiques est la destruction du thrombus occlusif, au prix d'un risque hémorragique. Ils sont essentiellement prescrits dans le traitement de l'infarctus du myocarde ¹⁰⁹.

Mécanisme d'action

Les thrombolytiques activent la transformation du plasminogène en plasmine, qui représente le réel agent thrombolytique. Cette action s'exerce non seulement sur la fibrine du caillot, mais aussi sur le fibrinogène circulant (Figure 44) ^{110, 111}.

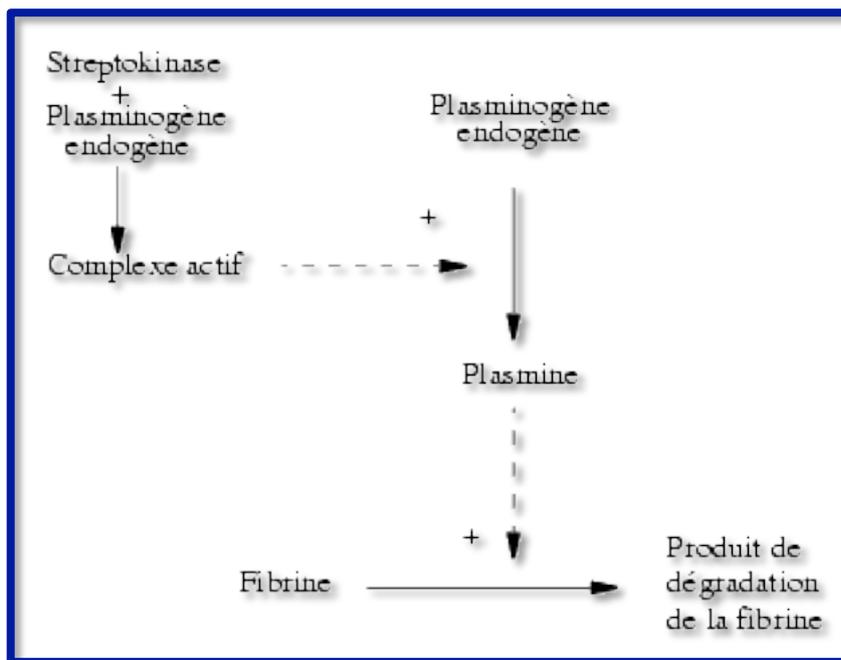


Figure 44: Mécanisme d'action d'un des agents thrombolytiques (la streptokinase®) ¹¹⁰

Spécialités commercialisées: ⁴¹

Altéplase	ACTILYSE® Inj
Rétéplase	RAPILYSIN® Inj
Ténecteplase	METALYSE® Inj
Streptokinase	STREPTASE® Inj
Urokinase	ACTOSOLV®

Les agents thrombolytiques sont administrés par voie intraveineuse.

Nous pouvons classer les thrombolytiques en trois catégories :

- Les thrombolytiques de première génération sont la streptokinase et l'urokinase. Elles n'ont pas une action localisée et spécifique sur le thrombus.
 - La streptokinase (SK) s'associe au plasminogène pour former un complexe activateur du plasminogène transformant celui-ci en plasmine¹¹¹.
 - L'urokinase (UK), quant à elle, est "un activateur direct du plasminogène dont l'activité est dose dépendante. C'est une serine protéase naturelle isolée de culture de cellules embryonnaires humaines." ¹¹³.
- Thrombolytiques de deuxième génération sont des protéines humaines produites par génie génétique, réduisant considérablement le risque allergique. Ils ont pour particularité, en comparaison avec les thrombolytiques de première génération, d'être plus fibrinospécifiques. que le sont les thrombolytiques de première génération.
L'activateur tissulaire du plasminogène (rtPA) ou alteplase se fixe à la fibrine pour pouvoir convertir le plasminogène en plasmine, permettant ainsi la dissolution du caillot de fibrine ^{109, 114}.
- Thrombolytiques de troisième génération: "le Retéplase ou rt-PA fait partie de cette nouvelle classe. Il a une plus faible affinité pour la fibrine mais son potentiel thrombolytique n'est pas affecté."¹⁰⁹. "Ce sont des produits d'élimination ralentie, d'action plus rapide et administrés en bolus." ^{109, 115}.

Indications :

Les thrombolytiques ont les mêmes indications:

- Infarctus du myocarde très récent : une intervention dans les trois premières heures est souhaitable
- Embolie pulmonaire
- Thromboses veineuses
- Certains accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus.

Effets indésirables

Les 2 effets indésirables les plus rencontrés sous agents thrombolytiques sont les hémorragies et les allergies.

- Hémorragies:
En effet, les thrombolytiques vont non seulement être responsable de la lyse des thrombi occlusifs mais aussi celle des thrombi d'hémostase. De plus, la fibrinolyse induite réduit le potentiel hémostatique, génère des taux élevés de produits de dégradation de la fibrine qui ont une activité anticoagulante et est responsable d'une thrombopathie secondaire à l'altération des glycoprotéines de la membrane plaquettaire ¹⁰⁹. l'hémorragie cérébrale est la complication majeure la plus redoutée. Les complications hémorragiques cérébrales sont fatales une fois sur deux, et laissent des séquelles importantes une fois sur quatre ¹¹⁶.

- Allergies: il s'agit notamment d'hypotension nécessitant l'interruption, généralement transitoire, de la perfusion avec la streptokinase ¹¹⁶.

Partie III : Prise en charge de la maladie athérombotique

L'athérombose est une maladie globale, polyartérielle. Les bilans à réaliser et les traitements préventifs à entreprendre sont pratiquement identiques quelque soit le territoire vasculaire atteint en premier (coronaire, périphérique, cérébral).
En revanche, lors d'un accident aigu athérombotique, chaque expression clinique de la maladie engendre une prise en charge spécifique.

On distinguera donc les traitements chroniques prescrits en prévention primaire et en prévention secondaire, ainsi que les traitements aigus. (Figure 45)

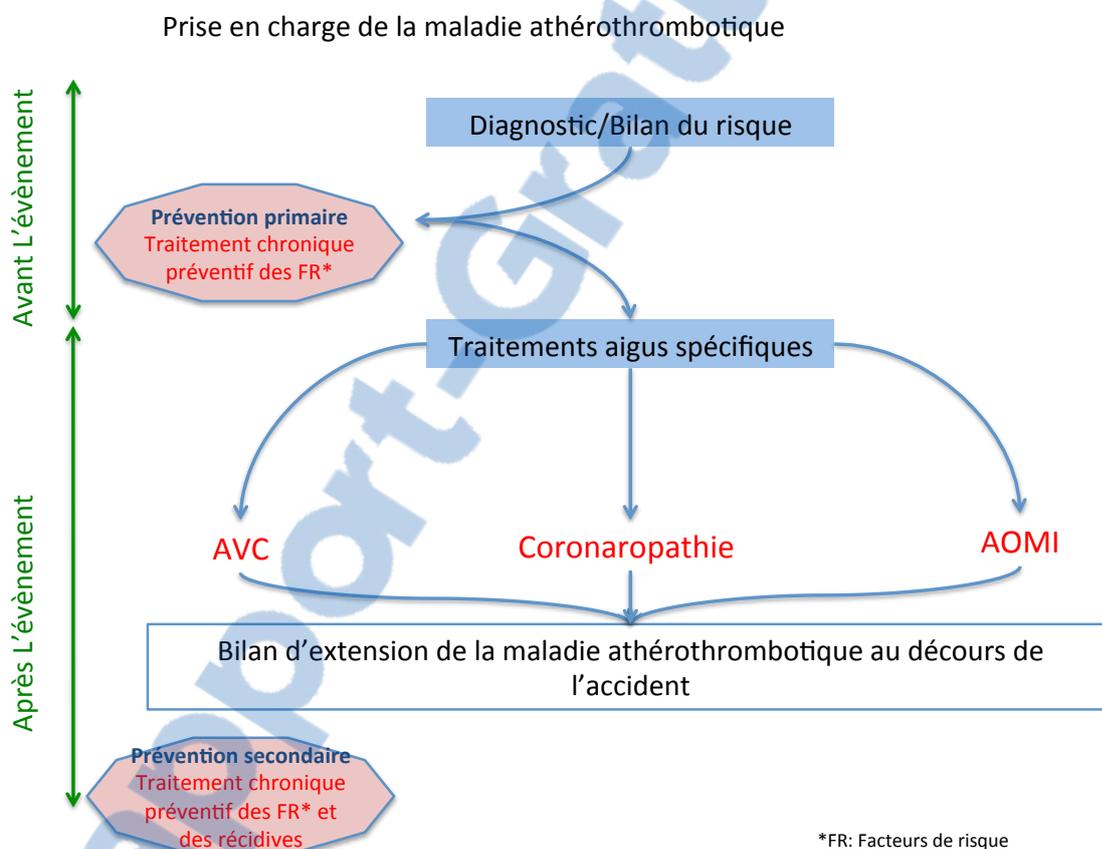


Figure 45 : Prise en charge de la maladie athérombotique.

En tant que première cause de mortalité/morbidité, l'athérombose devrait faire l'objet d'une vigilance précoce. L'objectif de ce bilan (chez un patient qui ne se plaint de rien) est d'identifier les facteurs de risque athérombotiques pour les supprimer ou les diminuer quand cela est possible.

- L'interrogatoire : il précise le sexe, l'âge, le mode de vie et l'hérédité du patient. Il permet d'identifier et de mesurer des facteurs de risque non modifiables (âge élevé, sexe masculin, hérédité) et modifiables (dyslipidémie, diabète, tabagisme, obésité, sédentarité...)

- L'examen clinique : il appréciera des facteurs de risque cachés et tentera de détecter les premiers retentissements de la maladie : prise de pression artérielle, auscultation cardiaque et vasculaire, poids et taille
- Les examens paracliniques : ils seront effectués parfois d'emblée, plus souvent en tenant compte des signes d'appel de l'interrogatoire et de l'examen clinique : ECG, glycémie, dosage du cholestérol

1. Prévention primaire :

La prévention primaire par opposition à la prévention secondaire s'exerce avant les manifestations cliniques. Elle vise à réduire les facteurs de risque par des mesures hygiéno-diététiques et par un traitement médicamenteux si cela s'avère nécessaire.

a. Mesures hygiéno-diététiques^{41, 117, 118} :

Parmi les mesures hygiéno-diététiques, on peut citer :

- La lutte contre la sédentarité : de part son action protectrice sur le plan cardiaque, la pratique régulière d'une activité physique (sport, marche) améliore nettement le pronostic de l'athérombose.
- L'hygiène alimentaire : la réduction des apports en cholestérol (graisses riches en acides gras saturés, œufs) et en sucre, la baisse du poids suffisent souvent à diminuer la cholestérolémie, la glycémie et la pression artérielle.
- L'arrêt du tabac : Il est difficile à obtenir chez un patient qui ne se plaint de rien, c'est pourtant la mesure préventive la plus importante, en particulier face au risque d'AOMI.

b. Traitements médicamenteux :

Les médicaments sont essentiellement utilisés pour corriger l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le diabète, dès lors que les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas.

Ce sont des traitements chroniques que le patient va parfois devoir prendre toute sa vie. Il est donc essentiel qu'ils soient non seulement efficaces mais aussi pratiques et bien tolérés afin de garantir une bonne observance.

i. Antihypertenseurs :

Les antihypertenseurs sont une classe de médicaments qui ont pour objectif de réduire l'hypertension artérielle. Sans trop rentrer dans le détail de chaque hypotenseur, on peut citer :

Les diurétiques¹¹⁹ : ils agissent en augmentant l'élimination d'une partie de l'eau et du sodium contenu dans le sang ce qui engendre une baisse du volume sanguin et

donc une baisse de la pression artérielle. Ils exercent cet effet par une inhibition de la réabsorption rénale du sodium.

Les trois catégories de diurétiques sont les thiazidiques (et apparentés), les diurétiques de l'anse de Henlé et les anti-aldostérone.

Les bêtabloquants ¹²⁰ : ce sont des inhibiteurs non sélectifs des récepteurs bêta-adrénergiques et s'opposent ainsi à leurs actions. Ils entrent spécifiquement en concurrence avec les agents stimulant les récepteurs bêta adrénergiques pour l'accès aux sites récepteurs. Lorsque l'accès à ces sites est bloqué par un bêtabloquant, on observe une réduction proportionnelle des réponses chronotrope, inotrope et vasodilatatrice à la stimulation bêta-adrénergique.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ¹²¹ : Les IEC inhibent l'enzyme de conversion (ECA), nécessaire à la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II (puissant hypotenseur).

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ¹²¹ : encore appelés sartans, sont réputés pour leur bonne tolérance. Tout comme les IEC, ils agissent sur le système rénine en bloquant directement les récepteurs de l'angiotensine II.

Les inhibiteurs calciques ¹²¹ : ils inhibent le transfert transmembranaires du calcium ce qui permet de réduire le tonus des artères.

Autres antihypertenseurs ¹²¹ : Ils sont plutôt utilisés comme traitement d'appoint. On peut citer entre autres les antihypertenseurs centraux, les alpha-bloquants périphériques...

ii. Hypolipidémiants :

Un hypolipidémiant est un médicament dont l'action thérapeutique vise à régulariser le taux de lipides (triglycérides et/ou cholestérol) contenus dans le sang. On peut citer les statines et les fibrates.

Les statines sont des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase et agissent en diminuant (ou inhibant) la synthèse du cholestérol. D'autre part, les statines accroissent le nombre de récepteurs de LDL à la surface des hépatocytes ce qui augmente la fixation du LDL-cholestérol et par conséquent abaisse le LDL-cholestérol circulant.

Cinq statines sont aujourd'hui commercialisées en France :

Molécule	Nom commercial	Posologie
Atorvastatine	Tahor ©	10 à 80 mg/j
Fuvastatine	Fractal ©, Lescol ©	20 à 80 mg/j
Pravastatine	Elisor ©, Vasten ©	10 à 40 mg/j
Rosuvastatine	Crestor ©	10 à 40 mg/j
Simvastatine	Lodalès ©, Zocor ©	20 à 40 mg/j

Les fibrates, encore appelés dérivés de l'acide fibrique, abaissent le taux de triglycérides sanguin et augmentent celui du HDL cholestérol ^{122, 123}.



"Les fibrates agissent en activant des facteurs nucléaires appelés PPAR (peroxisome proliferator activating receptors) qui régulent la transcription des gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides et des HDL. Le métabolisme des HDL est également modifié. En effet les PPARs régulent en partie les gènes des protéines majeures des HDL : Apo A I et Apo II à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques de HDL." ¹²³.

iii. Antidiabétiques :

Les antidiabétiques sont des médicaments qui ont pour rôle en général d'abaisser la glycémie. Il existe plusieurs types d'antidiabétiques, chacun étant adapté à la nature du diabète, à l'âge et à bien d'autres facteurs.

Pour le **diabète de type 1** : le traitement de base est l'administration d'insuline. En effet, dans un diabète de type 1, la sécrétion d'insuline n'a pas lieu, rendant ainsi l'utilisation d'antidiabétiques inutile.

Pour le **diabète de type 2**, le traitement consiste en l'administration d'antidiabétiques oraux pour stimuler la sécrétion d'insuline, présente en faible quantité.

iv. Place des anti-agrégants plaquettaires ?

Les deux seuls anti-agrégants plaquettaires ayant fait l'objet d'étude en prévention primaire sont l'aspirine et le clopidogrel en association à l'aspirine.

Aspirine ^{124, 125}.

Une nouvelle méta-analyse, Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, publiée dans le prestigieux journal The Lancet en 2009, regroupe six essais contrôlés de l'aspirine en prévention primaire et 16 essais menés en prévention secondaire. Celle-ci confirme que l'aspirine est manifestement utile en prévention secondaire, et manifestement pas en prévention primaire, hormis peut-être, chez des sujets cumulant les facteurs de risque à un niveau très élevé, mais sans qu'aucune preuve soit disponible dans cette population. En prévention primaire, le risque hémorragique lié à l'aspirine est plus pénalisant que le risque hypothétique d'accident coronarien non mortel.

Les résultats de cette méta-analyse de grande ampleur montre que l'aspirine, en prévention primaire, réduit de 12% le taux d'évènement graves (0,51% vs 0,57% par an ; p=0,0001), principalement en réduisant l'incidence des IDM non fatals (0,18% vs 0,23% par an ; p=0,0001). Quant au bénéfice en matière d'AVC, il n'est pas significatif, que ce soit les AVC totaux (0,20% vs 0,21% par an ; p=0,4), ou les AVC non hémorragiques (0,16% vs 0,18% par an ; p=0,08). (Figure 46)

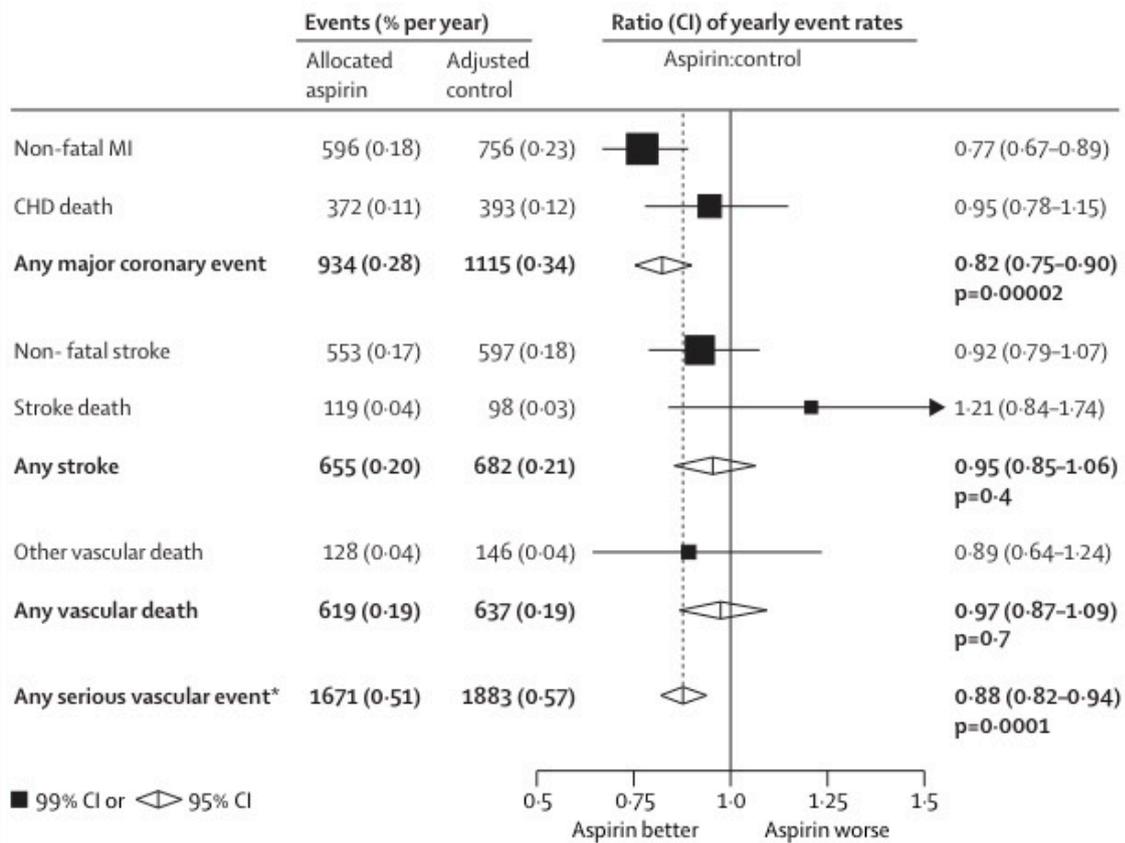


Figure 46 : Évènements vasculaires majeurs dans les essais de prévention primaire. (figure extraite de Antithrombotic Trialists Collaboration (ATT). Lancet 2009 ; 373 : 1849-60.)¹²⁵

Au total, la prise d'aspirine en prévention primaire n'affecte pas la mortalité cardiovasculaire. Elle augmente simplement le taux d'hémorragies gastro-intestinales ou extra-crâniennes majeures (0,10% vs 0,07% par an ; $p < 0,0001$).

Toutefois, une réserve en cas de très haut risque s'impose puisque dans la méta-analyse, seulement 2% de l'effectif total présentait un risque d'évènement à cinq ans supérieur à 10%, et que ce sous-groupe est insuffisant pour pouvoir conclure. Le bénéfice relatif de l'aspirine n'apparaît cependant pas différent d'une classe de risque à l'autre.

Clopidogrel^{126, 127} :

L'étude CHARISMA ("Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance"), publiée dans le New England Journal en 2006, compare les effets d'une combinaison clopidogrel-aspirine à ceux d'une monothérapie par aspirine (75-162 mg/jour) sur l'incidence des événements cardiovasculaires chez 15 603 patients à haut risque (durée médiane de traitement: 28 mois)¹²⁶ (Figure 47).

Design de l'étude

N = 15,603

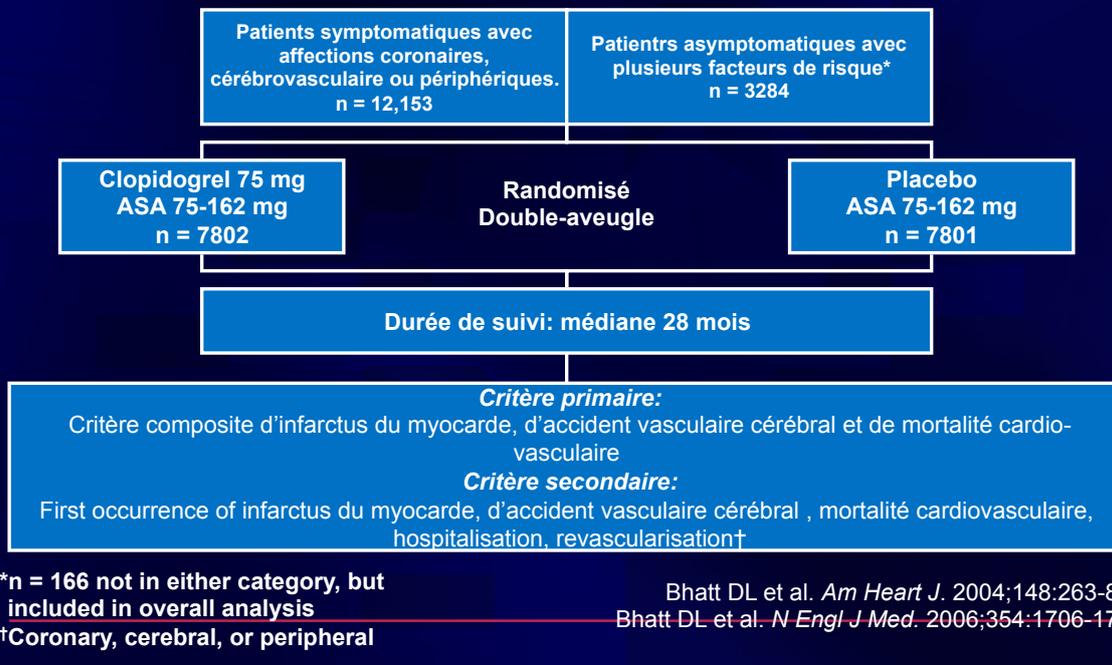


Figure 47 : design de l'étude CHARISMA.

Cette étude n'a pas montré de bénéfice au long cours à mener une bithérapie antiplaquettaire¹²⁸. L'association de clopidogrel et d'aspirine n'a pas été plus efficace que l'aspirine seule sur le critère de jugement principal (une combinaison d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de mortalité cardio-vasculaire). Concernant la mortalité cardiovasculaire, elle s'est vue augmentée sous clopidogrel-aspirine par rapport à aspirine seule.

Et, comme on pouvait le prévoir, le risque de saignement est plus élevé sous bithérapie : la différence est non significative pour les saignements majeurs mais elle l'est pour les saignements mineurs.

"L'auteur de l'éditorial s'y rapportant conclut qu'étant donné l'absence de bénéfice significatif et le risque accru d'hémorragie avec l'association ainsi que le coût du clopidogrel, il n'est pas justifié d'associer le clopidogrel à l'acide acétylsalicylique en prévention des accidents cardio-vasculaires chez des patients avec un risque élevé d'accident cardio-vasculaire."¹²⁹

2. Prévention secondaire:

a. Prise en charge de l'athérombose coronaire :

i. Diagnostic ^{59, 130}:

Les trois affections coronaires qui peuvent exprimer une athérombose coronaire sont comme nous l'avons vu : l'angor stable, l'angor instable et l'infarctus du myocarde.

En théorie ce sont trois étapes qui se succèdent dans le temps, mais en pratique l'angor instable et même l'infarctus du myocarde peuvent survenir d'emblée sans signes annonciateurs.

Les examens utilisés en routine dans la maladie coronaire stable ou stabilisée sont pratiqués dans le but de :

- Affirmer un diagnostic
- Stratifier le risque évolutif
- Rechercher des complications passées inaperçues
- Déterminer des pathologies associées ou des facteurs de risque
- Guider l'attitude thérapeutique

Les principaux examens réalisés sont les tracés électrocardiographiques (ECG de repos et ECG d'effort), la coronarographie, les examens isotopiques (scintigraphie) et l'échographie.

Les tracés électrocardiographiques :

Il est rare de pouvoir réaliser un ECG pendant une crise angineuse mais en dehors de la présence des symptômes cet examen reste indispensable. L'ECG de repos est l'examen de routine pratiqué en première intention pour le diagnostic. (Figure 48)

Cet examen ne permet que rarement de faire le diagnostic car un ECG normal au repos est fréquent chez les patients angineux. Il permet toutefois de mettre en évidence des anomalies de repolarisation, des séquelles d'IDM non connu. Il permet par ailleurs de rechercher une hypertrophie électrique associée, des anomalies de conduction, des troubles du rythme etc.

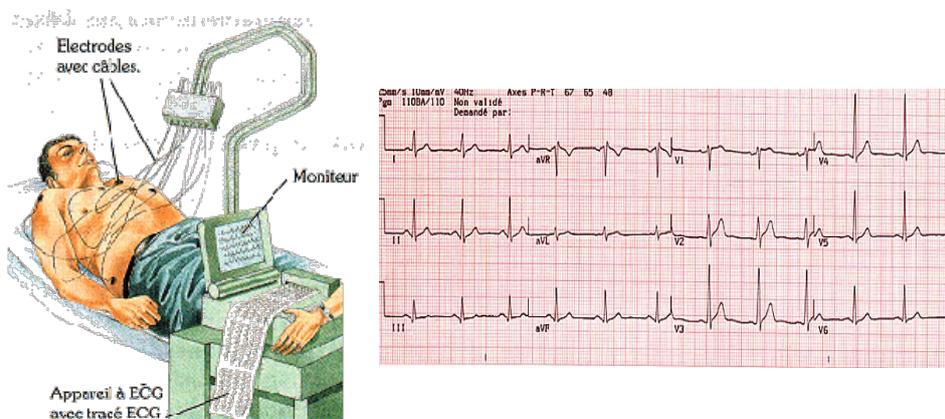


Figure 48 : ECG de repos et tracé électrocardiographique normal

On peut, dans un but diagnostique, être amené à effectuer un ECG d'effort (sur tapis roulant, bicyclette ergométrique).

Il est un véritable test de provocation de l'ischémie myocardique qui permet aussi de mesurer le « seuil angineux », seuil d'effort au-delà duquel apparaît la crise douloureuse. Cette technique consiste à tenter d'induire une ischémie myocardique en augmentant la demande en O₂ du myocarde en faisant réaliser un effort croissant par paliers successifs au sujet (par exemples paliers de 30 watts toutes les 3 minutes). (Figure 49)

En cas de test négatif et sous-maximal, il ne peut être tiré de conclusion définitive. Ce test d'effort évalue aussi le risque arythmogène à l'effort, le profil tensionnel, et la récupération.

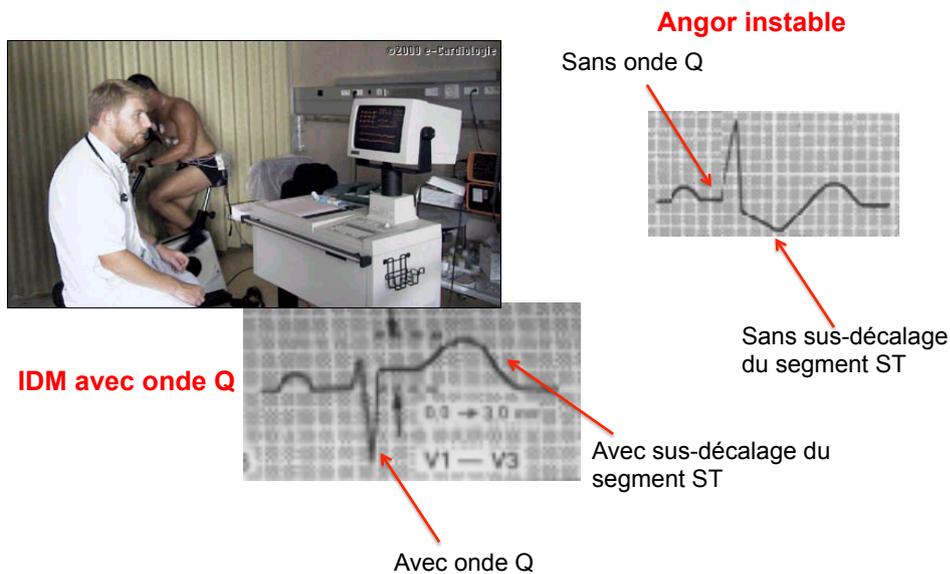


Figure 49 : Réalisation d'un ECG d'effort : tracé ECG d'angor instable et d'IDM avec onde Q

La coronarographie :

La coronarographie (souvent couplée à la réalisation d'une angiographie ventriculaire gauche) est l'examen de référence pour effectuer un bilan complet de l'arbre artériel coronarien : Il permet de voir et quantifier l'ensemble des sténoses coronaires des gros troncs.

Elle consiste à injecter à l'origine d'une artère coronaire du produit de contraste qui rend opaque aux Rayons X la lumière du vaisseau. Pour cela une artère périphérique est ponctionnée et un tube souple est remonté jusqu'à l'origine des artères coronaires (tronc commun gauche et coronaire droite). (Figure 50).

Une diminution de calibre définit une sténose coronaire. Une quantification est possible en évaluant la dimension de l'artère à l'endroit de la sténose par rapport à une portion adjacente indemne de rétrécissement. (Figure 51)

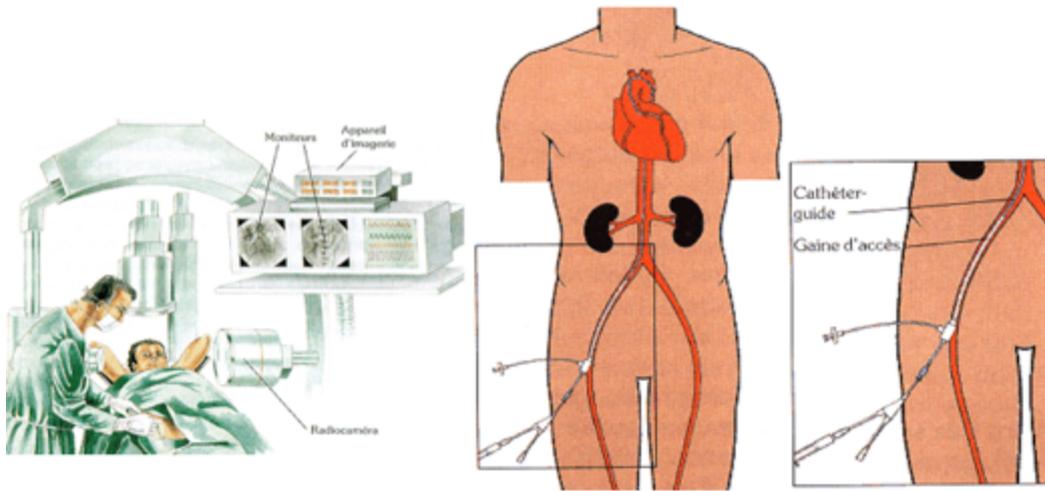


Figure 50 : Technique de coronarographie

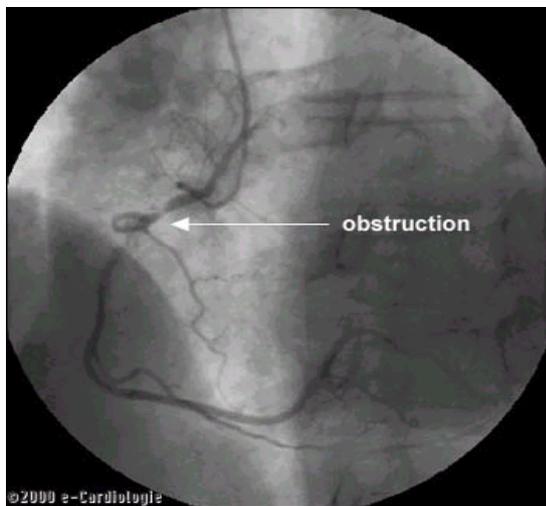


Figure 51 : Visualisation d'obstruction artérielle par la technique de coronarographie

Échographie myocardique :

L'échocardiographie au repos est utile pour évaluer la dimension des cavités cardiaque, la présence de valvulopathie, des anomalies segmentaires de cinétique évoquant des lésions coronaires serrées ou des séquelles de nécrose. (Figure 52)

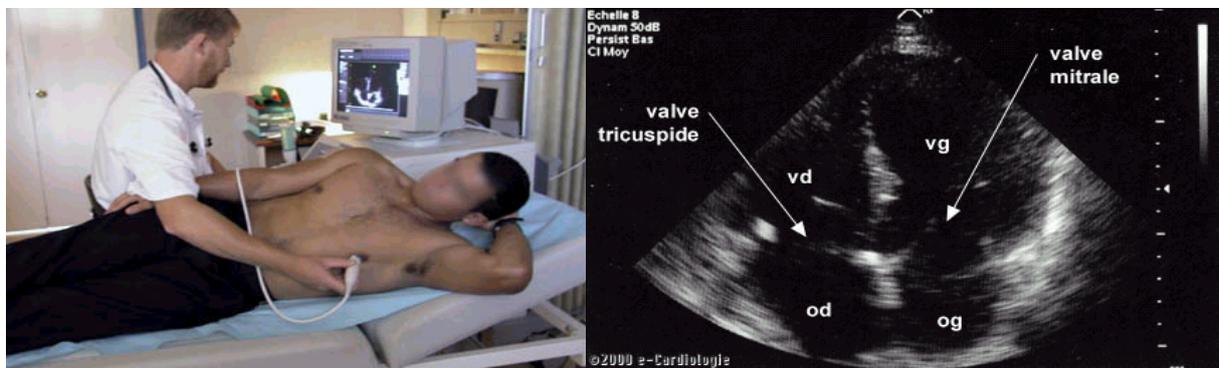


Figure 52 : échographie myocardique de repos

Comme pour l'ECG d'effort, on peut réaliser une échographie de stress : il s'agit ici d'observer le fonctionnement cardiaque au cours d'un stress physiologique (effort) ou pharmacologique (dobutamine). (Figure 53)

Ce test est le plus souvent réalisé après arrêt transitoire des médicaments anti-angineux (qui peuvent masquer les anomalies recherchées).

Le stress est réalisé par paliers successifs sous surveillance électrocardiographique. L'avantage de cette technique est de pouvoir analyser la contraction des parois cardiaques sollicitées au cours du stress. Cette technique doit donc permettre de localiser précisément et de quantifier l'étendue de la paroi ischémique.



Figure 53 : Échographie de stress au cours d'un effort. Exemple de coupe utilisée pour l'analyse de la contraction des parois du ventricule.

Scintigraphie

Une autre méthode permettant de mieux préciser le siège et l'étendue de la région ischémique est la scintigraphie de perfusion myocardique.

La scintigraphie de perfusion myocardique est en général réalisée au cours d'un effort ou d'un stress. A l'apogée de l'effort, un traceur radioactif (Thallium...) est injecté et va se fixer sur le muscle cardiaque si celui-ci est vivant. Les zones infarctées ne fixent plus le produit.

Cette fixation va également être proportionnelle à la quantité de traceur arrivant à la paroi concernée. Ainsi une paroi mal irriguée du fait de l'existence d'une sténose coronaire fixera moins de traceur que les autres parois. L'hypoperfusion conduit à une hypofixation d'autant plus intense que la sténose est serrée. (Figure 54)

Cet examen couplant deux techniques : un stress avec ECG et une imagerie permet d'améliorer la sensibilité et la spécificité du dépistage en cas de suspicion clinique d'angor.

Un test d'effort normal couplé à une imagerie scintigraphique normale est un argument fort en faveur de l'absence de risque d'évènement coronarien (peu de faux négatifs).

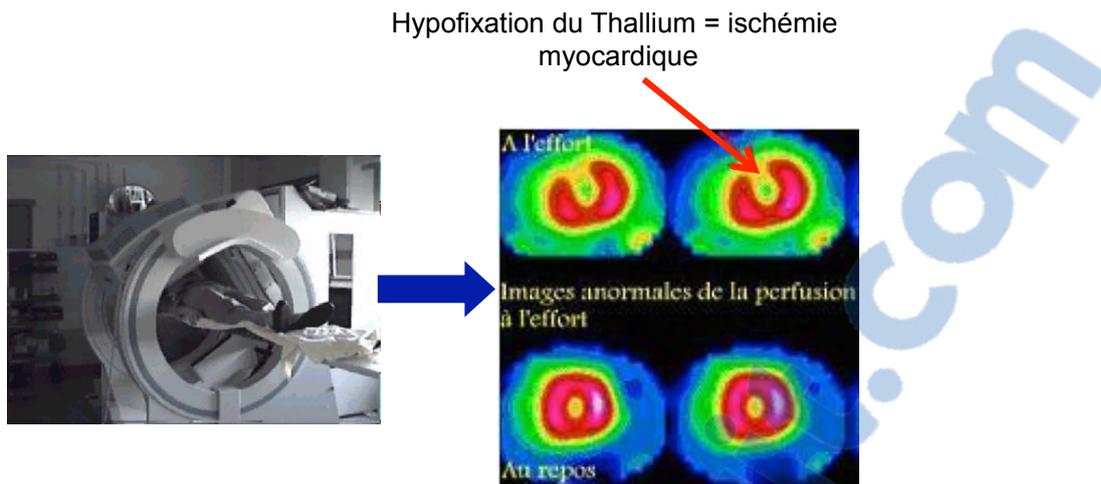


Figure 54 : Exemple de scintigraphie cardiaque anormale

ii. Traitements

Nous aborderons ici essentiellement la thérapeutique des syndromes coronaires aigus parce que c'est dans ce domaine que les principales innovations thérapeutiques ont eu lieu ces dernières années⁵⁹.

L'objectif de la prise en charge de la maladie coronaire est d'éviter l'évolution rapide et les complications de la maladie coronaire.

- Parmi les mesures visant à limiter l'évolution figurent au premier plan la correction des facteurs de risque.
- Parmi les mesures visant à limiter les complications de la maladie coronaire figurent les traitements agissant sur les processus physiopathologiques de la thrombose coronaire et de l'ischémie myocardique avec ses répercussions sur le métabolisme énergétique et les échanges ioniques au sein de la cellule cardiaque.

Ces traitements concernent donc¹³⁰:

- les anti-ischémiques et vasodilatateurs : bêtabloquants, dérivés nitrés, inhibiteurs calciques voire IEC. Ils ont pour but d'augmenter les apports en oxygène en provoquant une vasodilatation coronaire et/ou d'en diminuer les besoins en oxygène en réduisant le travail cardiaque.
- les antithrombotiques : les antiplaquettaires étant au premier rang

a. Les traitements anti-ischémiques :

Les bêtabloquants, comme déjà vu plus haut, sont des inhibiteurs non sélectifs des récepteurs bêta-adrénergiques.

Les inhibiteurs calciques vont s'opposer au transfert du calcium dans les cellules musculaires cardiaques. La diminution du calcium dans les cellules myocardiques entraîne une vasodilatation ainsi qu'une baisse de la force contractile.

Les dérivés nitrés sont des vasodilatateurs puissants. Ils provoquent le relâchement des fibres musculaires lisse du myocarde. Il en résulte une vasodilatation des coronaires.

b. Traitement des syndromes coronaires aigus:

L'incidence des syndromes coronaires aigus en France est mal connue en l'absence d'enquêtes prospectives efficaces. Selon la haute autorité de santé, on estime aujourd'hui une fréquence d'environ 2 500 cas par million d'habitants. Ce qui est certain, c'est qu'en dépit des progrès médicamenteux et instrumentaux (angioplastie, chirurgie) le pronostic des SCA reste réservé avec des taux de mortalité en phase aiguë compris entre 1 et 10% selon le type et l'âge des malades. Toutefois, le taux de mortalité due à l'IDM a diminué d'environ 30% durant les deux dernières décennies ¹³¹.

Dès qu'il y a soupçon clinique d'un SCA, on met en place des examens qui permettront de confirmer ou d'infirmer le diagnostic à savoir :

- Un ECG : celui-ci permettra de mettre en évidence la présence ou l'absence d'un sous-décalage ST (figure 55)
- Un examen physique : inspection de la paroi thoracique et de la base du cou, palpation de l'aire précordiale, auscultation du cœur
- Un dosage des troponines : une élévation permet de confirmer le diagnostic

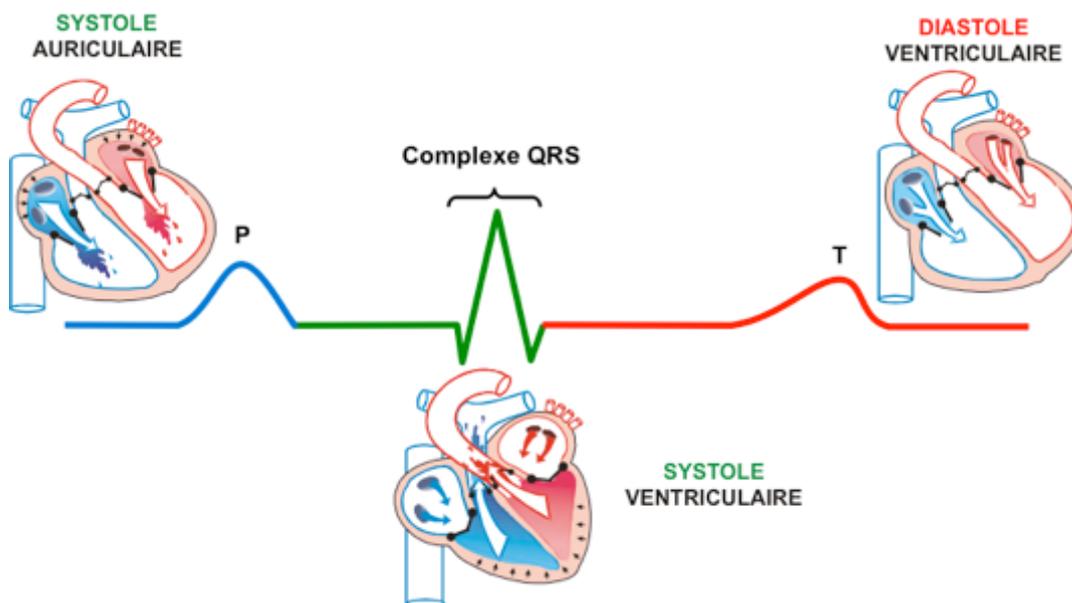


Figure 55 : Tracé d'un électrocardiogramme normal PQRST

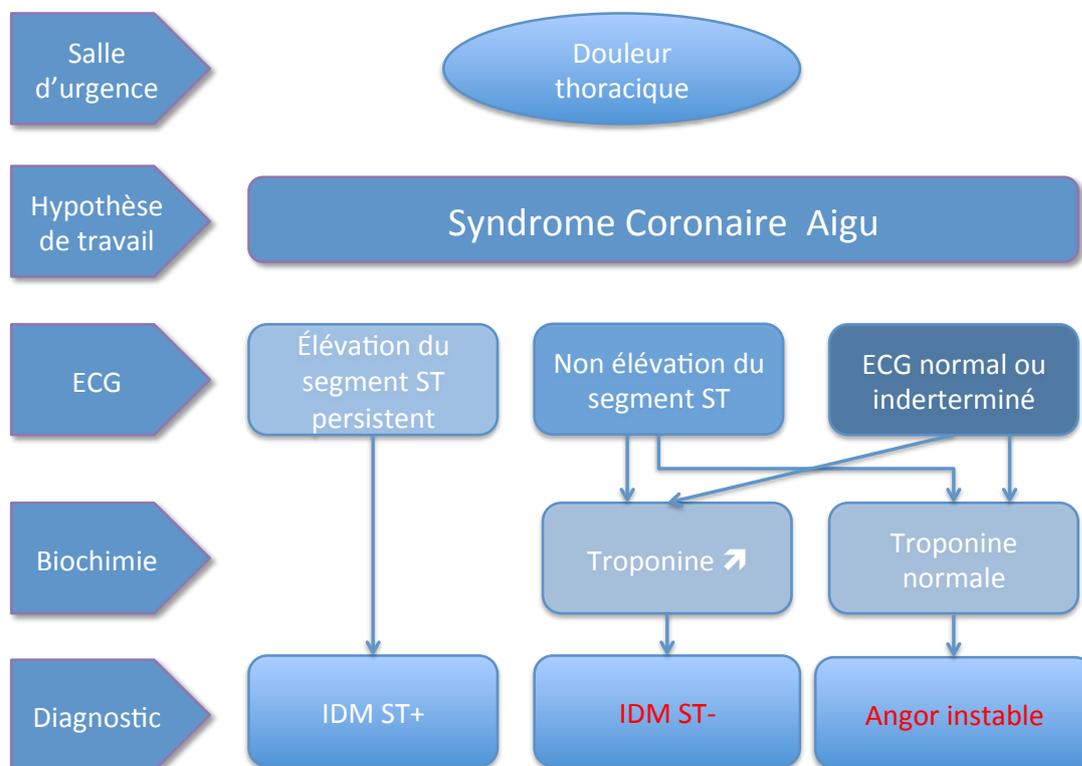
Sur un tracé normal, on distingue des ondes que l'on désigne par les lettres P, Q, R, S, T :

- **l'onde P** correspond à la dépolarisation des oreillettes, c'est-à-dire à la systole auriculaire ;
- le tracé plat qui suit correspond à la conduction de la dépolarisation des oreillettes aux ventricules, c'est **l'espace PR** ;
- le **complexe QRS** traduit la dépolarisation des ventricules, c'est-à-dire la systole ventriculaire ;
- **l'onde T** témoigne de la repolarisation des ventricules, c'est-à-dire la diastole ventriculaire. L'onde de repolarisation des oreillettes (diastole auriculaire) est invisible car elle "noyée" dans le complexe QRS.

Le SCA sans élévation du segment ST englobe l'angor instable et l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (IDM ST-) qui ont globalement la même présentation clinique et électrocardiographique. L'élévation des biomarqueurs cardiaques spécifiques comme la troponine permet de différencier l'IDM ST- de l'angor instable ^{131, 132} (Figure 56).

D'un point de vue physiopathologique, le point commun des SCA est la fissuration de la plaque d'athérome qui conduit à la formation d'un thrombus ^{133, 134, 135}.

- **Dans le SCA ST+**, le thrombus est rouge, stable, constitué principalement de fibrine ; il est totalement occlusif et entraîne une nécrose complète du tissu myocardique dans un délai de 6 heures.
- **Dans le SCA ST -**, le thrombus est partiellement occlusif ; il est blanc, riche en plaquettes, friable ^{131, 132}.



SCA: Syndrome Coronaire Aigu ; IDM: infarctus du myocarde ; ST+: avec élévation du segment ST ; ST-: sans élévation du segment ST ; ECG: Electrocardiogramme

Figure 56 : Classification clinique des syndromes coronaires aigus selon les recommandations européennes ESC 2011 ¹³³.

- Prise en charge des SCA avec sus décalage du segment ST ^{131, 136}

L'infarctus du myocarde aigu SCA ST+ est un problème de santé publique majeur de part ses conséquences en terme de morbi-mortalité.

Une fois le diagnostic posé et les premières mesures mises en place, une stratégie de reperfusion du vaisseau occlus doit être systématiquement envisagée dans les 12

premières heures d'un infarctus. Deux approches sont possibles, d'une part la thrombolyse médicamenteuse et d'autre part l'angioplastie, l'intervention coronarienne percutanée (PCI) ¹³¹.

Nous aborderons ci-dessous les trois étapes de la prise en charge des SCA ST+ :

- La désobstruction par des moyens chimiques (la thrombolyse) ou mécanique (l'angioplastie)
- Des traitements adjuvants : anti-agrégants plaquettaires et anticoagulants
- Des traitements de « confort » incluant l'oxygénothérapie et la morphine

i. Stratégie de reperfusion :

Il existe deux stratégie de reperfusion : l'angioplastie et la thrombolyse. Le choix d'une stratégie par rapport à une autre est fonction de plusieurs paramètres dont le profil de risque du patient et le temps écoulé entre le début des symptômes et le début de la reperfusion ¹³⁷.

Définition de la thrombolyse ^{137, 138}.

La thrombolyse consiste à lyser le caillot obstruant les artères par l'utilisation de thrombolytiques (altéplase, urokinase, streptokinase...).

"Son avantage est sa simplicité. En effet, elle est réalisable quelque soit le lieux, à l'intérieur comme à l'extérieur d'un établissement de soins. Toutefois, l'efficacité de la fibrinolyse est optimale au cours des 3 premières heures qui suivent le début des symptômes. Le risque hémorragique intracérébral est non négligeable malgré le respect strict des contre-indications. Il est compris entre 0,5 et 1 % et augmente avec l'âge." ¹³⁸.

Les contre-indications de la thrombolyse sont nombreuses ¹³⁹:

- "Diathèse hémorragique (coagulopathie) connue
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral, ou de lésion sévère du système nerveux central (anévrisme, intervention chirurgicale intracérébrale)
- Traumatisme sévère récent (moins de 10 j) : intervention, accouchement, traumatisme crânien, fracture...
- Réanimation prolongée
- Ponction récente d'un vaisseau non compressible ou intramusculaire
- Hypertension artérielle sévère non maîtrisée par un traitement
- Endocardite bactérienne récente, péricardite, dissection aortique
- Pancréatite aiguë
- Ulcères digestifs avec saignement récent ou encore très symptomatiques
- Néoplasie profonde majorant le risque hémorragique
- Maladie hépatique sévère
- Traitement anticoagulant au long cours par antivitamine K
- Hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, manifeste ou récente "

Définition de l'angioplastie ou de l'intervention coronarienne percutanée

"L'angioplastie est la technique la plus sûre et la plus efficace qui permet la réouverture de l'artère occluse dans près de 90% des cas, contre 60% pour la fibrinolyse avec un risque hémorragique moindre." ¹³⁷:

L'angioplastie a pour but de dilater le l'artère obstruée afin de rétablir le flux artériel. Pour ce faire, on introduit un **cathéter** comportant un petit ballon gonflable à son extrémité dans une artère de l'aîne ou de l'avant-bras. Ce tube est guidé vers le cœur par radiographie. Une fois qu'il atteint la partie rétrécie ou bouchée, le ballon est gonflé pour rapidement ouvrir l'artère et ainsi rétablir la circulation sanguine ¹⁴⁰. "Dans la très grande majorité des cas l'angioplastie au ballonnet est complétée par la mise en place d'un stent, petite prothèse métallique grillagée en forme de ressort qui est sertie sur le ballonnet. Lorsque le ballonnet est gonflé, le stent se déploie dans la coronaire afin d'offrir une résistance prolongée." (Figure 57) ¹⁴¹.

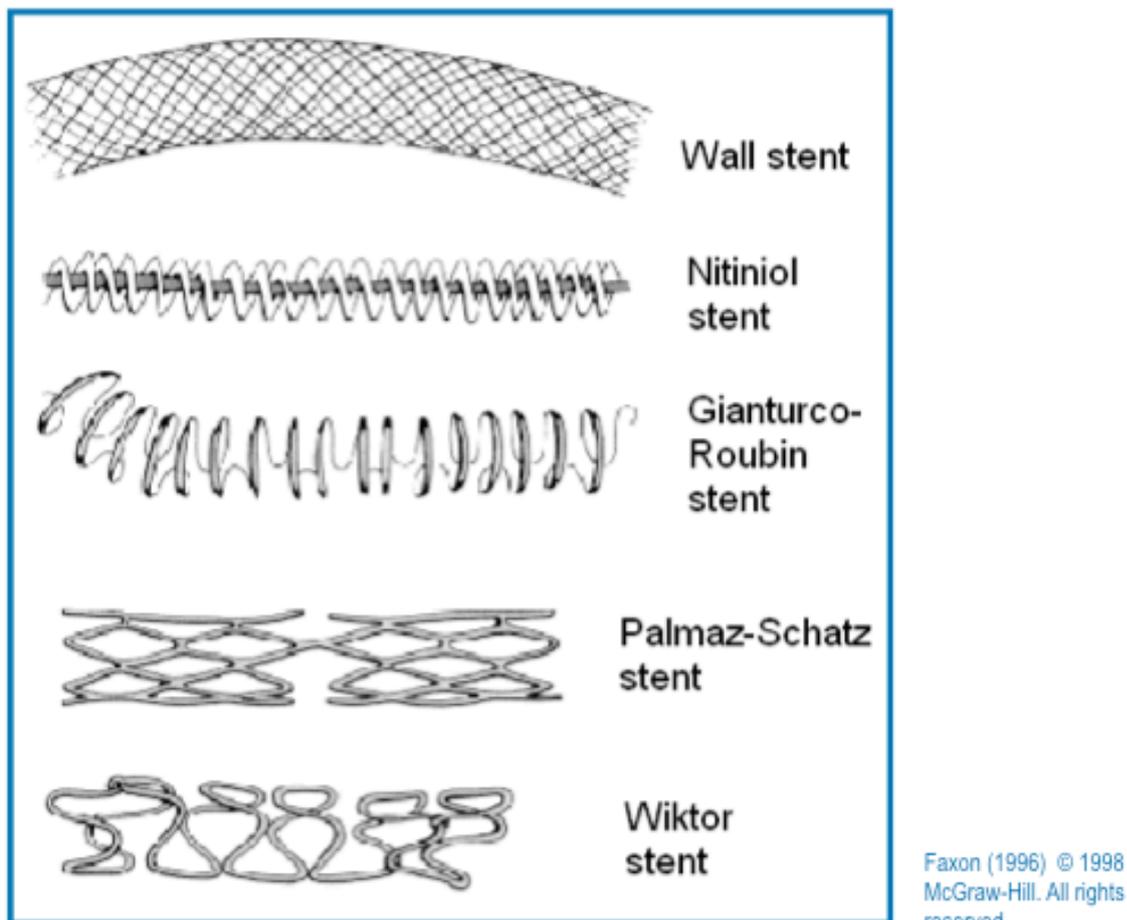


Figure 57 : Les stents diffèrent de par la façon dont ils sont dilatés dans le vaisseau sur le site d'occlusion ; de par le matériau dont ils sont composés ; et par leur configuration.

Configuration : spiralé, tube à fentes, maillage

Mise en place : développement automatique, gonflable par ballonnet, développement à la chaleur

Composition : acier inoxydable, alliage à base de cobalt, tantale, polymère biodégradable

Deux problèmes majeurs peuvent survenir suite à l'utilisation de stents : la re-sténose (provoquée par le remodelage artériel plutôt que par la prolifération de la couche de l'intima) ou la thrombose sur stent. (Figure 58) ^{142, 143}.

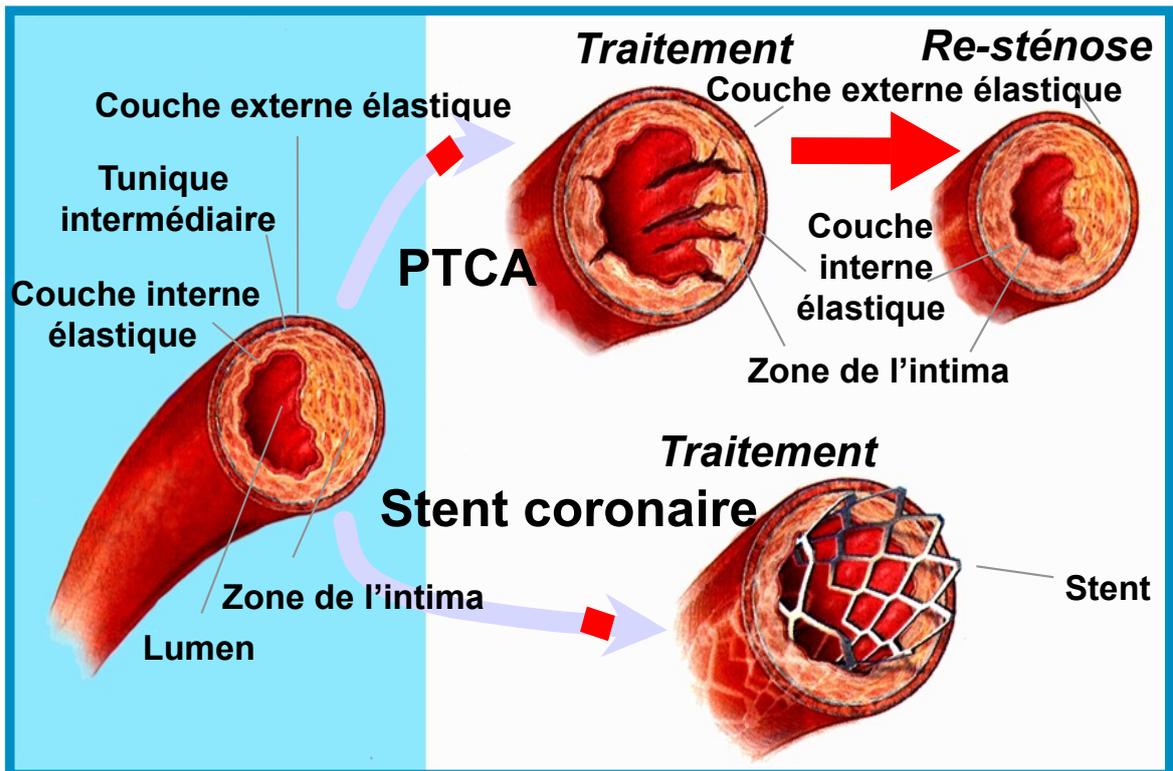


Figure 58 : Angioplastie coronaire avec pose d'un stent ^{142, 143}

Quelle stratégie de reperfusion choisir?

Selon les nouvelles recommandations ESC 2012, "le choix de la stratégie de reperfusion d'un SCA ST+ est fonction de plusieurs paramètres. La pierre angulaire de cette stratégie est la réduction du temps écoulé depuis le début de la symptomatologie jusqu'à la reperméabilisation coronaire." ¹³⁸. Ainsi tout patient présentant un SCA ST+ doit en bénéficier dans les 12 premières heures ¹⁴⁴.

Sur la figure 59 et le tableau 9 sont résumés les différents délais et intervalles de temps ainsi que les objectifs de traitement dans la prise en charge des SCA ST+ ¹⁴⁴:

- le délai du patient: temps s'écoulant entre le début des symptômes et le premier contact médical (PCM)
- le délai entre le PCM et le diagnostic: c'est le temps pris pour réaliser le premier ECG. L'objectif serait de réduire ce temps à moins de 10 minutes.
- Délai entre le PCM et la reperfusion: si la stratégie de reperfusion est la PCI primaire, l'objectif est un délai de moins de 90 min et si il s'agit de la fibrinolyse, l'objectif sera de réduire ce temps à moins de 60 minutes.
- Du point de vue du patient, le délai entre le début des symptômes et le début de reperfusion est le plus important: il doit être le plus court possible.

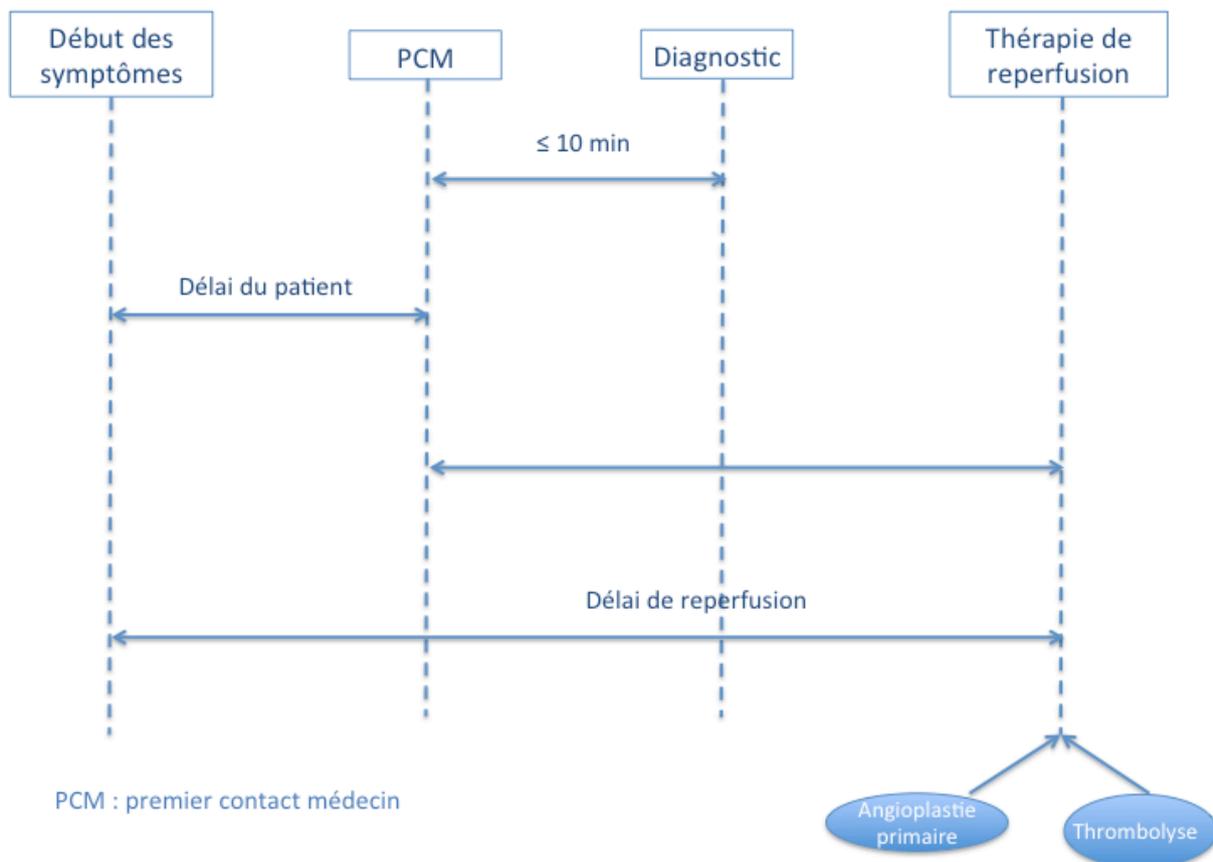


Figure 59 : les principaux délais et intervalles de temps dans le traitement du SCA ST+ ¹⁴⁴

Délai	Objectif
Délai idéal entre PCM et ECG	≤ 10 minutes
Délai idéal entre PCM et fibrinolyse	≤ 30 minutes
Délai idéal entre PCM et angioplastie primaire dans les hôpitaux réalisant les angioplasties primaires	≤ 60 minutes
Délai idéal entre PCM et angioplastie primaire	≤ 90 minutes
Acceptable pour angioplastie primaire au lieu de la fibrinolyse	≤ 120 minutes (si cet objectif ne peut être atteint, il faut considérer la fibrinolyse)
Délai idéal entre une fibrinolyse réussie et une angiographie	3-24 heures

PCM = Premier Contact Médecin

Tableau 9 : Résumé des principaux délais et objectifs de traitement dans la prise en charge des SCA ST+, selon les recommandations de l'ESC 2012 ¹⁴⁴

La stratégie de reperfusion va dépendre si le patient arrive à un centre disposant d'une salle de cathétérisme opérationnelle ou pas. Dans le cas où l'angioplastie primaire ne peut être réalisée dans les 120 minutes après le premier contact médecin par une équipe expérimentée, la fibrinolyse est alors envisagée en l'absence de contre-indications, particulièrement si elle peut être réalisée dans l'ambulance. Après fibrinolyse, le patient devra être envoyé vers un centre spécialisé qui dispose d'une salle de coronarographie diagnostique et interventionnelle (SCDI). En cas de succès

de la fibrinolyse, une angiographie coronaire est envisagée dans les 3 à 24 heures. Par contre, après échec, une angioplastie de sauvetage est recommandée, une seconde fibrinolyse n'étant pas indiquée. La stratégie de reperfusion est résumée dans l'algorithme ci-dessous (figure 60) ^{137, 144}.

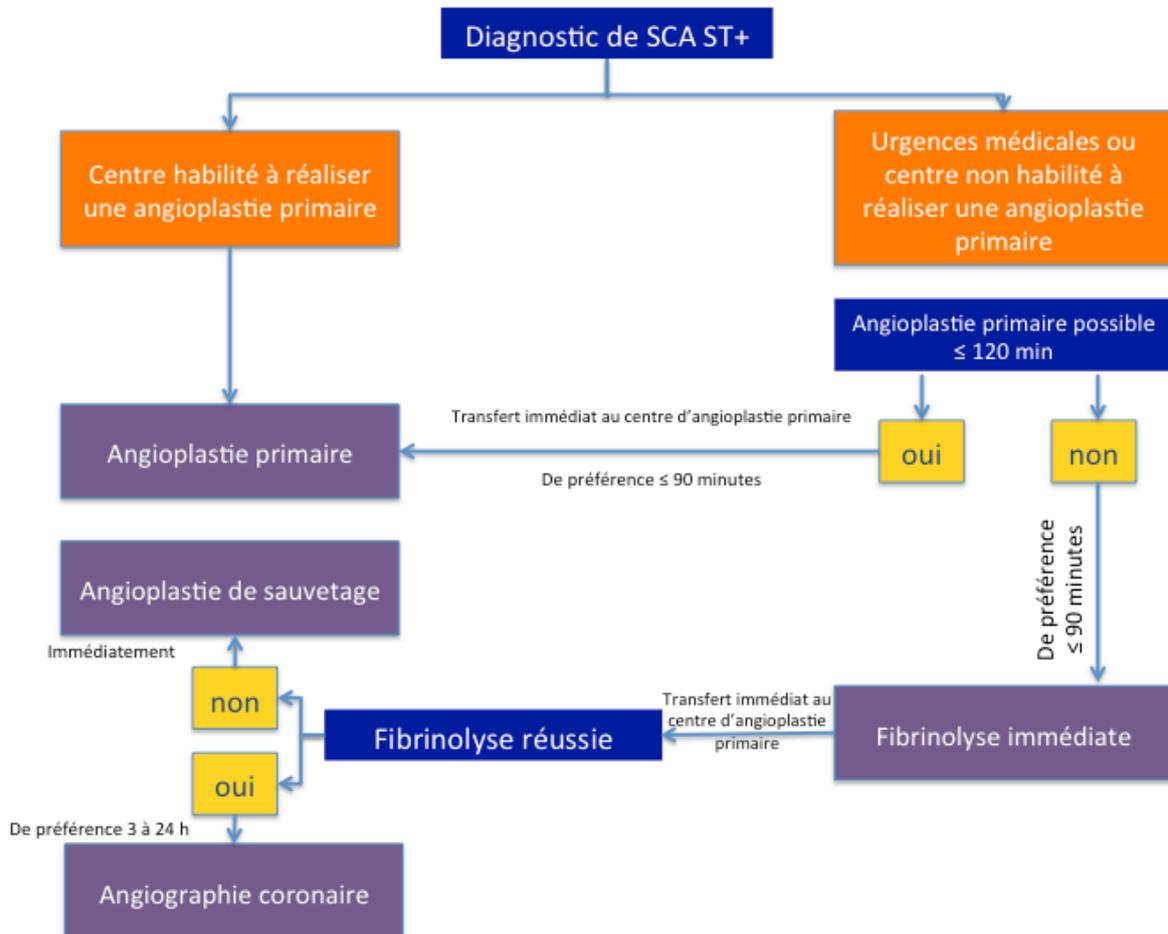


Figure 60 : Algorithme de stratégie de reperfusion d'un SCA ST+ dans les 24 heures suivant le premier contact médecin (PCM), selon les recommandations de l'ESC 2012 ¹⁴⁴

ii. Les traitements adjuvants ¹³⁸ :

Dans le cadre des SCA ST+, les traitements adjuvants sont essentiels et font partie intégrante de la prise en charge du patient.

a. Les antithrombotiques ¹³⁰:

Les antithrombotiques vont non seulement empêcher la formation du thrombus mais éviter son extension.

Aspirine ¹³⁸:

L'aspirine est un traitement clé des SCA dont le bénéfice n'est plus à démontrer. En l'absence de contre-indications, elle doit être administrée dès les premiers symptômes par voie orale ou par voie IV (250 à 500 mg).

Clopidogrel ^{152, 153} :

Le clopidogrel, dans une situation de quasi-monopole pendant plus de 15 ans, a été très largement recommandé par les institutions nationales et internationales en association avec l'aspirine, ou seul en cas de contre-indication à l'aspirine. "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." ¹³⁸ .

Plavix a largement fait ses preuves au travers de nombreuses études et notamment l'étude CURE-PCI-CURE ^{145, 146, 147} :

- PCI-CURE montre que chez des patients présentant un SCA sans sus-décalage du segment ST et bénéficiant d'une angioplastie coronaire, un pré-traitement par Plavix avant l'angioplastie, en plus d'un traitement conventionnel incluant l'aspirine, réduit de 30% le risque relatif de survenue des événements ischémiques majeurs jusqu' à 30 jours après l'angioplastie.
- Plavix administré à plus long terme pour une période moyenne allant jusqu'à 8 mois après l'angioplastie, en plus du traitement conventionnel incluant l'aspirine, diminue de 31% le risque relatif de survenue d'un décès cardiovasculaire ou d'un infarctus du myocarde.

L'étude CURRENT a même démontré un net bénéfice en terme de décès, IDM et re-thrombose, sans sur-risque hémorragique pour une posologie de 600 mg, quelque soit l'âge ¹⁴⁸ .

Mais voilà que depuis peu, le clopidogrel reste recommandé seulement "en seconde intention après le prasugrel et le ticagrelor ou si le choix de la méthode de reperfusion se porte vers la thrombolyse." En effet, l'efficacité du clopidogrel est remise en cause chez le diabétique et sa résistance individuelle chez 1 patient sur 4 n'encourage pas son utilisation en première intention ^{136, 149} .

Prasugrel ^{152, 153} :

Le prasugrel apparaît dès les recommandations Américaines de 2009, et ensuite dans celles de l'ESC 2010, où "il sera recommandé en niveau de preuve 1B, si l'angioplastie primaire est retenue comme méthode de choix de reperfusion. Il sera administré en dose de charge à la posologie de 60 mg (6 cp de 10 mg)." ¹³⁶ .

L'étude de supériorité TRITON a été menée auprès de 13 608 patients présentant un SCA à risque intermédiaire ou élevé et devant subir une angioplastie. A l'issu de cette étude, il a été montré une supériorité du prasugrel (19%) en comparaison avec le clopidogrel (prasugrel : 9,9% vs. clopidogrel : 12,1%, $p < 0,001$) sur le critère de jugement principal (décès et infarctus du myocarde). De plus, il y a eu moins de thromboses sur stent avec une diminution du risque de près de 50%.

Toutefois, cette supériorité d'efficacité est contre-balancée par un risque hémorragique significativement supérieur : 2,4 % des patients prasugrel vs. 1,8 % des patients clopidogrel (HR = 1,32 ; IC95 % : 1,03-1,68 ; $p = 0,03$) ¹⁵⁰ .

Le prasugrel a un intérêt tout particulier auprès :

– des diabétiques résistants à l'aspirine et au clopidogrel,

– des patients avec infarctus aigus relevant d'une angioplastie primaire de part son efficacité et sa rapidité d'action.

Ticagrelor ^{151, 152, 153}.

L'étude PLATO est une étude randomisée, en double aveugle comparant ticagrelor et clopidogrel chez 18 624 patients hospitalisés pour un angor instable (17%), un SCA ST- à risque modéré à sévère (43%) ou un SCA ST+ (38%). A 12 mois, les résultats montrent que ticagrelor, en comparaison au clopidogrel, diminue de façon significative la survenue d'IDM, d'AVC et le taux de décès vasculaire, sans compromis sur la tolérance : il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant les saignements majeurs ¹⁵¹.

Le ticagrelor sera administré en dose de charge à la posologie de 180 mg (2 fois 90mg).

Antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa ^{137, 153}:

Les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa sont prescrits en phase aiguë de SCA ST+ uniquement si une angioplastie primaire est envisagée. Il n'est pas recommandé de les utiliser en association avec la fibrinolyse en raison du risque hémorragique élevé.

En effet, suite aux résultats des essais ASSENT 3, GUSTO V, ENTIRE-TIMI 23 et FINESSE, non seulement la mortalité n'a pas été significativement réduite, mais le risque hémorragique était en constante augmentation ¹⁶⁹⁻¹⁷².

La molécule conseillée est l'abciximab à la posologie de 250 µg/kg par voie IV, suivie d'une perfusion IV continue de 0,125 µg/kg/min jusqu'à un maximum de 10 µg/min.

En cas de décision d'angioplastie primaire

L'abciximab (Réopro®) a été testé comme traitement adjuvant de reperfusion au cours d'un SCA ST+.

Une méta-analyse regroupant 11 essais et 27 115 patients a clairement démontré le bénéfice de l'abciximab. En comparant 12 602 patients sous abciximab (46,5%) contre 14 513 sous placebo (53,5%), l'abciximab était associé à une réduction significative de la mortalité à court terme (30 heures) ainsi qu'à long terme (6-12 mois) (4,4%vs 6,2%, p=0,01) chez les patients devant subir une angioplastie primaire mais pas chez ceux traités par fibrinolyse ¹⁷³.

Des résultats similaires ont été observés avec les petites molécules, tirofiban et eptifibatide, en comparaison avec l'abciximab chez les patients devant subir une angioplastie primaire. Et ce, en termes de résultats cliniques, de régression du segment ST et de perméabilité angiographique ¹⁷⁴.

Le temps d'administration reste un facteur clé de succès de l'utilisation des anti-GPIIb/IIIa. Plus l'administration est précoce et plus on observe une amélioration clinique et une tendance à la réduction de la mortalité ¹⁷⁵.

Une autre étude FINESSE n'a quant à elle pas démontré de bénéfice sur le plan ischémique de l'utilisation préhospitalière de l'abciximab en comparaison à une utilisation en salle de cathétérisme ¹⁷².

Anticoagulants ^{137, 153}.

L'utilisation des héparines représente une place importante dans la prise en charge d'un SCA ST+. Selon les recommandations de la HAS :

- "En cas de fibrinolyse, l'énoxaparine est supérieure à l'héparine non fractionnée (HNF) chez les patients de moins de 75 ans à fonction rénale normale : elle est recommandée en bolus initial IV de 30 mg, suivi d'injections sous-cutanées de 1 mg/kg toutes les 12 heures.
- En cas d'angioplastie, il n'y a pas d'arguments en faveur des HBPM par rapport à l'HNF qui reste, dans ce cas, le traitement de référence." ¹³⁸.

La posologie d'HNF est de 60 UI/kg pour le bolus initial par voie IV directe (sans dépasser 4 000 UI) avec une posologie d'entretien de 12 UI/kg/h (maximum 1 000 UI/h).

b. Les autres traitements adjuvants:

La Morphine: après évaluation de l'intensité douloureuse, le traitement de choix est la morphine.

L'oxygénothérapie: Elle n'est pas systématique, mais est recommandée dans certaines situations

L'insuline: elle est recommandée pour corriger l'hyperglycémie en phase aiguë d'IDM.

- Prise en charge des SCA sans sus décalage de ST (angor instable et infarctus du myocarde sans one Q)

La prise en charge des SCA est bien délimitée dans les recommandations européennes présentées en 2011 ¹³³. Les traitements médicamenteux doivent à la fois assurer une action anti-ischémique renforcée (bêtabloquants, dérivés nitrés) et antithrombotique car le processus de thrombose est impliqué.

i. Les antiplaquettaires :

L'aspirine :

L'efficacité de l'aspirine en prévention secondaire est connue et n'est nullement discutée. L'aspirine est recommandée chez tous les patients qui se présentent avec un SCA ST- en l'absence de contre-indication.

La nouveauté concerne la dose d'aspirine d'entretien maintenant formellement fixée à 75/100mg maximum en fonction des données de l'essai CURRENT ¹⁵⁴.

En effet, il a été montré, chez les patients avec un SCA devant subir une stratégie invasive, qu'il n'y avait pas de différence significative entre un traitement de 7 jours avec une double dose de clopidogrel et un traitement standard de clopidogrel, ainsi qu'entre des fortes doses d'aspirine et faibles doses d'aspirine selon le critère de jugement principal (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC) ¹⁵⁴.

C'est pourquoi, l'aspirine doit être prescrite à tous les patients sans contre indication à une dose d'attaque initiale de 150-200 mg, et à une dose continue quotidienne de

75mg-100mg au long cours.

Quels inhibiteurs des récepteurs P2Y12 choisir?

L'efficacité du clopidogrel dans la prévention d'évènements thrombotiques a largement été démontrée dans de nombreuses études cliniques de grandes envergures^{147, 155-157}. Depuis maintenant plusieurs années, de nombreuses études se sont intéressées à la variabilité de la réponse biologique au clopidogrel, associée à la récurrence d'évènements ischémiques coronariens dans de nombreuses études.

Cette variabilité est liée au métabolisme hépatique du clopidogrel par le cytochrome P450. Le cytochrome P450 comporte de nombreux polymorphismes et plusieurs publications ont montré que certains allèles (CYP2C19) étaient responsables d'une activité enzymatique réduite et donc d'un métabolisme diminué du clopidogrel se traduisant par une inhibition de l'agrégation plaquettaire¹⁵⁸. Les patients porteurs d'allèles du CYP2C19 avaient un taux d'évènements cliniques plus élevé que des malades dépourvus de cette variation génétique (21.5% vs. 13.3%; adjusted hazard ratio, 1.98; 95% CI, 1.10 to 3.58)^{159, 162}. Et parmi les 1535 patients qui ont eu une angioplastie durant l'hospitalisation, le taux d'évènements cardiovasculaires chez les patients porteurs d'allèles du CYP2C19 était 3,58 fois le taux des patients sans variation génétique (95% CI, 1.71 to 7.51)¹⁶².

Dans ce contexte, le marché des anti-agrégants plaquettaires a vu arriver deux nouvelles molécules, le prasugrel et le ticagrelor efficaces dans les SCA. Ces deux molécules ont démontré une meilleure réponse en terme d'agrégation plaquettaire^{160, 161}.

Les principales caractéristiques et différences sont résumées dans le tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10 : Caractéristiques des antiplaquettaires oraux. Tableau extrait de Cuisset T. et al. AMC n°205, Février 2012, p.31-35.

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Classe	Thienopyridine	Thienopyridine	
Réversibilité	Irréversible	Irréversible	Réversible
Activation	Prodrogue limitée par métabolisation	Prodrogue non limitée par métabolisation	Active
Dose charge	300-600 mg	60 mg	180 mg
Traitement entretien	75-150 mg	10 mg	90 mg*2
Délai action	2-4 h	30 min	30 min
Durée action	3-10 j	5-10 j	3-4 j
Délai arrêt avant chirurgie	5 j	7 j	5-7 j

Comme décrit plus haut, selon l'étude TRITON TIMI 38 ¹⁵⁰, le bénéfice clinique du prasugrel (dose de charge 60mg) comparé au clopidogrel (dose de charge 600mg) se fait remarquer rapidement, dès les premières heures après l'administration de prasugrel. En effet, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (IAP) à 6 heures était significativement supérieur chez les patients recevant prasugrel (moyenne±DS, 74,8±13.0%) versus les patients recevant du clopidogrel (31.8±21.1%; P<0.0001).

Toujours dans l'étude TRITON TIMI 38 où 13 608 patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire pour SCA étaient randomisés, le prasugrel était associé à une réduction significative du critère primaire de jugement (décès, infarctus, AVC) de 19% ainsi qu'à une diminution majeure de 52% du risque de thrombose de stent. Toutefois, ce bénéfice est associé à une augmentation des complications hémorragiques sous prasugrel de 32% pour les hémorragies majeures¹⁵⁰. Pour 1000 patients traités avec prasugrel à la place du clopidogrel, 24 événements du critère de jugement principal seront évités au prix de 10 événements hémorragiques supplémentaires¹⁶⁴.

L'action du prasugrel comme celle du clopidogrel n'est que lentement réversible, ce qui pose un problème en clinique chez les patients à risque hémorragique. Le développement d'un nouvel antagoniste de P2Y12 à demi-vie courte et à action rapide et réversible s'est imposé et a donné naissance au ticagrelor.

Le ticagrelor appartient à une nouvelle classe d'antiplaquettaire. Il s'agit d'un inhibiteur oral, réversible du récepteur plaquettaire à l'ADP, le P2Y12. Sa demi-vie courte nécessite une prise biquotidienne.

En 2007, une étude a montré une IAP plus importante avec le ticagrelor en comparaison avec le clopidogrel, et ce quelque soit la dose utilisée (90mg ou 180 mg) : [4 semaines, 4-h postdose [moyenne (±DS)]: clopidogrel 64% [±22%], ticagrelor 90 mg 79% [±22%], ticagrelor 180 mg 95% [±8%]¹⁶⁵.

L'étude de tolérance de ticagrelor (DISPERSE 2) n'a pas montré, chez les patients souffrant d'un SCA, de différence dans les hémorragies majeures par rapport au clopidogrel mais une hausse des saignements mineurs¹⁶⁶.

Le bénéfice clinique a été évalué dans l'étude PLATO, étude multicentrique, randomisée qui a comparé le ticagrelor au clopidogrel chez 18 624 patients.

Dans le groupe ticagrelor l'incidence du critère de jugement principal (décès, infarctus, AVC) est réduite par rapport au groupe clopidogrel : 9,8% versus 11,7% soit une réduction absolue en faveur du ticagrelor de 1,9% et une réduction relative du risque d'événement de 16% (RR = 0,84 ; IC 95% [0,77 à 0,92], (p = 0,0003) après 12 mois de traitement^{151, 167} (Figure 61).

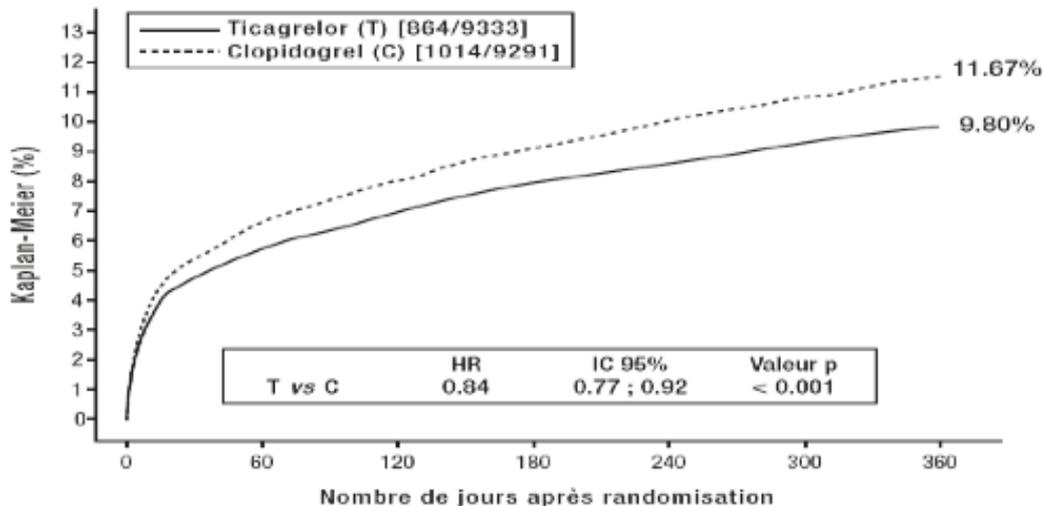


Figure 61 : Résultat sur le critère principal de jugement dans l'étude PLATO. Figure extraite de la référence ¹⁶⁷

De plus, il a été observé une réduction du risque de thromboses de stent en comparaison au clopidogrel : sur les 60% des patients traités par angioplastie avec pose d'une endoprothèse (stent), le ticagrelor a réduit l'incidence des thromboses de stent par rapport au clopidogrel (1,3% vs 1,9%) soit une réduction absolue de 0,6% (RR : 0,67 [0,50-0,91] p=0,009) ^{151, 167}.

L'effet antiplaquettaire du ticagrelor est apparu identique chez les répondeurs et les non répondeurs au clopidogrel ¹⁶¹.

Que disent les recommandations?

"Un inhibiteur P2Y12 doit être ajouté à l'aspirine aussitôt que possible et poursuivi pendant 12 mois, sauf contre-indications telles qu'un risque hémorragique important." ¹³³.

L'ESC 2011 recommande les trois inhibiteurs des récepteurs à l'ADP (tableau 11) : ¹³³

- Le **ticagrelor**, en association avec l'aspirine, est considéré comme le traitement de choix et est recommandé en première intention, quel que soit le traitement initial reçu par le patient et la stratégie thérapeutique, conservatrice ou invasive ¹⁵¹
- Par opposition, le **prasugrel** a été testé chez des patients présentant un SCA et adressés pour angioplastie et n'ayant pas reçu de clopidogrel préalablement. C'est la raison pour laquelle ce médicament est recommandé précisément dans cette indication ¹⁵⁰
- Enfin, la recommandation d'utilisation du **clopidogrel** est limitée aux patients qui ne peuvent recevoir ni ticagrelor ni prasugrel pour quelque raison que ce soit. Les doses recommandées sont celles testées dans l'essai CURRENT, c'est-à-dire 600 mg de dose de charge, 150 mg de dose d'entretien pendant une semaine suivie de 75 mg pour les patients prévus pour une stratégie invasive ¹⁵⁴

Recommandations	Classe	Niveau
Aspirine pour tous les patients (sauf contre-indications) à la dose initiale de 150-300 mg, poursuivie au long cours d'une dose d'entretien de 75 à 100 mg/j.	I	A
Inhibiteur P2Y ₁₂ prescrit conjointement à l'aspirine aussi tôt que possible et maintenu pendant 12 mois sauf en cas de contre-indications tel un risque hémorragique important.	I	A
Le ticagrelor (dose de charge de 180 mg, puis 90 mg 2 fois par jour) est recommandé chez les patients ayant un score ischémique moyen à élevé, y compris les patients prétraités par clopidogrel (qui pourra être arrêté à l'indication du traitement par ticagrelor).	I	B
Le prasugrel (dose de charge de 60 mg, puis 10 mg/j) est recommandé chez les patients non prétraités par des inhibiteurs P2Y ₁₂ (en particulier chez les diabétiques chez lesquels l'anatomie coronaire est connue et qui vont subir une angioplastie sauf en cas de contre-indications ou à haut risque d'hémorragie.	I	B
Le clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis 75 mg/j) est recommandé chez les patients ne pouvant recevoir ni ticagrelor, ni prasugrel.	I	A
Une dose de charge de 600 mg de clopidogrel (ou une dose supplémentaire de 300 mg lors d'une angioplastie suivant une dose de charge de 300 mg) est recommandée chez les patients programmés pour une stratégie invasive si le prasugrel ou le ticagrelor ne peuvent être utilisés.	I	B
Une dose élevée de 150 mg/j de clopidogrel peut être prescrite pendant les 7 premiers jours chez les patients ayant eu une angioplastie et n'ayant pas un haut risque de saignement.	IIa	B
Chez les patients prétraités par un inhibiteur P2Y ₁₂ , une chirurgie majeure non urgente (incluant les pontages) doit être programmée au moins 5 jours après l'arrêt du ticagrelor ou du clopidogrel et 7 jours après l'arrêt du prasugrel si l'état clinique le permet et si le patient n'est pas à haut risque ischémique.	IIa	C

Tableau 11 : Recommandations européennes pour les traitements anti-agrégants plaquettaires oraux ¹³³

ii. Les anti-GpIIb/IIIa ¹⁶⁸.

Les trois premiers anti-GPIIb/IIIa, abciximab (Réopro®), eptifibatide (Intégrilin®) et tirofiban (Aggrastat®), ont vu le jour dans les années 90 suite aux résultats des études CAPTURE, PURSUIT et PRISM PLUS. Ils ont eu leur AMM dans le SCA ST-. Une méta-analyse de 6 essais incluant 31402 patients a mis en évidence une réduction significative du risque relatif de décès et infarctus du myocarde à 30 jours sous anti-GPIIb/IIIa vs placebo. (10.8% vs 11.8% événements; p=0.015) ¹⁷⁶. Le bénéfice absolu du traitement était plus large chez les patients à haut-risque en contre partie d'évènements hémorragiques augmentés sous anti-GP IIb/IIIa (2.4% vs

1.4%; p<0.0001). Ceci n'est pas le cas pour les hémorragies intracrâniennes. (16 vs 8; p=0.40).

Notons qu'il apparaît un biais à cette méta-analyse. En effet, dans la plupart de ces études, les antiGPIIb/IIIa étaient associés à l'aspirine et à l'héparine mais pas de façon systématique aux thiéno-pyridines comme c'est le cas aujourd'hui. En association au clopidogrel et à l'aspirine, le bénéfice des anti-GPIIb/IIIa est plus nuancé.

Dans l'étude ISAR-REACT 2, tous les patients (1012 patients sous abciximab et 1010 patients sous placebo) étaient prétraités par aspirine plus clopidogrel (600mg). Chez les patients sans élévation de troponines, aucune différence n'a été mise en évidence sur le critère composite (décès, infarctus et revascularisation urgente) entre le groupe traité par abciximab (4.6%) et le groupe contrôle (4.6%). Alors que le bénéfice a été retrouvé chez les patients à haut risque (troponine élevée) (13,1% vs 18,3%, p=0,02) ¹⁷⁷.

Enfin, après près de 20 ans, la bivalirudine arrive sur le marché. Les résultats de l'étude de non-infériorité, ACUITY, testant le nouvel entrant contre HNF plus anti-GP IIb/IIIa chez 13819 patients présentant un SCA ST-, ont montré que la bivalirudine fait jeu égal avec l'association HNF plus anti-GP IIb/IIIa sur un critère d'évaluation ischémique (7,8% vs 7,3%, p=0,32), mais avec une nette réduction du risque hémorragique (3,0% vs 5,7%, p<0,001) ^{168, 178}

- Que disent les recommandations?

Ces recommandations ont été publiées récemment par la société européenne de cardiologie et représentent une aide décisionnelle thérapeutique. (Tableau 12)

Recommandations	Classe*	Niveau*
Le choix de l'association d'agents antiplaquettaires oraux, d'un inhibiteur des récepteurs des GP IIb/IIIa et d'anticoagulants doit être fait en fonction du risque d'événements ischémiques et hémorragiques	I	C
Chez les patients déjà traités par BTA, l'adjonction d'un inhibiteur des récepteurs des GP IIb/IIIa pour une ICP à haut risque (troponine élevée, thrombus visible) est recommandée si le risque de saignement est faible	I	B
L'adjonction d'eptifibatide ou de tirofiban à l'aspirine doit être envisagée avant la coronarographie chez les patients à haut risque non surchargés en inhibiteurs P2Y12	IIa	C
Chez les patients à haut risque l'eptifibatide ou le tirofiban doivent être envisagés avant la coronarographie précoce en complément de la BTA s'il y a une ischémie en cours et que le risque de saignement est faible	IIb	C
Les inhibiteurs des récepteurs des GP IIb/IIIa ne sont pas recommandés en traitement de routine avant l'angiographie dans la stratégie des traitements invasifs	III	A
Les inhibiteurs des récepteurs des GP IIb/IIIa ne sont pas recommandés pour les patients sous BTA qui sont l'objet d'un traitement conservateur	III	A

Tableau 12 .Recommandations pour les inhibiteurs des récepteurs des GpIIb/IIIa ¹³³:

GP = glycoprotéine. BTA = bithérapie antiplaquettaire (orale). ICP = intervention coronarienne percutanée

iii. Les Héparines Non Fractionnées (HNF) et Héparines à Bas Poids Moléculaires (HBPM) :

- Les héparines non fractionnées (HNF)

Les résultats de quatre essais obtenus avec l'HNF dans les syndromes coronaires aigus, dont l'angor instable, comparativement au placebo et à l'aspirine, sont présentés dans le tableau ci-dessous⁵⁹. (Tableau 13)

Pendant la phase précoce, correspondant à la phase d'hospitalisation en soins intensifs, l'héparine est plus efficace que l'aspirine. En revanche, le bénéfice du traitement par l'aspirine persiste et augmente au delà de ce délai, alors que l'arrêt de l'héparine après le cinquième jour est associée à des récurrences ischémiques⁵⁹.

L'association de l'aspirine avec l'HNF augmente le risque hémorragique pour un bénéfice faible sur les cinq premiers jours. L'étude ATACS montre un bénéfice à 3 mois de l'association aspirine et anticoagulant : l'HNF est initié en phase précoce hospitalière et est relayée par la warfarine pendant 12 semaines⁵⁹.

Étude	Patients	Schéma de l'étude	Résultats
Telford et al. ¹⁷⁹	N=214 Syndrome prémonitoire d'IDM	Randomisée, double aveugle Atenolol vs héparine vs atenolol+héparine vs placebo	Critère de jugement principal : IDM transmurale 13% (ate) vs. 2% (hép) vs 4% (ate+hép) vs 17% (plb) p=0,024
Théroux et al. ¹⁸⁰	N=479 Angor instable aigu	Randomisée, double aveugle Aspirine (325mg/12h) vs héparine IV (1 000UI/h) vs aspirine+héparine vs placebo pendant (+/-3) jours	Critère de jugement principal : angor réfractaire, IDM et décès 23% (asp) vs 12% (hép) vs 1,7% (asp+hép)
RISC ¹⁸¹	N=796 Angor instable ou IDM sans onde Q	Randomisée, double aveugle Aspirine (75mg/j) +/- héparine IV intermittente (5j) vs placebo	Critère de jugement principal : IDM et décès <i>Aspirine seule</i> A J5 : indice de risque : 0,43 A J30 : indice de risque : 0,31 A J90 : indice de risque : 0,36 <i>Héparine seule :</i> NS <i>Aspirine+héparine :</i> > aspirine seule à J5 > NS
ATACS ¹⁸²	N=214 Angor instable ou IDM sans onde Q Non utilisateurs d'aspirine	Randomisée Aspirine (162,5mg/j) vs aspirine (162,5mg/j)+héparine, puis aspirine (162,5mg/j)+warfarine pendant 3 mois intermittente (5j) vs placebo	Critère de jugement principal : récurrence d'angor avec modifications de l'ECG, IDM ou décès A J14 : 27% (asp) vs 10,5% (asp+hép ou asp+war) P=0,004 A J90 : 25% vs 13% P=0,06

Tableau 13 : Principales études des HNF dans les syndromes coronaires aigus. Selon⁵⁹

- Les héparines de bas poids moléculaire :

En ce qui concerne les HBPM, les essais FRIC et FRAXIS ont montrés des résultats équivalents ou supérieurs à ceux obtenus avec l'HNF¹⁸³⁻¹⁸⁵. Dans l'étude FRAXIS¹⁸⁵ (tableau 2), il a été montré qu'un traitement à court terme par nadroparine était tout aussi efficace que le traitement par HNF. Un traitement au long cours par nadroparine n'apportait aucun bénéfice clinique additionnel.

Pour une efficacité clinique équivalente, les HBPM représentent une bonne alternative à l'HNF puisque la voie d'administration est sous-cutanée, apportant un réel confort aux patients.

C'est l'étude ESSENCE¹⁸⁶ (Tableau 14) qui a véritablement relevé, avec succès, le défi posé par les HBPM vis-à-vis de l'HNF. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle regroupant plus de 3 000 patients ayant été victime d'angor instable ou IDM sans onde Q. Le premier groupe de patients a reçu de l'énoxaparine et le deuxième groupe a reçu de l'héparine (J1-J2-8 : 1mg/kg/12h) + aspirine 100 à 325mg/j sans dose de charge, avec comme critère de jugement principal la récurrence d'angor, d'IDM ou décès. A J14, l'énoxaparine avait un taux de récurrence de 16,6% vs 19,8% dans le groupe héparine+aspirine, et à J30 le bénéfice est persistant.

Étude	Patients	Schéma de l'étude	Modalité de traitement par HBPM	Résultats
FRAXIS¹⁸⁵	N = 3 468 Angor instable ou IDM sans onde Q	Randomisée, double aveugle Nadroparine 6 vs Nadroparine 14 vs Héparine (bolus 5 000 UI puis héparine IVX6j)	Nadroparine 6 bolus (-> 86 anti-Xa UI/kg) puis 1 inj. SC (-> 86 anti-Xa UI/kg/12h)X6 (+/- 2 jours) Nadroparine 14 Idem pendant 14 jours	<u>Critère de jugement principal :</u> Décès cardiaque, IDM, angor réfractaire ou récurrence d'angor instable à 14j A J14 : nad.6 vs hép. : -0,3% NS Nad.14 vs hép. : +1,9% NS
ESSENCE¹⁸⁶	N = 3 171 Angor instable ou IDM sans onde Q	Randomisée, double aveugle Enoxaparine vs héparine + aspirine 100 à 325 mg/j (sans dose de charge)	J-1-J2-8 : 1 mg/kg/12h	<u>Critère de jugement principal :</u> Récurrence d'angor, IDM ou décès A J14 : 16,6% (éno.) vs 19,8% (hép) p=0,02 A J30 : bénéfice significatif persistant <u>Critère secondaire</u> Revascularisation coronaire A J30 : 27% vs 32,2% p=0,01

Tableau 14 : Études ayant évaluées les HBPM dans les syndromes coronaires aigus⁵⁹

*iv. Le fondaparinux*¹⁸⁷:

Avant, seules les HNF et HPBM étaient recommandées. Aujourd'hui, le "fondaparinux (2,5 mg en sous-cutanés quotidiens) est recommandé comme ayant le profil d'efficacité/sécurité le plus favorable en matière d'anticoagulation." ¹³³.

Deux études majeures ont évalué l'intérêt du fondaparinux en comparaison avec l'héparine : OASIS 5 et OASIS 6. (Tableau 15)

1. OASIS 5¹⁸⁸:

Cette étude compare le fondaparinux (2,5 mg/jour) à l'énoxaparine (1 mg/kg deux fois par jour) chez 20078 patients présentant un SCA sur une durée moyenne de 6 jours avec comme objectif primaire (décès, infarctus du myocarde ou ischémie réfractaire au jour 9). Les patients ont été suivis jusqu'à 6 mois.

Cette étude a démontré la non infériorité du fondaparinux versus l'énoxaparine pour l'objectif primaire : 5,8% vs enoxaparine 5,7% p=0,007 pour non infériorité.

Quant à l'innocuité, le taux d'évènements hémorragiques majeurs à 9 jours étaient plus faible avec fondaparinux (2,2% vs 4,1% ; P<0,001). De plus, fondaparinux était associé avec un nombre de décès à 30 jours (295 vs. 352, P=0.02) et 180 jours (574 vs. 638, P=0.05) significativement plus faible.

2. OASIS 6¹⁸⁹:

OASIS 6 compare le fondaparinux au placebo ou à l'héparine non fractionnée dans le contexte d'un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. L'étude OASIS 6 a démontré une réduction absolue du risque de décès ou nouvel infarctus à 30 jours de 1,5% (P= 0,008). Dans cette étude, 45% des patients ont reçu un thrombolytique et 32% des patients ont subi une angioplastie primaire. Parmi tous les patients, il y avait "une tendance vers une diminution des saignements majeurs (à 9 jours) avec l'utilisation du fondaparinux (1,8 vs 2,1%). À 30 jours, une tendance non significative vers une diminution des saignements majeurs est aussi notée en faveur du fondaparinux." ¹⁸⁷.

Tout comme pour l'étude OASIS 5, on a pu noter une plus grande incidence de thromboses de cathéters dans le groupe fondaparinux parmi les patients qui ont subi une angioplastie par rapport à ceux qui ont reçu l'héparine ou le placebo (22 vs 0 p< 0,001) ainsi qu'une plus grande incidence de complications coronariennes (270 vs 225 p = 0,04). Encore une fois, "l'utilisation d'héparine non fractionnée pour l'angioplastie semble amoindrir cette différence." ¹⁸⁷.

Études	n	Devis	Population	Traitement	Résultats
Oasis 5 ¹⁸⁸	10 057 fondaparinux vs 10 021 énoxaparine	Prospectif randomisé contrôlé	Pts avec syndrome coronarien aigu avec présentation de moins de 24 h ayant au moins 2 des caractéristiques suivantes : 3. âge ≥ 60 ans 4. é troponine ou CKMB 5. Changement à l'ECG indicatif d'ischémie Âge moyen : 66 ans 34% ont eu une angioplastie pendant l'hospitalisation	Fondaparinux 2,5 mg sc die pendant la durée de l'hospitalisation ou énoxaparine 1 mg/kg bid (1mg/kg sc die si CICr < 30 ml/min) pour 2 à 8 jours ou jusqu'à stabilisation de la condition clinique Amendement du protocole après environ 12 000 patients permettant l'emploi d'héparine non fractionnée pendant l'angioplastie afin de diminuer les risques de thromboses de cathéter. La dose d'héparine était laissée à la discrétion de l'investigateur.	Objectif primaire (non infériorité): Décès, infarctus ou ischémie réfractaire à 9 jours : fondaparinux 5,8% vs énoxaparine 5,7% HR 1.01 p =0,007 pour non infériorité (Objectif de non infériorité) Objectif primaire innocuité (supériorité) : Saignements majeurs à 9 jours : Fondaparinux 2,2% vs énoxaparine 4,1% HR 0,52 p < 0.001 (objectif de supériorité)
OASIS 6 ¹⁸⁹	6036 fondaparinux vs 6056 contrôle	Prospectif randomisé contrôlé	Pts avec STEMI avec présentation de moins de 24 h post début des symptômes pour les 4300 premiers patients puis moins de 12 h pour les patients subséquents	A) pts sans coronarographie primaire 1- pts sans indication d'héparine selon l'investigateur: fondaparinux 2,5mg sc die (première dose IV) vs placebo 2- pts avec indication d'héparine IV selon l'investigateur : fondaparinux 2,5mg sc die (première dose iv) vs héparine IV 60UI/kg (max 4000U) puis 12UI/kg/h B) pts avec coronarographie de première intention prévue : 1- fondaparinux 2,5 mg die (première dose IV) ou bolus de 5mg iv puis 2,5mg sc die si pt ne recevait pas de Gp IIb/IIIa	Objectif primaire : Décès ou infarctus à 30 jours : fondaparinux 9,7% vs héparine ou placebo 11,2% (HR 0,86 p = 0,008) Saignements majeurs à 9 jours (tous patients confondus): Fondaparinux 1,8% vs héparine ou placebo 2,1% (HR 0,83 p = 0,14) Saignements majeurs à 9 jours (patients ayant une indication d'héparine) Fondaparinux 2,1% vs contrôle 2,3% (HR 0,93 p = 0,69)

Tableau 15 : Deux études majeures ont évalué l'intérêt du fondaparinux en comparaison avec l'héparine : OASIS 5 et OASIS 6

Ce que disent les recommandations ? (Tableau 16)

Recommandations	Classe*	Niveau*
L'anticoagulation est recommandée chez tous les patients en complément du traitement antiplaquettaire	I	A
L'anticoagulation doit être choisie en fonction du double risque ischémique et hémorragique, et selon le profil d'efficacité/sécurité du médicament choisi	I	C
Le fondaparinux (2,5 mg sous-cutanés quotidiens) est recommandé comme ayant le profil d'efficacité/sécurité le plus favorable en matière d'anticoagulation	I	A
Si l'anticoagulant initial est le fondaparinux, un bolus unique d'HNF (85 UI/kg adaptés au TCA, ou 60 UI en cas d'utilisation associée d'un inhibiteur des récepteurs GP IIb/IIIa) doit être rajouté au moment de l'ICP	I	B
L'enoxaparine (1 mg/kg deux fois par jour) est recommandée si le fondaparinux n'est pas disponible	I	B
Si le fondaparinux et l'enoxaparine ne sont pas disponibles, une HNF avec un objectif d'un TTPa de 50-70 sec ou des HBPM aux doses spécifiques recommandées sont indiquées	I	C
La bivalirudine plus, provisoirement, les inhibiteurs des récepteurs GP IIb/IIIa sont recommandés comme une alternative aux HNF plus les inhibiteurs des récepteurs GP IIb/IIIa chez les patients relevant d'une stratégie invasive urgente ou précoce, particulièrement chez les patients à haut risque de saignement	I	B
Dans les stratégies purement conservatrices, l'anticoagulation doit être maintenue jusqu'à la fin de l'hospitalisation	I	A
L'arrêt de l'anticoagulation doit être envisagé après une procédure invasive sauf autres indications	IIa	C
Les croisements d'héparines (HNF et HBPM) ne sont pas recommandés	III	B

Tableau 16 : Recommandations européennes pour les anticoagulants ¹³³

TCA= temps de coagulation activée. TTPa = temps de thromboplastine partielle activée. GP = glycoprotéine. HBPM = héparine de bas poids moléculaire. ICP = intervention coronarienne percutanée. HNF = héparine non fractionnée

b. Prise en charge de l'athérombose cérébrovasculaire ¹⁹⁰:

En France, on estime environ entre 100 000 et 145 000 les personnes victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC) chaque année, 15 à 20 % vont décéder au cours du 1er mois et parmi les survivants, 75% vont garder un handicap ¹⁹¹, "50% vont avoir une dépression dans l'année, 25% seront déments dans les 5 ans qui suivent et 40% seulement des actifs reprendront leur travail" ¹⁹².

Nous traiterons ici que les AVC ischémiques directement liés à l'athérombose.

i. Diagnostic ¹⁹⁰:

Le bilan diagnostique de l'AVC s'articule autour de trois étapes:

- **une étape clinique** mettant en évidence un déficit neurologique focalisé d'apparition brutale. La clinique permet facilement d'évoquer le diagnostic d'AVC. Il existe des échelles internationales et standardisées permettant d'évaluer la gravité et le pronostic des patients victimes d'AVC, telles que la Scandinavian Stroke Scale, et la NIH Stroke Scale.

- **déterminer la nature de l'AVC** en utilisant l'imagerie cérébrale. Cette dernière permet d'éliminer une hémorragie cérébrale ou une pathologie non vasculaire, et de préciser le siège des lésions. Il est impératif d'éliminer rapidement le diagnostic de l'AVC hémorragique avant d'instaurer les traitements antithrombotiques, pouvant alors aggraver le tableau clinique.

Selon le rapport de la haute autorité de santé, l'IRM doit être privilégié et doit être l'examen de référence à faire en urgence quand celui-ci est disponible. En effet, il s'agit de l'examen le plus performant pour montrer précocement des signes d'ischémie récente, et pour visualiser l'hémorragie intracrânienne ¹⁹¹.

Dans le cas où l'IRM n'est pas disponible en urgence, la HAS recommande la réalisation d'un scanner cérébral. Cet examen est moins sensible que l'IRM mais permet de visualiser une hémorragie intracrânienne ¹⁹¹.

- **mise en évidence de la cause de l'AVC**: exploration artérielle, auscultation cardiaque, ECG à la recherche d'un trouble du rythme responsable d'une embolie, un échodoppler cervical.

Préciser la cause de l'AVC est essentielle car elle va influencer la prise en charge immédiate et le choix de la prévention secondaire. En effet, les causes de l'AVC ischémique sont très hétérogènes à l'opposé de l'infarctus du myocarde.

Les causes souvent rencontrées sont l'athéromatose (cause la plus fréquente), la microangiopathie ou encore de nombreuses autres affections telles que les dissections artérielles, diverses artériopathies de nature dysplasique, inflammatoire ou infectieuse etc.

ii. Prise en charge à la phase aiguë de l'accident vasculaire ischémique ¹⁹³:

L'AVC doit être considéré comme une urgence diagnostique et thérapeutique et doit immédiatement être pris en charge par un service hospitalier spécialisé, idéalement une unité de neurologie vasculaire (UNV).

a. Qu'est-ce qu'une unité de neurologie vasculaire?

De façon traditionnelle, les AVC étaient pris en charge dans les services de neurologie des hôpitaux. Aujourd'hui, il est devenu nécessaire de disposer d'une structure spécialisée permettant d'agir extrêmement rapidement, 24h/24, encadrée par un personnel soignant et médical spécialisé ^{194, 195}.

C'est dans ce contexte que sont apparues les "unités neuro-vasculaires" (encore appelée Stroke Units en anglais) qui permettent notamment de mettre en œuvre immédiatement les techniques de diagnostic et les traitements de thrombolyse. L'objectif étant de diminuer la mortalité et améliorer les chances de récupération ^{194,195}.

En France, sous l'impulsion du plan national d'actions AVC 2010-2014, les unités neuro-vasculaires se développent de façon exponentielle: il y en avait 33 en 2007, contre 116 en octobre 2012. 140 sont prévues au terme du plan national ¹⁹⁶. "Lieux de l'expertise initiale des besoins en rééducation et en réadaptation, ce sont elles qui assurent l'expertise de la prise en charge en urgence de l'AVC." ¹⁹⁶.

Une méta-analyse, réalisée par le groupe d'expertise Cochrane en 2002, portant sur 23 essais randomisés compare un système organisé de soins à une prise en charge conventionnelle. Les résultats sont nettement en faveur des prises en charge dans des UNV avec (résultats à la fin de la période de suivi : médiane 1 an) ¹⁹⁷ :

- une mortalité diminuée de 14% (OR 0.86; IC95 p.100:0.71 to 0.94; P=0.005)
- en terme de handicaps neurologiques, la prise en charge dans une UNV s'accompagnait d'une réduction de 20% (0.80; 0.71 to 0.90; P=0.0002) du critère de jugement « décès ou institutionnalisation » et d'environ 22% (0.78; 0.68 to 0.89; P=0.0003) du critère « décès ou dépendance ».

Les résultats d'une autre méta-analyse (Hommel et al. 1999 ; Langhorne et Besson, 1999) vont également dans ce sens ¹⁹⁸. De plus, selon la société française de neuro-vasculaire et "en terme de bénéfices absolus, il apparaît que pour 100 patients traités dans une Unité Neuro-Vasculaire :

- 5 de plus retournent à domicile et sont indépendants,
- 4 de moins décèdent et 1 de moins nécessite une prise en charge en long séjour.
- Environ 25 patients doivent être traités dans l'unité vasculaire pour prévenir un décès et environ 20 patients pour permettre un retour à domicile indépendant."

En conclusion, ces unités non seulement améliorent le pronostic vital et fonctionnel des patients, mais permette aussi de réduire la durée de l'hospitalisation et par conséquent le coût global de la prise en charge. D'ailleurs, la HAS recommande que "tout patient ayant un AVC soit proposé à une UNV."

b. La thrombolyse:

En France, la thrombolyse reste insuffisamment pratiquée. Selon le Dr Laurent Suissa (hôpital Saint Roch, Nice) "Le pourcentage de la thrombolyse en France est de 5 à 10%. C'est beaucoup moins qu'en Allemagne qui est beaucoup mieux organisée et qui est pionnière dans le domaine". Or, des données européennes (Allemagne, Irlande, Italie) montrent que le nombre de patients éligibles à une thrombolyse serait de 6 à 22% ²⁰⁰⁻²⁰². Dans les évaluations réalisées en Île-de-France par l'Agence régionale de l'hospitalisation d'Île-de-France (ARHIF), 7,9 % des infarctus cérébraux admis en UNV sont thrombolysés ²⁰⁴.

Aujourd'hui "seul l'alteplase est actuellement indiqué par voie IV lors d'un AIC dans les 3 heures suivant l'apparition des symptômes" ¹⁹¹. L'indication a été obtenue suite aux résultats de l'étude NINDS (National institute of neurological disorders and stroke) ²⁰⁵ : ces derniers ont montré une évolution globale à 3 mois significativement en faveur du rt-PA par rapport au placebo (odds ratio : 1,7 [IC 95 % : 1,2 – 2,6]). Le rt-PA est efficace dans les moins de 3 heures à la dose de 0,9 mg/kg (maximum 90 mg) dans l'infarctus cérébral aigu.

La haute autorité de santé recommande d'administrer du rtPA (recombinant tissue plasminogen activator) en IV, en donnant 10% de la dose totale en bolus suivie d'une perfusion de 60 minutes, et ce, dans les 3 heures qui suivent le début des symptômes ¹⁹¹. Il a été montré que ce traitement améliore significativement le pronostic des malades ²⁰³. Suite aux résultats de l'étude **ECASS III** ²⁰⁶ et le registre **SITS-ISTR** ²⁰⁷, qui montrent que la thrombolyse reste efficace jusqu'à 4 heures et demie, la HAS décide d'élargir la fenêtre thérapeutique de la thrombolyse IV par rt-PA à 4 heures 30 (hors AMM, accord professionnel), bien qu'il soit recommandée qu'elle soit réalisée le plus tôt possible ¹⁹¹.

- *"Dans les établissements disposant d'une UNV, la thrombolyse IV est prescrite par un neurologue (AMM) et/ou un médecin titulaire du DIU de pathologie neuro-vasculaire (hors AMM). Le patient doit être surveillé au sein de l'UNV (accord professionnel)."* ¹⁹¹
- *"Dans les établissements ne disposant pas d'une UNV, l'indication de la thrombolyse doit être portée lors d'une téléconsultation par télé-médecine du médecin neuro-vasculaire de l'UNV où le patient sera transféré après thrombolyse (hors AMM) (accord professionnel)."* ¹⁹¹

Lorsque un traitement par thrombolyse est envisagé, il est indispensable de contrôler la pression artérielle ²⁰³.

"Il est recommandé de diminuer les pressions artérielles supérieures ou égales à 185/110 mmHg avant et pendant les 24 premières heures après la thrombolyse." ¹⁹¹.

En résumé :

Recommandations de la Haute Autorité de Santé 2009 ¹⁹¹:

- "La thrombolyse intraveineuse par rt-PA des infarctus cérébraux est recommandée jusqu'à 4 heures 30 (hors AMM, accord professionnel). Elle doit être effectuée le plus tôt possible (grade A).
- La thrombolyse IV peut être envisagée après 80 ans jusqu'à 3 heures (accord professionnel). En dessous de 18 ans, les indications de thrombolyse doivent être discutées au cas par cas avec un neurologue d'une unité neuro-vasculaire (accord professionnel).
- Une glycémie initiale supérieure à 11 mmol/l doit conduire à réévaluer l'indication de la thrombolyse, du fait du risque hémorragique accru (grade C).
- Les données actuelles ne permettent pas de recommander la sonothrombolyse.
- Dans les établissements disposant d'une UNV, la thrombolyse IV est prescrite par un neurologue (AMM) et/ou un médecin titulaire du DIU de pathologie neuro-vasculaire (hors AMM). Le patient doit être surveillé au sein de l'unité neuro-vasculaire. (accord professionnel).
- Dans les établissements ne disposant pas d'une UNV, l'indication de la thrombolyse doit être portée par téléconsultation par télé-médecine du médecin neuro-vasculaire de l'UNV où le patient sera transféré après thrombolyse (hors AMM) (accord professionnel)."

c. Traitement par agents antiplaquettaires :

Aspirine

Il est recommandé de donner de l'aspirine (à une posologie de 160 à 325 mg) dans les 48 heures suivant l'AVC ischémique¹⁹³.

Ces recommandations s'appuient sur deux importantes études randomisées, ouvertes et interventionnelles qui montrent que l'aspirine est efficace et bien tolérée lorsqu'elle est débutée dans les 48 heures qui suivent l'AVC ischémique^{208, 209, 193}.

Clopidogrel

L'utilisation de clopidogrel, de dipyridamole, ou d'une combinaison d'agents antiplaquettaires, à la phase aiguë des infarctus cérébraux, n'a jamais été évaluée.

d. Anticoagulation précoce

L'anticoagulation précoce débutée dans les 24-48 heures après le début d'un infarctus cérébral par HNF ou HBPM n'est pas recommandée.

Bien que les résultats d'une méta-analyse (24 essais incluant 23 748 patients) montrent que le traitement anticoagulant était associé à moins de récurrences d'infarctus cérébraux (OR 0,76; 95% IC 0,65 à 0,88), il a été également associé à une augmentation des hémorragies intracérébrales symptomatiques (OR 2,55; 95% IC 1,95 à 3,33)²¹⁰.

iii. Prévention secondaire de l'AVC ischémique:

La prévention de l'AVC ischémique repose essentiellement sur la prévention des facteurs de risque artériels, sur l'administration de traitement antiplaquettaire et la chirurgie carotidienne au cas par cas¹⁹⁰.

a. Correction des facteurs de risque artériels¹⁹⁰:

Il a été montré que la correction des facteurs de risque artériels permettait de diminuer l'incidence des AVC.

Traitement de l'hypertension artérielle: (HTA)

Comme vu précédemment, l'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur de l'AVC. Il a été montré que la correction de l'HTA par des agents antihypertenseurs a réduit fortement les AVC et a démontré un intérêt préventif après AVC, à la fois pour sa récurrence et pour la protection cognitive.

- Rashid P. et al. Stroke 2003 ont analysés les résultats de sept essais contrôlés et randomisés avec 8 groupes de comparaison. Les résultats confirment que l'utilisation d'antihypertenseurs réduit la survenue d'AVC : on constate une réduction du risque d'AVC de 24% ([OR], 0.76; 95% IC, 0.63 à 0.92) et de 21% d'AVC non fatal (OR, 0.79; 95% IC, 0.65 à 0.95)²¹¹.
- L'étude PROGRESS, où 40% des patients ont reçu du perindopril en monothérapie et 60% une association périndopril+indapamide, a montré une

diminution du risque d'AVC de 28% ($p < 0,0001$) et de 26% des AVC non fatals, pour les deux groupes de patients ²¹².

Traitement de l'hypercholestérolémie

Après un AVC ischémique ou un AIT, il est recommandé d'envisager un traitement par statines. Deux statines, atorvastatine et simvastatine, ont été étudiées afin d'établir le lien entre le traitement hypocholestérolémique et la récurrence d'accidents vasculaires:

- En 2006, dans l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) ²¹³, 80 mg d'atorvastatine par jour diminua le nombre de récurrence d'AVC (HR 0.84; IC 95% 0.71-0.99) et d'événements cardiovasculaires chez les patients avec un AVC ou AIT récent.
- En 2002, l'étude « Heart Protection Study », réalisée sur 20 536 patients, a montré que la simvastatine diminue de 25% le taux d'incidence d'événements vasculaires chez les patients avec un antécédent d'AVC (444 [4.3%] simvastatine vs 585 [5.7%] placebo; $p < 0,0001$), ainsi que le nombre d'AVC chez les patients avec un autre antécédent vasculaire (RR 0.76, $p < 0,0001$) ²¹⁴.

Contrôle du diabète

Le diabète est un facteur de risque des infarctus cérébraux.

L'étude prospective et en double-aveugle PRO-active a randomisé 5238 patients, avec un diabète de type 2 et un antécédent d'événement vasculaire, en deux groupes, l'un recevant de la pioglitazone et l'autre un placebo. Parmi les patients avec un antécédent d'AVC ($n=486$ dans le groupe pioglitazone, $n=498$ dans le groupe placebo), il y avait une tendance en faveur de la pioglitazone sur les deux objectifs primaires de l'étude; à savoir le nombre de décès et le nombre d'événements vasculaires (HR 0.78; IC 95% 0.60-1.02; $P=0.067$) ²¹⁵.

Tabagisme

De même que pour l'infarctus du myocarde, le risque d'AVC diminue après l'arrêt du tabac.

Alcool ²¹⁶

La consommation modérée d'alcool (environ 2 verres par jour) a effet protecteur sur le risque d'AVC ([OR] 0.51; 95% [IC], 0.39-0.67). A l'opposé, la consommation d'alcool en grande quantité augmente le risque de survenue d'AVC.

b. Traitement par agents antiplaquettaires

Antithrombotic Trialists Collaboration. (ATT) ¹²⁵

La méta-analyse de l'Antithrombotic Trialists' Collaboration portant sur 287 essais et 200 000 individus résume l'effet d'un traitement antiplaquettaire de 3 ans chez des patients ayant eu un AVC ou un AIT. Il a été montré que l'administration d'un antiplaquettaire réduit significativement de un quart le risque d'événement vasculaire par rapport au placebo (récurrence d'AVC, IDM, décès de cause vasculaire).

De plus, chez les patients avec des antécédents d'AVC ou d'AIT, le traitement antiplaquettaire a prévenu 36 événements vasculaires majeurs pour 1000 patients traités. Ce bénéfice est lié à une diminution importante des AVC non fatals (25 évités

pour 1000 patients traités) avec une diminution (plus modérée) des infarctus du myocarde non fatals (15 décès pour 1 000 patients traités). (Figure 62)

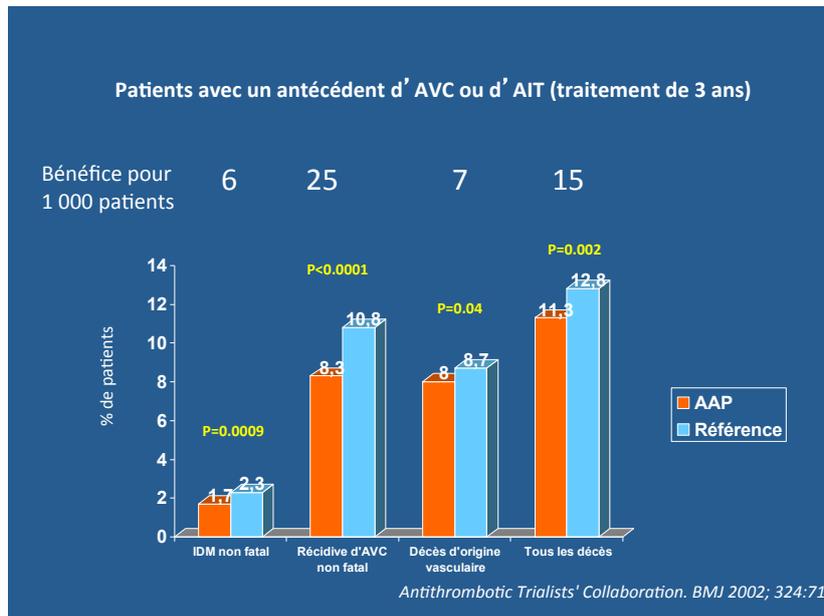


Figure 62 : Effet d'un traitement antiplaquettaire chez des patientst avec un antécédent d'AVC ou d'AIT traités pendant 3 ans. ¹²⁵

Aspirine:

De nombreuses études ont confirmé le bénéfice de l'aspirine en prévention secondaire des AVC ischémiques. Il a été montré que l'aspirine réduit le taux de récives avec des doses allant jusqu'à 1300 mg/jour, bien que des doses supérieures à 150 mg/j augmente le taux d'effets secondaires ²¹⁷⁻²¹⁹.

Clopidogrel:

L'étude CAPRIE avait pour objectif de comparer l'efficacité du clopidogrel (75 mg) à celle de l'acide acétylsalicylique (325 mg) chez 19.185 patients présentant un risque cardiovasculaire élevé ²²⁰.

Chez ces patients, la supériorité du clopidogrel par rapport à l'aspirine a pu être démontré de façon statistiquement significative en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (survenue d'AVC ischémique, infarctus du myocarde ou décès vasculaire). Il y a eu 939 évènements primaires dans le groupe clopidogrel contre 1021 dans le groupe aspirine soit des taux de 5,32% et 5,83% par an ²²¹ (voir figures 63 et 64).

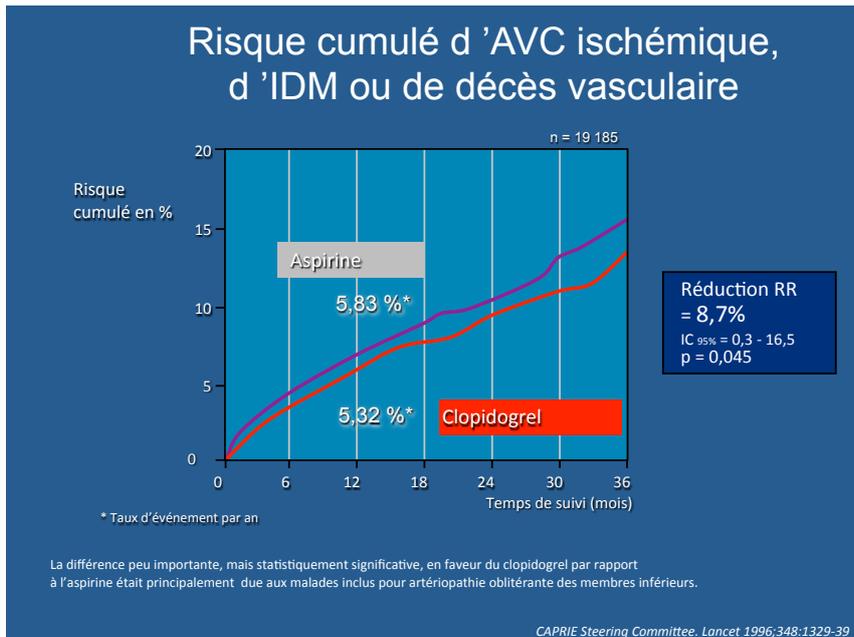


Figure 63: risque cumulé d'AVC ischémique d'IDM ou de décès vasculaire ²²⁰

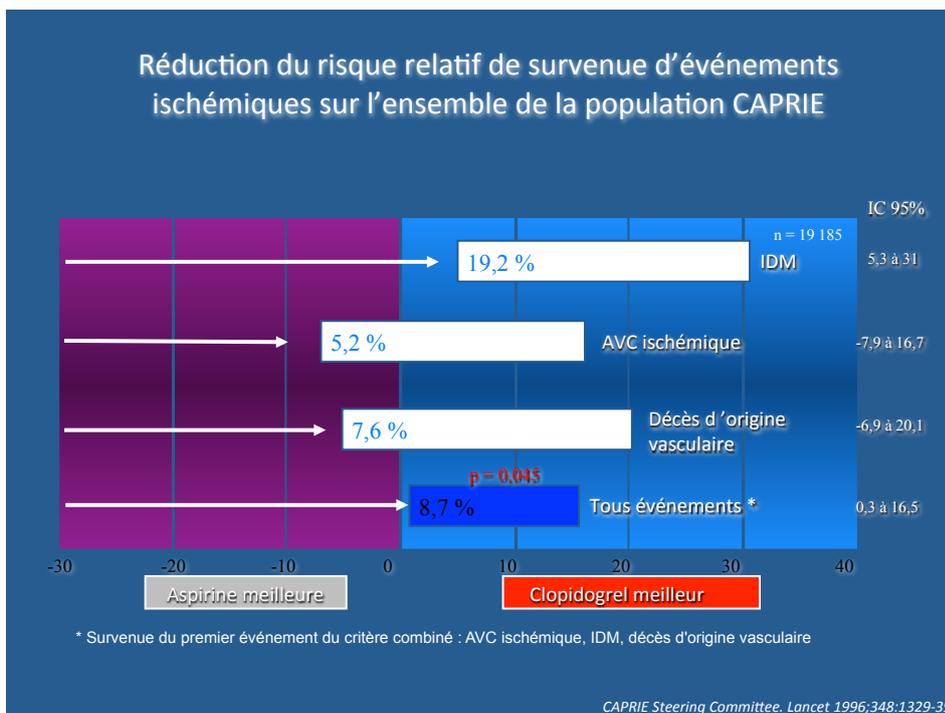


Figure 64: Réduction du risque relatif de survenue d'événements ischémiques sur l'ensemble de la population CAPRIE ²²⁰

La réduction relative du risque est de 8,7% (p=0,043). Ainsi, la réduction relative du risque de 25% apportée par l'aspirine par rapport à l'absence de traitement anti-agrégant plaquettaire s'ajoute la réduction relative de 8,7% avec le clopidogrel. Globalement, la tolérance du clopidogrel est similaire à celle de l'aspirine (voir tableau 17 ci-dessous)

Tableau 17 : Taux d'effets secondaires dans les deux groupes : clopidogrel et aspirine

Effets secondaires	Pourcentage des patients	
	Clopidogrel	Aspirine
Rashes cutanés	6,02	4,61
Diarrhées	4,46	3,36
Indigestion, nausées, vomissements	15,01	17,59
Toutes hémorragies	9,27	9,28
Hémorragies intracérébrales	0,35	0,49
Hémorragies gastro-intestinales	1,99	2,66

Combinaison aspirine+clopidogrel:

Deux études ont eu pour objectif d'évaluer l'intérêt de la bithérapie clopidogrel + aspirine en prévention secondaire chez les patients avec des antécédents d'AVC: MATCH et CHARISMA.

L'objectif principal de **l'étude MATCH**²²² était d'évaluer si l'ajout de l'ASA à 75 mg/j versus placebo, apporte un bénéfice supplémentaire sur la prévention des événements ischémiques (cérébrovasculaires et cardiovasculaires) chez les patients ayant présenté un AIT ou un AVC ischémique récent et à haut risque de récurrence et recevant par ailleurs un traitement conventionnel incluant le clopidogrel.

Les résultats d'efficacité sont les suivants (Figure 65):

- En « intention de traiter » : l'adjonction de l'ASA à PLAVIX comparativement à l'adjonction d'un placebo à PLAVIX, permet d'observer une réduction du risque relatif (RRR) de 6,4%, statistiquement non significative (15,7% ASA vs 16,7% placebo, IC à 95% -4,6, +16,3, p=0,244) sur le critère principal combiné (IDM, AVC ischémique, décès vasculaire, ou ré-hospitalisation pour événement ischémique aigu).
- En « per-protocole », l'adjonction de l'ASA à PLAVIX comparé à l'adjonction d'un placebo à PLAVIX, permet d'observer une réduction du risque relatif (RRR) de 9,5%, statistiquement non significative (13,6% ASA vs 15,3% placebo, IC à 95% -2,0, +19,6, p=0,101) sur le critère principal combiné (IDM, AVC ischémique, décès vasculaire, ou ré-hospitalisation pour événement ischémique aigu).

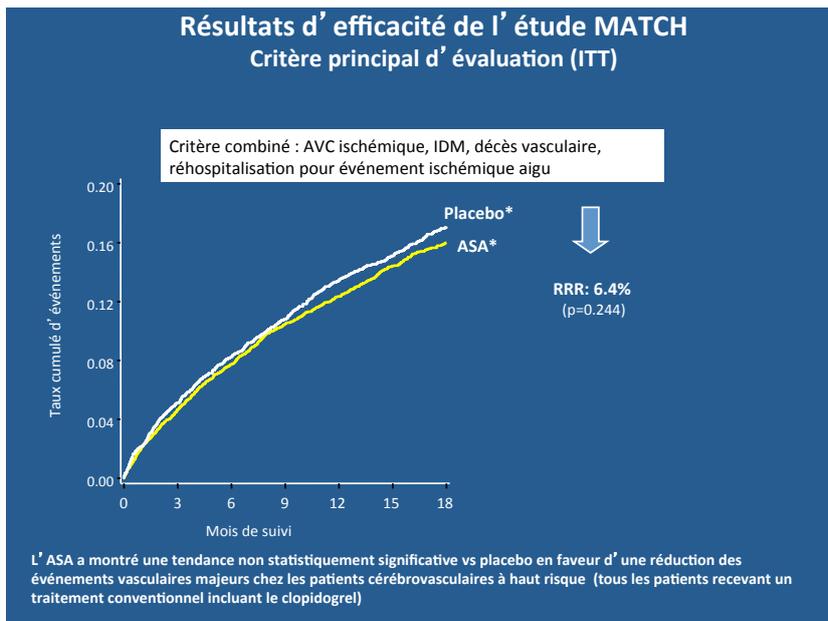


Figure 65: Résultats d'efficacité de l'étude MATCH ²²²

En conclusion, l'adjonction d'aspirine au clopidogrel chez les patients à haut risque hémorragique ayant eu un AVC ischémique ou un AIT récents n'apporte pas de bénéfice supplémentaire en terme d'événements cardiovasculaires par rapport au clopidogrel seul.

L'étude CHARISMA a également démontré que l'association de clopidogrel et d'aspirine n'a pas été plus efficace que l'aspirine seul dans la prévention des accidents cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires chez des patients avec un risque élevé ²²³.

Sur la base d'une analyse en sous-groupe, le clopidogrel en association avec l'aspirine avait un faible effet bénéfique chez les patients avec une affection cardiovasculaire avérée. Ces résultats étaient cependant à peine statistiquement significatifs (6,9% versus 7,9%; p= 0,046) ²²⁴.

De plus, l'incidence d'hémorragies modérées à graves était plus élevée avec l'association que dans le groupe placebo.

Association du dipyridamole et de l'aspirine

L'étude ESPRIT, essai randomisé, contrôlé, avait pour objectif de comparer l'efficacité de l'aspirine (30 à 325 mg/jour) avec ou sans dipyridamole (200 mg deux fois par jour) chez des patients ayant présenté un AVC mineur ou un AIT durant les 6 derniers mois. Les résultats montrent une supériorité de l'association en comparaison à l'aspirine seule sur le critère de jugement principal (Décès d'origine vasculaire, AVC non fatal, IDM non fatal, ou complication hémorragique majeure) (0.82; IC 95% 0.74-0.91).

De plus, il y a eu des interruptions de traitements essentiellement dans le groupe dipyridamole+aspirine (470 vs 184), essentiellement en raison de maux de tête. Cet effet secondaire peut être réduit en majorant la posologie graduellement et par l'administration du dipyridamole seulement une fois par jour au moment du coucher durant les 14 premiers jours ^{226, 227}.

c. Traitement par anticoagulants oraux:

Dans l'étude WARSS (Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study), la warfarine (INR 1,9 en moyenne) a été comparée à l'aspirine (325 mg/jour) chez 2 206 patients avec un AVC ischémique de moins de 30 jours. Après un suivi de deux ans, il n'existait pas de différence sur le critère de jugement principal décès et infarctus cérébral (17,8 % sous warfarine versus 16,0 % sous aspirine). Le taux de saignement majeur était plus important sous warfarine que sous aspirine (2,2 % et 1,5 % par an) mais sans différence statistiquement significative²²⁸.

Dans l'étude WASID portant sur les patients avec sténose intracrânienne symptomatique, il n'a pas été montré non plus de bénéfice des anticoagulants oraux sur un traitement par aspirine²²⁹.

Recommandations de la Haute Autorité de Santé 2006:

- ✓ "Chez les patients avec un infarctus cérébral ou un AIT lié à l'athérosclérose, à une maladie des petites artères (lacunes) ou sans cause identifiée, un traitement anti-agrégant plaquettaire est recommandé (grade A).
- ✓ Trois options de traitement sont envisageables : l'aspirine (de 50 à 300 mg/jour), l'association aspirine (25 mg x 2/jour)-dipyridamole (200 mg LP x 2/jour) et le clopidogrel (75 mg/jour).
- ✓ Chez les patients allergiques à l'aspirine, le clopidogrel est recommandé (grade B).
- ✓ Il n'y a pas d'indication à prescrire une association aspirine-clopidogrel après un premier AIT ou infarctus cérébral (grade A). Il n'existe pas d'indication aux anticoagulants oraux, qui ne sont pas supérieurs à l'aspirine et exposent à un risque hémorragique plus élevé (grade A)."

d. Chirurgie et angioplastie:

En présence d'une sténose carotide, le degré de sténose et le caractère symptomatique ou non vont déterminer la nécessité d'une éventuelle intervention chirurgicale.

L'endartérectomie carotidienne (EAT)

Selon l'encyclopédie Larousse, l'endartérectomie carotidienne "a pour but de restituer un bon débit à l'artère malade, et une vascularisation correcte aux territoires irrigués par celle-ci, ainsi que d'éviter la survenue d'accidents emboliques périphériques (occlusion d'un vaisseau sanguin par un caillot ou par un fragment de plaque d'athérome véhiculés par la circulation)."

"Une endartérectomie est réalisée sous anesthésie générale ou locorégionale après un bilan pré-opératoire complet, comprenant une artériographie destinée à préciser le siège et le type de la lésion artérielle à opérer. L'intervention, longue et délicate, consiste à isoler, par des pinces, la zone artérielle lésée du reste de la circulation, puis à inciser le vaisseau, dont on enlève, après séparation, l'intima malade ainsi que les éventuels caillots. L'incision est ensuite suturée."

"Une endartérectomie carotidienne peut être indiquée chez les patients atteints d'une sténose carotidienne **symptomatique** d'au moins 50%" (Figure 66) : ²³¹

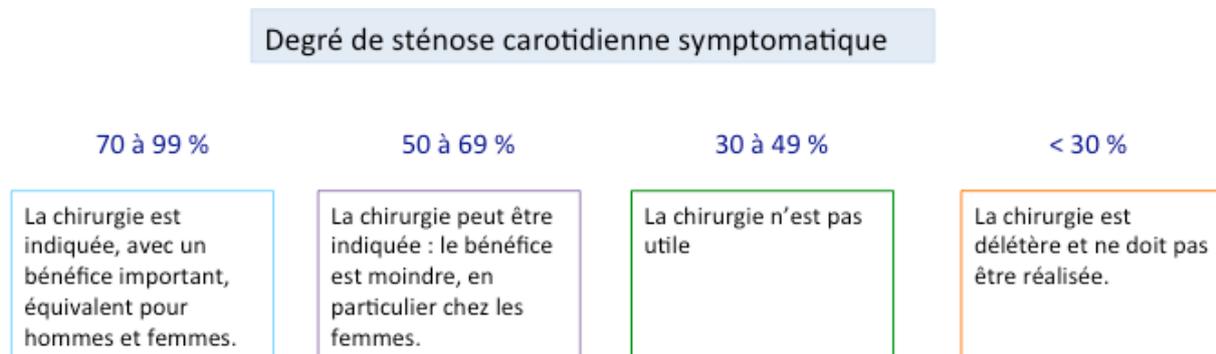


Figure 66 : Degré de sténose carotidienne symptomatique. Extrait de la référence ²³¹

Toutes les sténoses sont mesurées suivant la méthode NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) (sténose distale): ²³²

- Il n'y a pas de bénéfice dans les sténoses inférieures à 50% et il peut même être délétère pour les sténoses inférieures à 30%;
- Pour les sténoses entre 50 et 69%, le bénéfice est faible, en particulier chez les femmes
- Quant aux sténoses $\geq 70\%$, le bénéfice est important. La chirurgie est indiquée aussi bien chez les hommes que chez les femmes. L'EAT réduit le risque de récurrence d'AVC avec répercussion fonctionnelle et de décès (RR 0.52) chez les patients avec une sténose carotidienne sévère (70-99%) ²³³
- Dans les cas de sténose quasi complète, il n'y a pas de bénéfice.

L'EAC doit être réalisée quelques jours seulement après l'accident cérébrovasculaire, idéalement dans les 14 jours.

En cas de sténose carotidienne **asymptomatique** $\geq 60\%$, une EAT peut être envisagée en fonction de différents éléments comme l'espérance de vie, évolution de la sténose, les paramètres hémodynamiques etc... ²³¹

Selon les études, ACAS et ACST, le risque de récurrence d'AVC à 5 ans est réduit de moitié après chirurgie en comparaison au traitement médicamenteux seul ²³¹.

Angioplastie carotidienne:

Comme pour l'angioplastie coronaire, l'angioplastie carotidienne consiste à introduire un ballon de dilatation associé à un stent dans le but de repousser la plaque d'athérome et d'agrandir la lumière artérielle.

Cette technique ne s'applique qu'à certains patients:

- en cas de contre-indication de la chirurgie
- si l'équipe pluridisciplinaire juge l'intervention à risque: risque thérapeutique (patients recevant une bithérapie aspirine et clopidogrel et qui ne peut l'interrompre), clinique (insuffisance cardiaque...) ou hémodynamique.

Selon les dernières recommandations de l'HAS, "l'angioplastie carotidienne avec stent ne peut être proposée qu'en consultation pluridisciplinaire aux patients à haut

risque de récurrence sous traitement médical et en cas de comorbidité majeure contre-indiquant la chirurgie carotidienne ou de sténose haute non accessible à la chirurgie (grade C). D'autres contextes, comme les sténoses post-radiques ou les re-sténoses après endartériectomie carotidienne, peuvent également constituer des indications à une angioplastie carotidienne avec stent (grade C)."²³⁰.

c. Prise en charge de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs:²³⁴

L'AOMI représente l'une des expressions majeures de l'athéromatose responsable d'un rétrécissement, voire occlusion, de la lumière des artères des membres inférieurs et une perte de charge hémodynamique. L'AOMI peut être asymptomatique avec une abolition des pouls périphériques uniquement ou symptomatique : l'ischémie peut être décelée à l'effort ou peut-être permanente²³⁵.

Sur 5 ans, 5 à 10 % des patients asymptomatiques deviennent symptomatiques.

Quant aux patients symptomatiques : la majorité restent cliniquement stables, 25 % auront une accentuation des symptômes, 15 % évolueront vers une ischémie critique, 1 à 2 % nécessiteront une amputation²³⁶.

i. *Diagnostic*:

L'AOMI est souvent associée à une détérioration globale des artères coronaires et cérébrales: Tout artériopathe doit être considéré comme un patient polyvasculaire, ce qui impose un bon diagnostic et la recherche d'autres localisations athéromatoseuses^{234, 235}.

Selon la HAS, un dépistage doit être réalisé chez tous les sujets présentant un risque cardio-vasculaire par :

- une évaluation clinique: palpation, auscultation et interrogatoire.
- une mesure de l'index de pression systolique (IPS): un index de pression systolique (IPS) inférieur à 0,9 révèle une AOMI

o **Évaluation clinique:**

1. L'interrogatoire:

L'interrogatoire a pour objectif de déterminer la symptomatologie et évaluer les facteurs de risque du patient.

- Le médecin recherchera une **claudication intermittente**, le symptôme le plus spécifique de l'AOMI. Toutefois, les signes cliniques peuvent parfois passer inaperçus. En effet, une activité physique insuffisante ou une absence de marche peut masquer les symptômes de claudication. De même, la distance de marche peut varier en fonction des conditions géographiques (terrain accidenté), météorologiques (froid et vent), ou physiologiques (période post-prandiale).
- **Les douleurs au décubitus** seront également évaluées: elles traduisent un déficit de perfusion permanent en rapport avec des lésions vasculaires étendues.
- Et enfin, seront recherchées les facteurs de risque suivant (figure 67)^{235, 237} :



- Le tabagisme étant le facteur de risque le plus fréquent.
- Le diabète quant à lui aggrave le pronostic fonctionnel et vital de l'artériopathie.
- L'hypertension artérielle multiplie par 2 le risque de développer une AOMI ; elle est retrouvée chez près de 50 % des artériopathes.
- L'âge et le sexe: l'AOMI est plus fréquente chez l'homme de plus de 60 ans
- La dyslipidémie est moins fréquente que lors de l'atteinte coronaire.

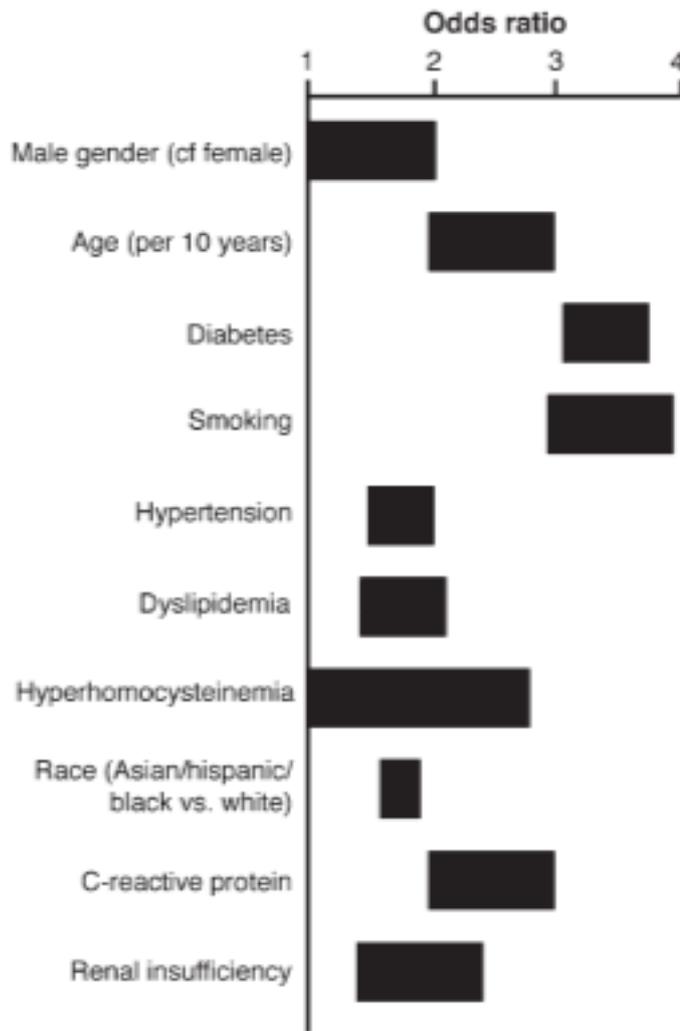


Figure 67 : Odds ratio des facteurs de risque de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.²³⁷

2. Auscultation et palpation:

Les signes cliniques suivant seront recherchés:

A l'auscultation:

L'examen clinique comporte l'auscultation des trajets artériels, à la recherche de souffle. La présence d'un souffle vasculaire est un très fort indicateur de la présence d'une AOMI.

A la palpation:

La recherche d'une diminution ou d'une abolition d'un pouls périphérique dans quatre localisations révèle une AOMI dans la majorité des cas. Les pouls fémoral, poplité, et tibial postérieur sont plus faciles à palper que le pédieux. (Figure 68). "Il peut être absent chez 10 à 15% des sujets normaux." ²³⁸.

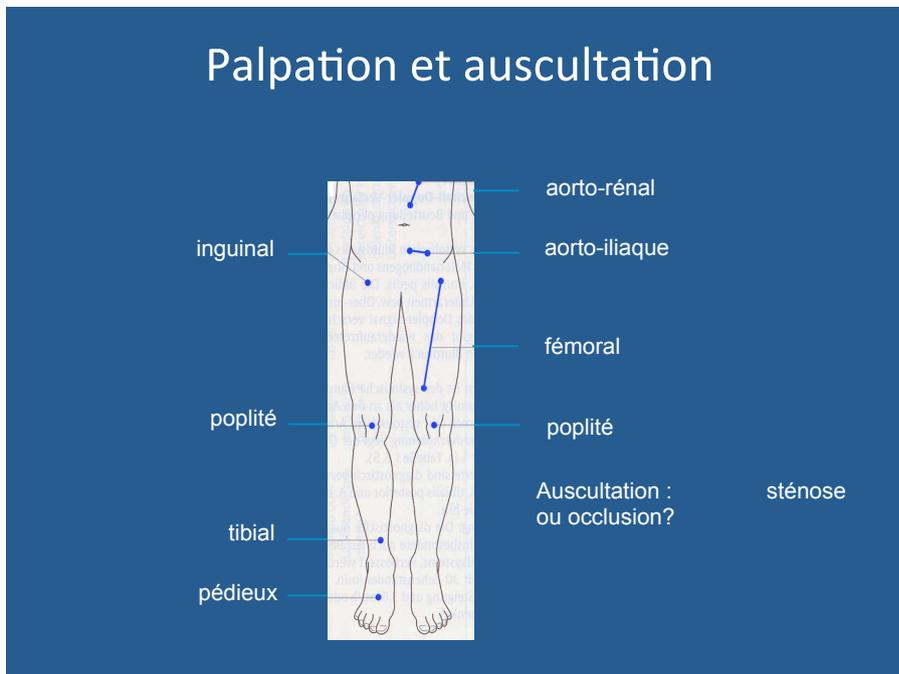


Figure 68 : Différentes localisation de la palpation du pouls périphérique.

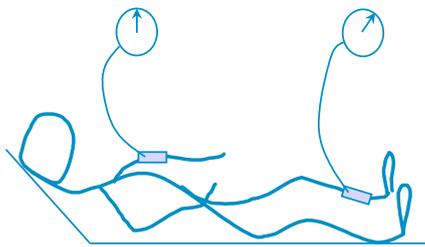
o Mesure de l'index de pression systolique:

Dès que la palpation ou l'auscultation révèlent une anomalie, une mesure de l'IPS à la cheville s'impose. Il est mesuré grâce à un doppler de poche.

L'IPS représente le ratio de la pression artérielle systolique (PAS) à la cheville et de la pression artérielle systolique du bras (PAS cheville/PAS bras). La valeur seuil pathologique pour le diagnostic d'AOMI est 0,90, en dessous de cette valeur le diagnostic est posé.

Pression systolique au bras Pression systolique à la cheville

$$IPS = \frac{P. \text{ syst. cheville}}{P. \text{ syst. bras}}$$



Pour **IPS > 1.3**
Suspicion de médiacalcinose
(diabète, insuffisance rénale
chronique, etc.)

Valeur normale
IPS: > 0.9

McKenna M. et al. ont montré qu'il y avait une forte relation entre l'augmentation du risque de mortalité et la diminution de l'IPS ($p < 0,0001$). Cette mesure de l'IPS, techniquement simple à réaliser, suggère que lorsqu'il est faible, l'IPS est annonceur d'un pronostic peu favorable et devra donc encourager une investigation plus poussée dans les autres troncs artériels²³⁹ (Figure 69).

AOMI : taux de survie à 10 ans stratifié en fonction de l'IPS

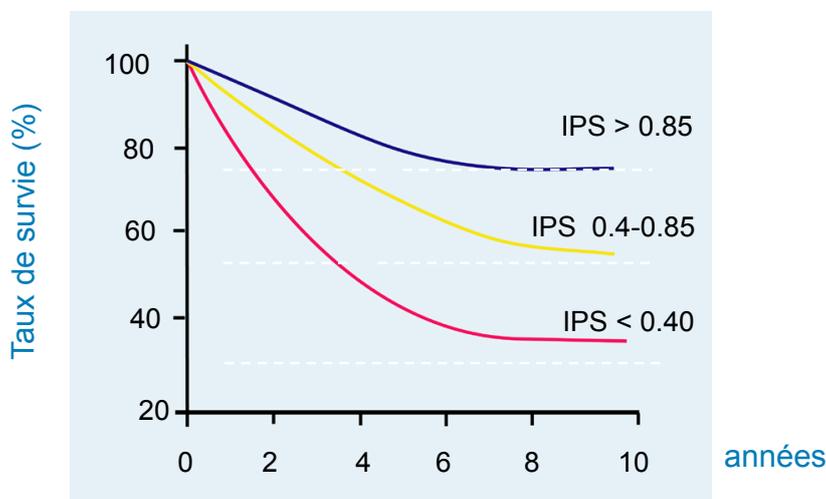


Figure 69 : Taux de survie à 10 ans stratifié en fonction de l'IPS.²³⁹

Cependant, l'étude ATTEST a montré que la mesure de l'IPS était encore peu utilisée: bien que la mesure de l'IPS soit la méthode recommandée pour le dépistage précoce de l'AOMI et l'évaluation de sa sévérité, moins d'un tiers (29,4%) des artériopathes en bénéficiaient. D'autre part, les patients qui n'avaient pas d'atteinte coronaire ou cervico-encéphalique authentifiée ont bénéficié d'un ECG dans 77,9% des cas, d'une épreuve d'effort dans 39,4% des cas et d'un écho-Doppler des troncs supra-aortiques dans 59,6% des cas²⁴⁰. (Figure 70)

ATTEST est une étude épidémiologique qui avait pour but d'étudier la prise en charge de l'AOMI. Cette étude réalisée en France concernait 2434 patients souffrant

d'une AOMI symptomatique isolée ou associée à d'autres localisations athéromotiques ou souffrant d'autres pathologies cardiovasculaires. Parmi les patients inclus, 1 724 patients étaient artériopathes dont 78% étaient au stade de claudication intermittente.

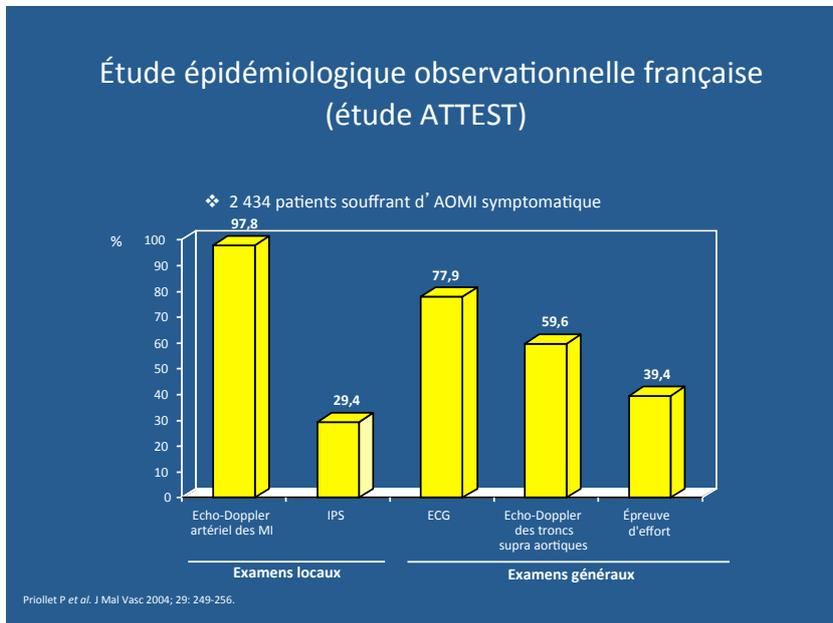


Figure 70 : Résultats de l'étude ATTEST ²⁴⁰

Chez le patient asymptomatique, la seule palpation des pouls ne suffit pas pour confirmer une AOMI asymptomatique. C'est pourquoi il est recommandé de systématiquement mesurer l'IPS chez tous patients avec des facteurs de risque ou lors d'un bilan d'extension de la maladie devant une localisation coronaire ou cérébrovasculaire.

ii. Diagnostiquer l'extension de la maladie athéromotique aux autres territoires ²⁴¹

Comme nous venons de le voir, les patients présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique ont un risque accru de connaître des évènements ischémiques dans d'autres lits vasculaires. L'AOMI est donc un indicateur important du risque accru d'AVC ischémique ou d'infarctus du myocarde ou d'accroissement de la mortalité totale. Selon un rapport de l'HAS, "un artériopathe sur 4 mourra dans les 5 ans d'une complication coronarienne ou cérébrale" ²⁴¹. C'est pourquoi le dépistage d'autres localisations athéromotiques s'impose ²⁴¹.

Les tests et examens suivant pourront être réalisés ²⁴¹:

- un électrocardiogramme est indispensable chez tous les patients atteints d'AOMI, à la recherche de signes d'une coronaropathie sous-jacente
- un bilan plus complet mais aussi plus couteux incluant une épreuve d'effort, scintigraphie myocardique, échographie de stress voire coronarographie doit être envisagé en cas de doute
- En présence d'un souffle cervical, la recherche d'une atteinte cérébrovasculaire par écho-Doppler cervical s'impose

iii. Prise en charge des facteurs de risque et traitement médicamenteux^{234, 241}

La prise en charge repose sur le contrôle des facteurs de risque, la prévention secondaire de l'athérombose (AAP, IEC et statines) et le traitement symptomatique.

Le contrôle des facteurs de risque joue un rôle clé dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Chez les patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, la morbidité et la mortalité peuvent être significativement réduites si ceux-ci s'arrêtent de fumer, ont une activité physique suffisante et réduisent leur consommation de graisses.

En outre, une prophylaxie secondaire efficace à l'aide d'un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire est nécessaire afin d'empêcher les événements ischémiques. Le traitement médicamenteux comprend également la réduction du taux de cholestérol ainsi qu'une stabilisation acceptable du diabète et de la tension artérielle. En contrôlant ces facteurs de risque, il est possible chez ces patients présentant des altérations athérosclérotiques des artères coronaires et cérébrales de réduire le risque d'évènement ischémique.

a. Abaisser la pression artérielle

Il est connu que les IEC améliorent l'évolution des patients ayant une insuffisance ventriculaire gauche avec ou sans insuffisance cardiaque.

Le rationnel de l'étude HOPE était d'évaluer, chez des patients ayant un risque élevé de survenue d'un accident cardiovasculaire, si l'inhibition de l'enzyme de conversion préviendrait également la survenue des événements secondaires à l'ischémie et à l'athérombose²⁴².

Dans l'étude HOPE, 9297 patients à haut risque cardiovasculaire (≥ 55 ans, avec des antécédents de cardiopathie ischémique ou AVC ou AOMI ou diabète associé à un autre facteur de risque cardiovasculaire) ont été randomisés pour recevoir soit du ramipril (2,5 puis 5 puis 10 mg une fois par jour par voie orale) ou un placebo. Le critère principal combiné comprend les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux ou les décès d'origine cardiovasculaire²⁴². (Figure 71).

Il apparaît que dans le groupe ramipril, une amélioration significative du critère composite et de chacun de ses composants a été relevée. Le traitement avec le ramipril pendant 4 ans diminue de 22% le risque de mort cardiovasculaire, IDM ou AVC. Ceci correspond à traiter 1000 patients avec le ramipril pendant 4 ans pour prévenir la survenue de 150 événements environ chez 70 patients²⁴².

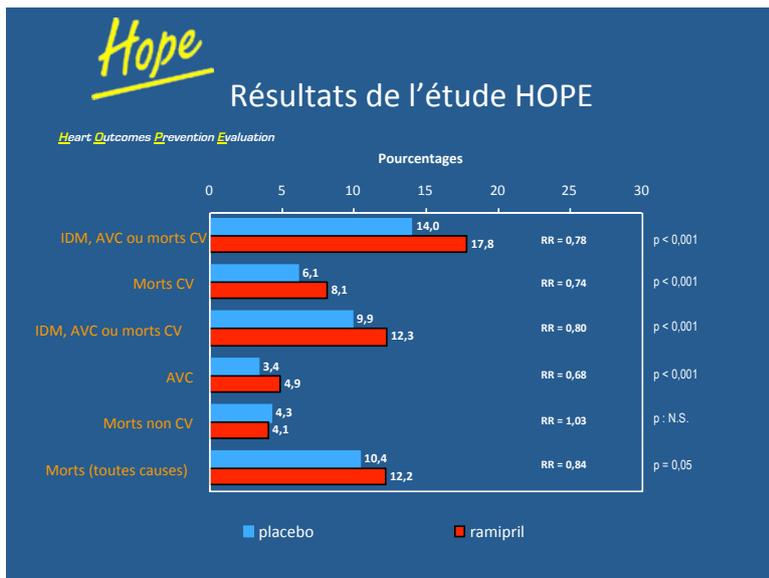


Figure 71: résultats de l'étude HOPE ²⁴²

Suite aux résultats probants de l'étude HOPE, la HAS recommande la prescription d'un IEC chez les patients à haut risque vasculaire, dont les patients souffrant d'une AOMI ²⁴¹. Les valeurs cibles à atteindre chez les patients hypertendus et atteints d'AOMI (comme chez tous les patients hypertendus à haut risque cardio-vasculaire) sont: TA < 140/90 ou 130/80 chez le diabétique.

b. Abaisser le cholestérol:

L'étude HPS (Heart Protection Study), décrite précédemment, a montré une réduction de la mortalité totale de 12% dans le groupe simvastatine, et cela de façon significative (p=0,0003). Cette réduction est plus marquée sur les décès d'origine coronarienne (RRR=17% avec p=0,0005). (Figure 72) ²⁴³.

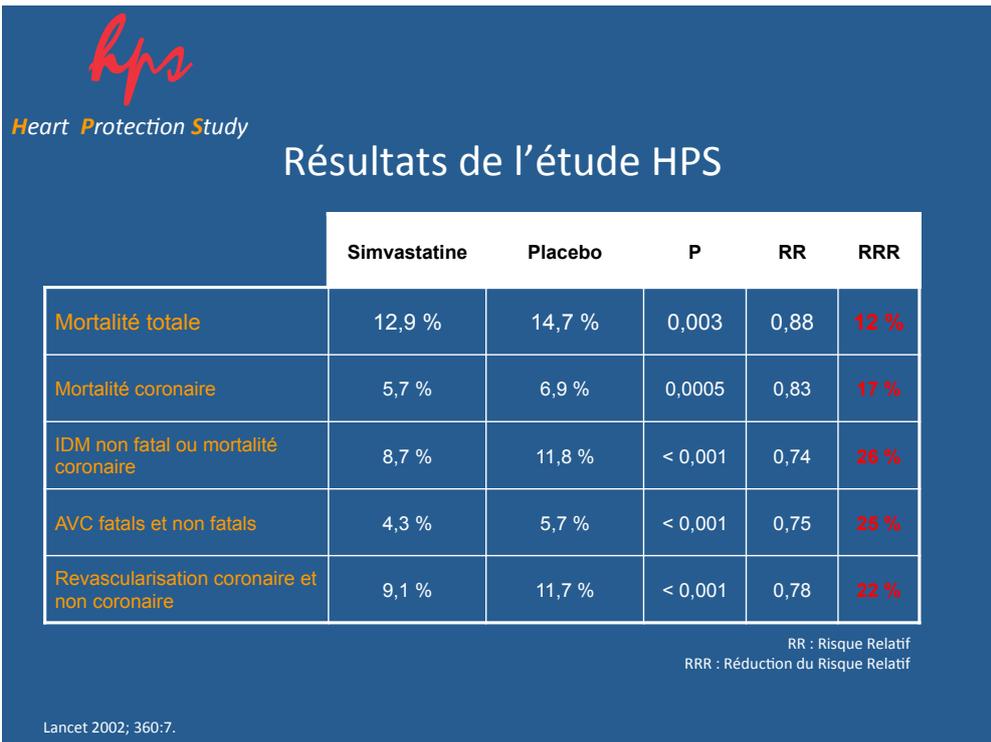


Figure 72: Résultats de l'étude HPS ²⁴³

Suite à ces résultats, la HAS fait une recommandation de grade A en faveur de la prescription d'une statine chez les patients à haut risque vasculaire, dont font partie les patients artéritiques symptomatiques, en considérant que l'effet observé dans l'étude HPS avec la simvastatine est un effet de classe thérapeutique non spécifique de la simvastatine ²⁴¹.

L'objectif thérapeutique d'un patient atteint d'AOMI asymptomatique avec hypercholestérolémie est une valeur cible LDL < 1 g/l (équivalent de la prévention secondaire).

c. Traitement par anti-agrégants plaquettaires:

Aspirine:

L'aspirine n'a jamais démontré son efficacité dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, et de ce fait ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Toutefois, elle est souvent recommandée par les recommandations internationales chez les patients atteints d'AOMI.

Clopidogrel:

L'étude CAPRIE avait pour but de comparer le bénéfice du clopidogrel par rapport à l'aspirine sur la réduction du risque de survenue d'un AVC ischémique, d'un IDM ou d'une mort vasculaire chez des patients ayant présenté récemment un AVC ischémique, un IDM ou souffrant d'une AOMI ²⁴⁴. Les patients étaient suivis au minimum 1 an et au maximum 3 ans. Comme déjà décrit précédemment, le traitement par clopidogrel s'est montré plus efficace que l'aspirine avec une réduction significative de la survenue du critère principal composite (réduction du

risque absolu de 0,86% et réduction du risque relatif de 8,7 %, $p = 0,045$). (Figure 73). Les courbes de survie des événements ont continué de diverger pendant la période de suivi de 3 ans.

Dans une analyse en sous-groupe, le bénéfice était particulièrement important **dans le sous-groupe AOMI où on observait une réduction du risque relatif de survenue du critère principal de - 20,8%** avec clopidogrel versus aspirine.

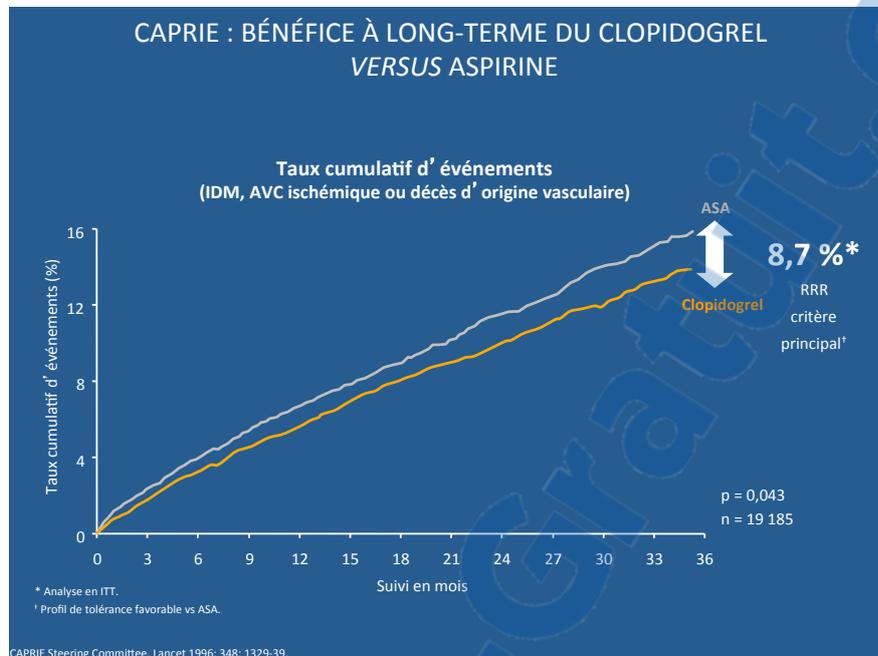


Figure 73 : Résultats de l'étude CAPRIE ²⁴⁴

Une autre étude appelée CHARISMA avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du clopidogrel 75 mg/j *versus* placebo dans la prévention d'un événement ischémique (AVC, infarctus du myocarde, décès de cause cardiovasculaire) chez des patients âgés de 45 ans ou plus présentant un risque élevé d'événement ischémique et traités au long cours avec de l'acide acétylsalicylique à faible dose ²⁴⁵.

Les résultats publiés en 2006, décevants, n'ont montré aucun bénéfice de la bithérapie sur la prévention des accidents vasculaires graves.

Une analyse post hoc chez les patients artériopathes n'a pas montré un bénéfice significatif de l'association clopidogrel et aspirine par rapport à l'aspirine seule.

d. Traiter le diabète:

Le diabète de type 2 représente le principal facteur de risque pour une AOMI, avec le tabac. Selon un rapport de l'HAS, "le diabète multiplie le risque d'AOMI par 4 chez l'homme et par 6 chez la femme, et par 6 chez la femme, et il décuple au moins le risque d'une amputation, dans les 2 sexes." ²⁴¹.

Selon le groupe de travail TASC II (2007), à chaque augmentation de 1% de l'hémoglobine A1c, le risque d'AOMI augmente de 26% ^{237, 246}. Et l'étude UKPDS a montré en 1998 que "l'amélioration du contrôle glycémique diminue les complications micro-vasculaires de 25 %." ²⁴⁷.

e. Modification du mode de vie:

Recommandations de l'HAS sur la modification du mode vie de l'artériopathe:

"L'adaptation au mode de vie comporte l'arrêt du tabagisme, la lutte contre la sédentarité avec la pratique d'un exercice physique quotidien d'au moins 30 minutes par jour concerne tous les patients (elle doit être adaptée à l'âge et l'état général du patient, dans certains cas un ECG d'effort est préalablement nécessaire) et le contrôle du poids." ²⁴¹.

La relation entre le tabac et l'AOMI a été déjà établie en 1911 lorsque Erb a constaté que la claudication intermittente était plus fréquente chez les fumeurs que chez les non-fumeurs ²³⁷.

Dans une étude plus récente (Edinburgh Artery Study, 1991), il a été montré que le risque relatif de claudication intermittente était de 3,7 chez les fumeurs contre 3,0 chez les non-fumeurs ²⁴⁸. C'est pourquoi, il est largement recommandé d'arrêter le tabac : l'utilisation de produits de substitution à base de nicotine permet d'augmenter le pourcentage de sevrage réussi.

La marche doit être recommandé à toute personne atteinte d'AOMI, et ce, de manière régulière. La marche permet d'améliorer l'irrigation des muscles et le développement d'une "circulation collatérale".

f. Traitement symptomatique:

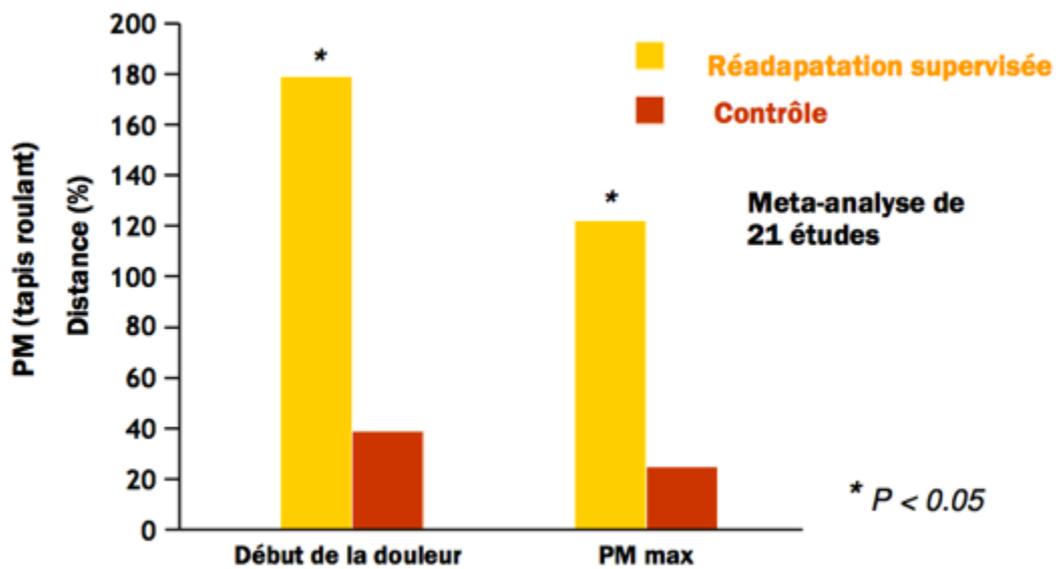
L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs a un effet important sur la qualité de vie des patients qui en sont atteints.

Près de la moitié (45,4 %) des patients atteints d'AOMI déclaraient que celle-ci avait eu des conséquences sur leur activité professionnelle : "28,9 % avaient connu une modification de leur activité, 26,7 % une suspension partielle de leur activité et 44,4 % une suspension totale de leur activité." ²⁴⁹. Un traitement par vasodilatateur (Pentoxifyline, Naftidrofuryl, Cilostazol...) s'impose afin d'améliorer la distance de marche maximale et la distance de marche sans douleur.

g. Programme de réadaptation ²⁴¹:

Face à chaque patient souffrant de claudication intermittente, un programme de réadaptation est proposé. L'objectif étant d'améliorer la qualité de vie, d'augmenter le périmètre de marche maximal et d'améliorer le pronostic au niveau du membre par le développement de réseaux artériels.

Une méta-analyse regroupant 21 études avait pour objectif d'identifier les programmes de réadaptation les plus efficaces dans l'amélioration de la douleur liée à l'AOMI ²⁵⁰. Tous les programmes avaient un effet bénéfique sur la réduction de la douleur et par conséquent sur l'amélioration fonctionnelle de la claudication et de la qualité de vie : le suivi d'un programme de réadaptation a permis d'augmenter le périmètre de marche (PM) jusqu'au début de la douleur de 179%, de 125.9±57.3 m à 351.2±188.7 m (P<.001) et le périmètre de marche maximal (PM max) de 122% (de 325.8±148.1 m à 723.3±591.5 m (P<.001)). (Figure 74)



Gardner AW, Poehlman ET. *JAMA*. 1995;274:975-980.

Figure 74 : Amélioration fonctionnelle de la claudication et de la qualité de vie ²⁵⁰

Avant de mettre en place ce programme en centre ou en ambulatoire, il faudra évaluer la capacité coronaire du patient à l'effort au cas par cas.

CONCLUSION

L'athéromatose est un concept global et original, relativement nouveau, qui regroupe les deux processus physiopathologiques de la maladie athéromateuse : l'athérosclérose et la thrombose. Cette diffusion de la maladie athéromatose implique une prise en charge thérapeutique globale poussant ainsi les praticiens :

- à rechercher d'autres localisations face à la découverte d'une localisation athéromatose
- à prendre en charge globalement un patient ayant été victime d'une des manifestations de l'athéromatose ¹.

Aujourd'hui, on peut considérer que cette maladie est très bien prise en charge grâce aux gros efforts en terme de prévention ainsi qu'aux innovations thérapeutiques des dernières décennies. Mais est-ce pour autant une raison de réduire les efforts et de diminuer la recherche thérapeutique ?

- De nombreuses études épidémiologiques, notamment américaines, laisseraient penser que la mortalité cardiovasculaire, qui était jusque là en baisse continue, pourrait augmenter de nouveau dans les années à venir. Les raisons de cet inversement de tendance s'explique essentiellement par nos habitudes alimentaires et notre hygiène de vie : l'épidémie de surpoids et d'obésité qui frappe de plus en plus le monde ; le tabac, dont la consommation pourrait s'accroître de nouveau ; le diabète en constante augmentation est un facteur de risque cardiovasculaire important ³.
- Concernant l'innovation thérapeutique, il apparaît de plus en plus difficile de découvrir une molécule plus efficace que les traitements déjà existants, sans qu'il y ait de compromis sur la tolérance. Un exemple très récent, de quelques jours seulement, concerne la décision du laboratoire Sanofi d'arrêter le développement d'otamixaban un inhibiteur injectable du facteur Xa. Dans l'étude de phase III TAO, l'otamixaban n'a pas montré de supériorité en termes de bénéfices-risques sur l'association héparine non fractionnée +/- eptifibatide (un inhibiteur du récepteur GP IIb/IIIa), dans le traitement du syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST ²⁵¹.

Les progrès en matière de prévention et de traitement sont essentiels, bien qu'ils ne suffiront pas à eux seuls d'enrayer la maladie. C'est pourquoi il est important de continuer les investissements dans les domaines de la prévention et de la recherche afin de modifier de façon durable les comportements alimentaires et stimuler l'activité physique ³.

Bibliographie :

1. Amarenco P et al. In Athérombose : Tome I. Paris : Ed John Libbey, 2001; Introduction. p.IX-X.
2. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH). Numéro thématique - Surveillance épidémiologique des causes de décès en France. 18 septembre 2007 / n°35-36. p.305-16
3. Steg G. Baisse de la mortalité cardiovasculaire au cours des vingt dernières années. Consensus Cardio N° 48. 2009. p.20-22
4. Ross R. and Fuster V. The pathogenesis of atherosclerosis. Chapter 25 in : Atherosclerosis and coronary artery disease. Volume 1. ESH Valentin Fuster, Russel Ross, Eric J Topol. Lippicott-Raven Publishers. Philadelphia 1996; p441-460
5. Ross R. NEJM 1999;340:115-126, Rosenfeld ME. Z Kardiol 2000;89(S7):2-6 et Bauters C in Athérombose : tome 1. Paris : Ed John Libbey. Eurotext 2001.pp 17-20
6. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (caprie). Lancet 1996;348:1329-1339.
7. American Heart Association. 2000 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Tex. : American Heart Association 1999; p.10-14.
8. Cambou JP et al. Épidémiologie de l'infarctus du myocarde en France. Arch Mal Coeur Vaiss, 1998 ; 91(9) : 1103-10
9. The World Health Report, 2008, WHO Geneva: The global burden of disease: 2004 update
10. ANAES. Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global. Septembre 2004. 103 p.
11. Tendera M. How much does Europe invest in the treatment of cardiovascular diseases? European Heart Journal, 2006, 27, p. 1521-1522.
12. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (caprie). Lancet 1996;348:1329-1339.
13. HAS. Guide - Affection longue durée. Maladie coronarienne. Mars 2007. 29 p.
14. Etude EOLE - département de pharmacologie de l'université de Bordeaux. Etude Observationnelle de suivi Long terme du post-infarctus du myocarde. (en ligne). <http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/Eole/>. Consulté le 7 avril 2013.
15. Ferrières J. In Athérombose : Tome I. Paris : Ed John Libbey, 2001; Epidémiologie de l'athérombose. p.55-71.
16. HAS. Recommandations de bonne pratique. Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse). Mai 2009. 21p.
17. Viitanen M et al. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction and epilepsy during long-term follow-up after Stroke. Eur Neurol 1988; 28 : 227-231
18. Dennis et al. Long term survival after first-ever stroke : the Oxfordshire community stroke project. Stroke 1993; 24; 796-800
19. Le Touzey JP et al. Cardiologie 2000. Livre blanc sur la prise en charge des maladies cardiovasculaires en France 1996. Chapitre 1 p.13-31

20. PatientsWorld. Artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI). (en ligne). <http://www.entrepaticients.net/fr/sante/fiches-sante/arterite-obliterante-des-membres-inferieurs-aomi>. Consulté le 12 avril 2013.
21. White CJ and Gray WA. Endovascular Therapies for Peripheral Arterial Disease : An Evidence-Based Review. *Circulation*, 2007;116:2203-2215
22. Newman AB et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 1993 Sep; 88(3): 873-45
23. Bauters C. In Athéromatose : Tome I. Paris : Ed John Libbey, 2001; Physiopathologie de l'athéromatose. p.1-24.
24. Paul JL, Baudin B. Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces. *Revue francophone des laboratoires*. Elsevier. Volume 2009, issue 409. Février 2009, p41–50
25. Stary HC. Changes in components and structure of atherosclerosis lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. *Basic Res Cardiol* 1994 ; 89 (suppl; I) : 17-32.
26. Centre hospitalo-universitaire de Besançon. Athérome : anatomie pathologique, épidémiologie et facteurs de risque, prévention. (en ligne). <http://www.besancon-cardio.org/cours/09-atherosclerose.php#02>. Consulté le 15 avril 2013.
27. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Cell* 145, April 29, 2011. p.341-355
28. Jérôme LÉONI. Physiopathologie de l'athérosclérose - Mécanismes et prévention de l'athéromatose. 13 février 2001. Thèse de diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université de Franche-Comté - UFR de Pharmacie - Besançon - France. N° 25 - 01 - 02. 123 p.
29. Université de Nantes, Collège des Enseignants : Médecine Vasculaire et Chirurgie Vasculaire. Item 128 : Athérogenèse, athérome : épidémiologie et traitement. (en ligne). http://umvf.univ-nantes.fr/medecine-vasculaire/enseignement/vasculaire_128/site/html/1.html. Consulté le 13 avril 2013.
30. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor. *Circulation*. 2004;109:II-2-II-10
31. A. Broisat, L. Riou, D. Fagret, C. Ghezzi. Physiopathologie de la plaque d'athérome vulnérable. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique - 2005 - vol.29 - n°4*.
32. E. Van Belle, C. Bauters. Histoire naturelle de la rupture de plaque. *Réalités Cardiologiques N° 213 – Cahier 1*. Janvier 2006. 4p.
33. Rioufol G et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome : a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation*, 2002 ; 106 : 804-8
34. Sibernagl S., Despopoulos A. Atlas de poche de physiologie. Ed Médecine-Flammarion 1992. p.74-77
35. Ferguson JJ. The Physiology of Normal Platelet Function. In: Ferguson JJ, Chronos N, Harrington RA (Eds). *Antiplatelet Therapy in Clinical Practice*. London: Martin Dunitz; 2000: pp.15–35.
36. Association pour le Développement de l'Hématologie et de la Transfusion. L'hémostase, (en ligne). http://promo2004.2007.free.fr/APP/7_HEMOSTASE.htm. Consulté le 13 avril 2013.
37. Jobin F. L'hémostase. Chapitre 1, l'hémostase normale. Paris : Editions Maloine, 1995. p. 3-66.

38. Schved JF. Faculté de Médecine Montpellier - Nîmes. Physiologie de l'hémostase. Janvier 2007. (en ligne). http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/HEMATO/H3_Hemostase-v2.pdf. 6 p. Consulté le 14 avril 2013.
39. Drouet L. Atherothrombosis as a Systemic Disease. *Cerebrovasc Dis*, 2002; 13(suppl 1): p1–6.
40. Collège National des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires. Enseignement de Cardiologie 2ème cycle. (en ligne). <http://umvf.univ-nantes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/poly-cardiologie-et-maladies-vasculaires.pdf>. Consulté le 13 avril 2013.
41. Amouyel P. In *Athérombose : Tome I*. Paris : Ed John Libbey, 2001; Facteurs de risque de l'athérombose. p.29-50.
42. HAS. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle - Argumentaire. Juillet 2005. 117 p.
43. EUROSASPIRE Study Group. EUROASPIRE: a European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease, principal results. *Eur Heart J* 1997;18:1569-82
44. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease : a systemic review. *JAMA* 2003;290:86-87.
45. Rimm EB et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523–8.
46. Rimm EB. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? *BMJ* 1996;312:731-6
47. Haffner SM, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
48. Bartnik M. et al. Newly detected abnormal glucose tolerance : an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:1990-7.
49. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART study investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries. *Lancet* 2004;364:937-52.
50. Hermans C. Theheart.org. Prévention secondaire et primaire par l'aspirine chez l'hypertendu. (en ligne). <http://www.theheart.org/fr/article/1036623/print.do>. Consulté le 29 avril 2013.
51. Ridker PM. Clinical application of C-Reactive Protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.
52. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et coll. Risk factors for ischemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet* 2010;23-112.
53. Theheart.org. Cinq facteurs de risque modifiables en cause dans 80 % des AVC. (en ligne). <http://www.theheart.org/fr/article/1109177.do>. Consulté le 2 mai 2013.
54. ACCES (Actualisation Continue des Connaissances des Enseignants en Sciences). Les Accidents vasculaires cérébraux et tumeurs : facteurs de risque. (en ligne). <http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/neurosciences/maladies-et-traitements/accidents-vasculaires-cerebraux-et-tumeurs/comprendre/les-accidents-vasculaires-cerebraux-avc/facteurs-de-risque/>. Consulté le 2 mai 2013

55. HAS. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation) - Recommandation. Avril 2006. 20p.
56. Inserm (dir.). Artériopathie des membres inférieurs: Dépistage et risque cardiovasculaire. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 1994, 123p
57. ANAES. Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global. Juin 2004. 102 p.
58. Conroy RM et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
59. Montalescot G. In Athéromatose : Tome II. Paris : Ed John Libbey, 2001; Localisation coronaire de l'athéromatose. p.1-46.
60. HAS. Guide - affection de longue durée. Maladie coronarienne. Mars 2007. 29p.
61. Hanon O. et al. Consensus d'experts de la société française de gériatrie et gérontologie (SFGG) et de la société française de cardiologie (SFC) sur la prise en charge de la maladie coronaire chez le sujet âgé. Août 2008. 47p.
62. Thygesen K, Alpert JS, White HD on behalf of the joint ESC/ACCF/AHA/WHF taskforce for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-38.
63. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007 Jul;28(13):1598-660.
64. Lopshire JC, and Zipes DP. Sudden Cardiac Death : Better Understanding of Risks, Mechanisms, and Treatment. *Circulation*. 2006;114:1134-1136.
65. Bayés de Luna A, Guindo J. Sudden death in ischemic heart disease. *Rev Port Cardiol*. 1990 May;9(5):473-9.
66. Empana JP. Facteurs de risque de mort subite de l'adulte en population générale. *mt cardio* 2008 ; 4 (2) : 153-62
67. Mas JL. In Athéromatose : Tome II. Paris : Ed John Libbey, 2001; Localisation cérébro-vasculaire de l'athéromatose. p.49-75.
68. Mas JL, Arquizan C. Mécanismes et causes des accidents ischémiques cérébraux. *Médecine thérapeutique* 1998;4(6): 455-62.
69. INSERM. Infarctus cérébraux et accidents vasculaires cérébraux. (en ligne). <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/infarctus-avc>. Consulté le 13 mai 2013.
70. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge diagnostique et traitement immédiat de l'accident ischémique transitoire de l'adulte - Argumentaire. Mai 2004. 75 p.
71. Cacoub P, Veyssier C. Tome II. Paris : Ed John Libbey, 2001; Localisation de l'athéromatose aux membres inférieurs. p.79-101.
72. Faculté de médecine de Toulouse. Prescription et surveillance des antithrombotiques. (en ligne). <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module12/corpus/175/175%20Traitement%20antithrombotique.pdf>. Consulté le 13 mars 2013.
73. Fontana P, Bounameaux H. Nouveaux antithrombotiques : état des lieux en 2009. *Rev Med Suisse* 2009;5:303-307
74. Monographie Kardégic 160 mg

75. Thierry Brassac. Aspirine de la tête aux pieds. (en ligne). <http://thierry.brassac.free.fr/TEST/PDF/Textes/aspirine.pdf>. Consulté le 14 mai 2013.
76. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie de Jussieu. Pharmacologie cardiovasculaire. (en ligne). <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.9.html>. Consulté le 13 mai 2013.
77. Jarvis B, Simposon. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs*. 2000 Aug;60(2):347-77.
78. Monographie Plavix 75mg
79. Savary D. et al. Urgences 2011 - Intérêt et limites des nouveaux antiplaquettaires. Chap18. p163-73.
80. Ferreira J.L., Angiolillo D.J. Clopidogrel response variability. Current status and future directions. *Thromb Haemost* 2009 ; 102 (1) : 7-14
81. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (caprie). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
82. Schafer Al. Antiplatelet therapy. *Am J Med* 1996; 101: 199–209.
83. Monographie Efiend 10 mg
84. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, Wallentin L, Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent: a review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile [archive], *Cardiovasc Drug Rev*, 2007;25:357–374
85. Monographie Reopro®
86. JP Collet et al. Rôle des plaquettes et place des anti-agrégants plaquettaires. *Médecine thérapeutique Cardiologie*. 2003;1(1):35-42.
87. Monographie Agrastat®
88. Monographie Integrilin®
89. Monographie Brilique®
90. Wikipédia. Ticagrelor. (en ligne). <http://fr.wikipedia.org/wiki/Ticagrelor>. Consulté le 15 avril 2013
91. EMA. Résumé des caractéristiques Brilique. (en ligne). http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf. Consulté le 15 avril 2013.
92. Bhatt D. L. Ticagrelor in ACS—what does PLATO teach us? *Nat. Rev. Cardiol*. 2009;6(12):737-8.
93. ANSM. Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance. Juillet 2012. 34p.
94. Bounameaux H. Les nouveaux anticoagulants : le futur a déjà commencé. *Revue Médicale Suisse*. 2002. N°624.
95. Centre hospitalo-universitaire de Besançon. Anti-coagulants : principes et règles d'utilisation des anti-vitamines K (AVK). (en ligne). <http://www.besancon-cardio.org/cours/55-anticoagulants-avk.php>. Consulté le 15 avril 2013.
96. Pharmacomédicale.org. Hémostase : Antagonistes de la vitamine K. Mécanismes d'action des différentes molécules. (en ligne). http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_1416.html. Consulté le 15 avril 2013.
97. Monographie Coumadine® 5mg
98. Gamelin L., Harry P. Rodenticides. *EMC - Toxicologie - Pathologie*. 2005;2(3):89-97.

99. P. R. Benusiglio J. Desmeules P. de Moerloose P. Dayer. Anticoagulation orale et pharmacogénétique : perspectives pour la pratique clinique. *Revue Médicale Suisse*. 2007. N°124.
100. Monographie Pradaxa®
101. Fontana P, Bounameaux H. Nouveaux antithrombotiques : état des lieux en 2009. *Rev Med Suisse* 2009;5:303-307
102. Kher A., Samama MM. Les inhibiteurs spécifiques du facteur Xa. *La lettre du pharmacologue*. 1998;12(6):222-26.
103. Monographie Eliquis®
104. Monographie Xarelto®
105. Centre hospitalo-universitaire de Besancon. Anti-coagulants : principes et règles d'utilisation des Héparines. (en ligne). <http://www.besancon-cardio.org/cours/56-anticoagulants-heparines.php>. Consulté le 14 mars 2013.
106. Turpie A et al. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *N Eng J* 2001;344:619-25.
107. Société française d'anesthésie et de réanimation. Thrombopénie induite par l'héparine - Groupe d'experts. (en ligne). http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2011/20110907-224054-402/src/htm_fullText/fr/2002_conference_d_experts_thrombopenie_induite_par_l_heparine_texte_court.pdf. Consulté le 16 mars 2013.
108. Monographie Lovenox®
109. GEHT le site francophone de l'hémostase. Les thrombolytiques. (en ligne). http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles/Documents-GEHT/Thrombolytiques/Les-Thrombolytiques_75_.html. Consulté le 16 mars 2013.
110. Pharmacorama, Connaissance des médicaments. Fibrinolyse. (en ligne). <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Coagulationa6.php>. Consulté le 16 mars 2013.
111. Vidal. Monographie Streptokinase®. (en ligne). <http://www.vidal.fr/substances/3360/streptokinase/>. Consulté le 16 mars 2013.
112. Gulba DC, Bode C, Runge MS et al . Thrombolytic agents - an updated overview *Fibrinol. Proteol* 1998; 12 (suppl 2): 39-58.
113. Vidal. Monographie Urokinase®. (en ligne). <http://www.vidal.fr/substances/15265/urokinase/>. Consulté le 16 mars 2013.
114. Vidal. Monographie Altéplase. (en ligne). <http://www.vidal.fr/substances/5959/alteplase/>. Consulté le 16 mars 2013.
115. Ho Ping Kong W. et al. Nouvelles tendances dans le traitement thrombolytique. *Cardiologie - Conférences scientifiques*. 1998;Vol III;n°1;6p.
116. Centre hospitalo-universitaire de Besancon. Thrombolytiques. (en ligne). <http://www.besancon-cardio.org/cours/61-thrombolytiques.php#00>. Consulté le 14 mars 2013.
117. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease : a systemic review. *JAMA* 2003;290:86-87
118. ANAES. Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global. Septembre 2004. 103 p.
119. Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie (CUEN). Les diurétiques. (en ligne). http://www.cuen.fr/umvf/IMG/pdf/chapitre_diuretiques.pdf. Consulté le 20 mars 2013.
120. Monographie du Inderal®

121. Wikipedia. Les antihypertenseurs. (en ligne).
<http://fr.wikipedia.org/wiki/Antihypertenseur>. Consulté le 20 mars 2013.
122. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ et als. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials [archive], *J Am Coll Cardiol*, 2005;45:185-197.
123. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie de Jussieu. Pharmacologie cardiovasculaire. (en ligne).
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.9.html>. Consulté le 20 mars 2013.
124. Hermans C. Theheart.org. Prévention secondaire et primaire par l'aspirine chez l'hypertendu. (en ligne). <http://www.theheart.org/fr/article/1036623/print.do>. Consulté le 22 mars 2013.
125. Antithrombotic Trialists Collaboration (ATT). Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease : collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009 ; 373 : 1849-60.
126. The CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
127. Pfeffer MA et Jarcho JA. : The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA. *N Engl J Med* 2006;354:1744-6.
128. HAS. Recommandations de bonne pratique - bon usage des agents antiplaquettaires. Argumentaire. 2012. 120 p.
129. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Prévention des accidents cardio-vasculaires: y a-t-il un avantage à associer un autre anti-agrégant à l'acide acétylsalicylique ?. (en ligne). <http://www.cbip.be/Folia/2006/F33F08B.cfm>. Consulté le 3 avril 2013.
130. Delahaye F. et al. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge de l'infarctus du myocarde après la phase aiguë. *Arch des Mal du coeur et des vaisseaux*. 2001.94(7);697-738.
131. HAS. Bassand JP et al. Les syndromes coronaires aigus (SCA). 2007. 11p.
132. Conférences. Prise en charge en urgence du syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST. (en ligne).
<http://www.slideshare.net/ladyabryda/prise-en-charge-aux-urgences-du-syndrome-coronarien-aigu-san>. Consulté le 15 mars 2013.
133. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation : The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2011)32, 2999–3054.
134. White HD. Evolution of the definition of myocardial infarction : what are the implications of a new universal definition? *Heart* 2008;94:679–84.
135. Hall A S, Barth J H. Universal definition of myocardial infarction. *Heart*. 2009;95:247–249.
136. J. NADAL, D. VIGNON, CHPG Monaco. Syndromes coronariens aigus ST+. (en ligne). http://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/pec_sca_st_.pdf. Consulté le 20 mars 2013.
137. Société française d'anesthésie et de réanimation. F. Adnet, J.-L. Ducassé. Prise en charge du syndrome coronarien ST+ : résultats de la conférence de consensus. (en ligne).

- http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/mu07/html/mu07_02/urg07_02.htm.
Consulté le 20 mars 2013.
138. SAMU de France, Société francophone de médecine d'urgence, Société française de cardiologie. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. Conférence de consensus. Novembre 2006. 50 p.
139. HAS. Indications et contre-indications de la thrombolyse. (en ligne).
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/scasamu_m4.pdf.
Consulté le 22 mars 2013.
140. La Fondation des maladies du cœur et de l'AVC. Intervention coronarienne percutanée (ICP et angioplastie et pose de tuteur). (en ligne).
http://www.fmcoeur.com/site/c.ntJXJ8MMIqE/b.3832109/k.A57D/Maladies_du_coeur__Intervention_coronarienne_percutan233e_ICP_et_angioplastie_et_pose_de_tuteur.htm. Consulté le 22 mars 2013.
141. Medtronic. Qu'est-ce qu'une angioplastie par ballonnet et un stent ? (en ligne).
<http://www.medtronic.fr/votre-sante/maladie-arteres-coronaires/therapie/angioplastie-stent/definition/index.htm>. Consulté le 23 mars 2013.
142. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D., et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:35-43.
143. Hoffmann R et al. Patterns and Mechanisms of In-Stent Restenosis. *Circulation* 1996;94:1247-1254.
144. Steg Ph. G, James S K, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2012). 33, 2569–2619.
145. Mehta SR, Yusuf S, the CURE Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000;21:2033-2041
146. The CURE study investigators. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
147. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, 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;358:527–533.
148. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010 Oct 9;376(9748):1233-43.
149. Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010. 31, 2501–2555.
150. Wiviott, Braunwald, McCabe, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary symptoms - the TRITON-TIMI 38 study. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.

151. Steg G., James S., Harrington R.A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010 ; 23 ; 122 (21) : 2131-41.
152. ANSM. Bon usage des agents antiplaquettaires - Argumentaire. Juin 2012. 119p.
153. Savary D. et al. Urgences 2011 - Intérêt et limites des nouveaux antiplaquettaires. Chap18. p163-73.
154. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-42.
155. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, CLASSIC Investigators Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS) *Circulation*. 2000;102:624-629.
156. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-2420.
157. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*. 2005;294:1224-1232.
158. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009 Jan 22;360(4):354-62.
159. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010;121:512-518.
160. Jernberg T., Payne C.D., Winters K.J. et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006. 27, 1166-1173
161. Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K. et al. Response to ticagrelor in clopidogrel non-responders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010 ; 121 (10) : 1188-99.
162. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009 Jan 22;360(4):363-75.
163. Wiviott S.D., Trenk D., Frelinger A.L. et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention. The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation* 2007 ; 116 (25) : 2923-2932.
164. Schafer J.A., Kjesbo N.K., Gleason P.P. Critical review of prasugrel for formulary decision markers. *J Manag Care Pharm* 2009 ; 15 (4) : 335-43.
165. Storey R.F., Husted S., Harrington R.A. et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 50 (19) :1852-6.

166. Cannon C.P., Husted S., Harrington R.A. et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 6;50 (19) : 1844-51.
167. HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. AVIS Brilique 90 mg. Octobre 2011. 19p.
168. Juliard J.-M. Prise en charge pharmacologique (anti-agrégants, anticoagulants) du syndrome coronarien aigu. *Réanimation* (2010):19, 95—102
169. The Assessment of the Safety and Efficacy of a new Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605—13.
170. The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combined reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905—14.
171. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, et al. Enoxaparine as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction. Results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 trial. *Circulation* 2002;105:1642—9.
172. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al., The FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205—17
173. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction. A meta-analysis of randomised trials. *JAMA* 2005;293:1759—65.
174. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, Marino P. Benefits from small molecules administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1668—73.
175. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction. A meta-analysis. *JAMA* 2004;292:362—6.
176. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189—98.
177. Kastrati A., Mehilli J., Neumann F.J. et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pre-treatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006 ; 5 ; 295 (13) :1531-8
178. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355:2203-2216.
179. Telford AM, Wilson C. et al. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet*. 1981 Jun 6;1(8232):1225-8.
180. Théroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG. et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988 Oct 27;319(17):1105-11.

181. The RISC group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990;336(8719):827-30.
182. M Cohen; P C Adams; G Parry. et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. *Circulation*. 1994; 89: 81-88
183. Zeymer U., et al. Clinical Benefit of Enoxaparin in Patients with High-Risk Acute Coronary Syndromes without ST Elevations in Clinical Practice. *Am J Cardiol* (2006) 98;19-22
184. Klein W, Buchwald A, Hillis WS, et al. Fragmin in unstable angina pectoris or in non-Q-wave acute myocardial infarction (the FRIC study). Fragmin in unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;80:30E-34E.
185. The FRAXIS. Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999;20:1553-62
186. Mark D.B, Cowper P.A, Berkowitz S.D; Economic assessment of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients. results from the ESSENCE randomized trial. *Circulation*. 97 1998:1702-1707.
187. PGTM , Programme de gestion thérapeutique des médicaments. Évaluation sommaire - Utilisation du Fondaparinux (ARIXTRA) lors de syndromes coronariens aigu. (en ligne). http://www.pgtm.qc.ca/documentation/FSW/FondaparinuxSCA_20080207.pdf. Consulté le 18 mars 2013.
188. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes I, Yusuf S, Mehta SR, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine* 2006;354(14):1464-76
189. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295(13):1519-30.
190. Mas JL. In Athérombose : Tome II. Paris : Ed John Libbey, 2001; Localisation cérébro-vasculaire de l'athérombose. p.49-75.
191. HAS. Recommandations de bonnes pratiques, Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse). Argumentaire. Mai 2009. 174p.
192. Agence Régionale de l'Hospitalisation d'Ile de France. Accidents vasculaires cérébraux. Rapport du groupe de travail AVC. Octobre 2002. 240p.
193. Comité Exécutif de « l'European Stroke Organization » (ESO) et Comité de Rédaction de l'ESO. Recommandations 2008 pour la Prise en Charge des Infarctus Cérébraux et des Accidents Ischémiques Transitoires. 133p.
194. Bejot Y., Osseby G.V., Yeguiayan J.M. et al. Société Française de médecine d'urgence. Intérêt des unités neuro-vasculaires dans la prise en charge des patients atteints d'un accident vasculaire cérébral : une avancée thérapeutique majeure. Chapitre 12. (en ligne). http://www.sfm.org/urgences2008/donnees/pdf/012_giroud.pdf. Consulté le 27 mars 2013.

195. KCE. Les unités neurovasculaires : efficacité, indicateurs de qualité, et organisation - Synthèse 2012. (en ligne). https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/181B_unites_neurovasculaires_synthese.pdf. Consulté le 27 mars 2013.
196. Le site santé du ministère des Affaires sociales et de la Santé. La prise en charge des AVC : localisation des unités neuro vasculaire (UNV). (En ligne). <http://www.sante.gouv.fr/la-prise-en-charge-des-avc-localisation-des-unites-neuro-vasculaire-unv.html>. Consulté le 27 mars 2013.
197. Stroke Unit Trialist's Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software 2002.
198. Woimant F., Hommel M. et al. Recommandations pour la création d'Unités Neuro-Vasculaires. Société Française Neurovasculaire. Rev Neurol (Paris) 2001 ; 157 : 11, 1447-1456
199. Theheart.org. La thrombolyse à la phase aiguë de l'AVC encore sous-usitée. (en ligne). <http://www.theheart.org/fr/article/1386611.do>. Consulté le 2 avril 2013.
200. Grond M, Stenzel C, et coll.. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. Stroke 1998;29(8):1544-9.
201. Collins DR, O'Neill D, McCormack PME. Potential for treatment with thrombolysis in an Irish stroke unit. Ir Med J 1999;92(1):236-8.
202. Fiorelli M, Falcou A, et coll. The rome emergency departments network for acute stroke: pilot study on incidence, referral pathways, and eligibility for thrombolytic therapy in Rome urban area [abstract]. Taj J Neuro Sci 1999;20:S137.
203. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. New Engl J Med 1995;333:1581-1587
204. Woimant F, Simon-Prel R. Evaluation de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux dans les Unités neurovasculaires d'Île de France. Rev Epidémiol Santé Publique 2008;56(Suppl 1):15
205. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333(24):1581-7.
206. Hacke W, Kaste M, et coll. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 2008;359(13):1317-29.
207. Wahlgren N, Ahmed N, et coll. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. Lancet 2008;372(9646):1303-9.
208. International-Stroke-Trial-Collaborative-Group: The international stroke trial (ist): A randomised trial if aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997;349:1569-1581.
209. CAST-Collaborative-Group: Cast:Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997;349:1641-1649.
210. Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2008 Oct 8;(4):CD000024.
211. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P: Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: A systematic review. Stroke 2003;34:2741-2748.

212. PROGRESS collaborative group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
213. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549-559
214. Heart Protection Study Collaborative Group: heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
215. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: Results from proactive (prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events 04). *Stroke* 2007;38:865-873
216. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA*. 1999 Jan 6;281(1):53-60.
217. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-1266.
218. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C: The united kingdom transient ischaemic attack (uk-tia) aspirin trial: Final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-1054.
219. Campbell C, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl S: Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-2024.
220. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (caprie). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
221. Delahaye F., de Gevigney G. Quels sont les patients susceptibles d'être traités par le clopidogrel? *La lettre du cardiologue*. 1998;303;23-25.
222. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM. 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 Jul 24-30;364(9431):331-7.
223. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events.. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17
224. Centre Belge d'Information Thérapeutique. Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux. Juin 2010. (en ligne). http://www.cbip.be/pdf/tft/TF_AVC.pdf. consulté le 15 avril 2013.
225. Halkes P, van Gijn J, Kappelle L. et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (esprit): Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673
226. Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH: Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:258-262.
227. Diener H, Davidai G: Dipyridamole and headache. *Future Neurology* 2007;2:279-283.
228. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM. et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001 Nov 15; 345(20):1444-51.
229. Chimowitz M., Michael Ch.B., Lynn J. et al. Comparison of Warfarin and Aspirin. *N Engl J Med* 2005;352:1305-16.

230. HAS. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. Recommandations Mai 2008. 16p.
231. HAS. Bon usage des technologies de santé. Sténoses carotidiennes : place de la chirurgie et de l'angioplastie. 2p.
232. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 1991;325:445-453.
233. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: Interim results from the mrc european carotid surgery trial. *Lancet* 1996;347:1591-1593.
234. Cacoub P., Veyssier C.. In Athérombose : Tome II. Paris : Ed John Libbey, 2001; Localisation de l'athérombose aux membres inférieurs. p.79-101.
235. Collège National de Chirurgie et de Médecine Vasculaire. N°131 : Artériopathie oblitérante de l'aorte et des membres inférieurs. (en ligne). http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/atherosclerose/131A_AOMI.pdf. Consulté le 28 mars 2013.
236. Gallois P. et al. Artériopathie des membres inférieurs : fréquente mais méconnue. *Médecine*. 2006;Volume 2, Numéro 6, 267-72.
237. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J. et al. A. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery* 2007;Volume 45, Number 1, Supplement S. p. S5A-S67A.
238. Mounier-Vehier C et al. Diagnostic et évaluation non invasive d'un patient ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. *Rev Prat*. 2005;55:1173-87.
239. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis*. 1991;87:119-28
240. Priollet P., Mourad J.J., Cacoub P. et al. Peripheral arterial disease: what management practices for general practitioners? *J Mal Vasc* 2004 ; 29 : 249-256
241. HAS. Recommandations pour la pratique clinique - Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Avril 2006. 106 p.
242. Yusuf S. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000 Jan 20;342(3):145-53.
243. Heart Protection Study Collaborative Group: heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
244. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348 (9038): 1329-1339.
245. The CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17
246. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141(6):421-31.
247. UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with

- type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
248. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, et al. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991;20(2):384-92
249. Rolland N, Lebrun T, Comte S et al.: Conséquences de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (artériopathie oblitérante des membres inférieursMI) sur l'activité professionnelle des patients et sur les aides extérieures. *J Mal Vasc* 1999; 24: 208–239.
250. Gardner AW. et al. Exercise Rehabilitation Programs for the Treatment of Claudication Pain A Meta-analysis. *JAMA*. 1995;274:975-980
251. Communiqué de presse Sanofi. Sanofi met à jour des résultats d'études de phase 3 sur deux molécules en développement. (en ligne). http://www.sanofi.com/Images/33127_20130603_rdupdate_fr.pdf. Consulté le 4 juin 2013.

Nesma Berrada

Titre

L'athérombose : la maladie et les avancées thérapeutiques des vingt dernières années

Résumé

L'athérombose est une pathologie ubiquitaire, diffuse pouvant toucher divers territoires à la fois. Les plus fréquemment concernés sont le myocarde, le cerveau et les membres inférieurs. Sa prise en charge nécessite une approche globale prenant en compte non seulement le territoire cliniquement concerné mais l'ensemble de l'arbre artériel touché. L'amélioration de la prévention, du contrôle des facteurs de risque et l'innovation thérapeutique des deux dernières décennies a considérablement fait baisser la mortalité cardiovasculaire. Afin d'éviter une inversion de la tendance, il est important de poursuivre et d'intensifier les investissements dans les domaines de la prévention et de la recherche. Toutefois, des exemples récents nous montrent qu'il est de plus en plus difficile de découvrir une molécule supérieure aux traitements déjà existants, sans qu'il y ait de compromis sur la tolérance.

Mots clés : *Athérombose, facteurs de risque, antiplaquettaires, anticoagulant, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, prévention primaire, prévention secondaire.*

Title

Atherothrombosis : the disease and therapeutical progresses of the last 20 years.

Abstract

Atherothrombosis is a global, systemic, extensive vascular disease that could affect more than one vascular bed at the same time. The most commons are the coronary, cerebral and peripheral circulation. Atherothrombotic patient need a global approach, which take into account not only the pathologic vascular bed but all other vascular beds. The improvement in terms of prevention and risk factors' control, and the therapeutic innovation of the last 20 years helped substantially in decreasing cardiovascular mortality. In order to avoid an inversion of the tendency, it is important to continue and to intensify investments in prevention and research. However, some recent examples demonstrate that it is more and more difficult to discover new molecules superior to existing treatment without compromise on tolerability.

Keywords : *Atherothrombosis, risk factors, antiplatelet agent, anticoagulant, myocardial infarction, stroke, peripheral artery disease, primary prevention, secondary prevention.*