



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

UNIVERSITE DE LORRAINE 2015

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 1^{er} avril 2015, sur un sujet dédié à :

PLACE ACTUELLE DES ANTI-AGREGANTS PLAQUETTAIRES ET DES AVK DANS L'ARTERITE DES MEMBRES INFÉRIEURS A PARTIR D'UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Laura REIMERINGER**

née le 20 juin 1990

Membres du Jury

Président : Stéphane GIBAUD

Pharmacien MCU-PH

Juges : Christophe GRANDCLERE
Gabriel TROCKLE
Corinne DOHM

Chirurgien vasculaire
Maître de conférences
Pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

Responsable de la Cellule de Formation Continue

et individuelle

***Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage***

Béatrice FAIVRE

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROVICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE
CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86	<i>Droit en Santé</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIQU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAires



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDERES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse, Monsieur Christophe Grandclere,

Pour m'avoir proposé un sujet aussi passionnant que celui-ci,
Merci pour votre grande disponibilité, votre aide et vos conseils
Merci pour tout le temps consacré à mon travail,
J'espère qu'il vous sera utile dans la suite de votre pratique professionnelle

Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus grande reconnaissance

A mon co-directeur, Monsieur Gabriel Trocklé,

Pour avoir accepté de diriger mon travail,
Merci pour votre aide et votre disponibilité,
Merci également pour la qualité de vos enseignements

A mon président de jury, Monsieur Stéphane Gibaud,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury,
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et mes sincères remerciements

A Madame Corinne Dohm,

Pour avoir accepté de juger mon travail,
Merci pour tous vos conseils, toujours avisés.

A mes parents,

Pour leur amour, leurs encouragements et leur soutien,
Pour avoir toujours voulu le meilleur pour moi,
Merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi,
J'espère qu'aujourd'hui vous êtes fiers de moi

A mon frère, Vincent,

Pour tous nos moments d'enfance partagés ensemble,
Pour les disputes, pour les rigolades.
Je te souhaite le meilleur dans ta vie professionnelle et personnelle

A mes grands-parents, Papi Joseph, Mamie Rose, Mamie Jacqueline,

Pour votre amour, votre soutien, et vos encouragements,
Pour avoir toujours cru en moi,
Pour tous ces moments inoubliables passés ensemble

A mon grand-père Albert,

Pour être parti trop tôt pour m'avoir vu grandir,
De là-haut, j'espère que tu es fier de ta petite fille

A Christian,

Pour ton amour et ton soutien inconditionnels,
Pour avoir supporté mon stress dans les périodes d'examen,
Merci pour tous tes petits plats concoctés avec passion et amour,
A tout ce que la vie nous réserve de merveilleux.

A toute ma famille, A mes amis,
Pour leur présence et leurs encouragements

A toute l'équipe de la pharmacie Serrier,
Pour avoir guidé mes premiers pas de comptoir,
Et pour travailler à mes côtés encore chaque jour
Un grand merci particulier à Monsieur Serrier,
Pour m'avoir fait confiance et m'avoir permis de débuter dans le monde
du travail.

A toute l'équipe de la pharmacie de l'Amphithéâtre,
Pour m'avoir accueillie parmi vous,
Merci pour tout ce que vous m'avez transmis,
Je n'oublierai jamais ces quelques mois passés avec vous.

**A tous les patients du service de Chirurgie Vasculaire de
l'hôpital Robert Schuman de Metz,**
Pour avoir été ma source d'inspiration,
Je vous dédie mon travail,
En espérant qu'il vous sera bénéfique.

TABLE DES MATIERES

Table des figures	
Table des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction.....	1
1 Généralités	2
1.1 Définition	2
1.2 Epidémiologie	2
1.3 Physiopathologie	1
1.3.1 Structure de l'artère normale.....	1
1.3.2 Mécanisme de la maladie athéromateuse	2
1.3.3 Evolution de la plaque d'athérome.....	3
1.4 Facteurs de risque.....	3
1.4.1 Sexe.....	4
1.4.2 Age	4
1.4.3 Tabac.....	4
1.4.4 Diabète	4
1.4.5 Dyslipidémie.....	5
1.4.6 Hypertension artérielle	5
1.4.7 Hérédité familiale	5
1.5 Manifestations cliniques et classifications utiles	5
1.6 Examens complémentaires de confirmation	6
1.6.1 Mesure de l'Index de Pression Systolique	6
1.6.2 L' Echo-doppler artériel.....	7
1.6.3 L'angio-IRM.....	7
1.6.4 Angio-scanner.....	8
1.6.5 L'artériographie	8
1.6.6 Mesure transcutanée de la pression partielle d'oxygène (TcPO ₂)	9
1.7 Evolution de la maladie	9
1.8 Traitement	10
1.8.1 Traitement médical	11

1.8.2	Mesures chirurgicales : les revascularisations	18
1.9	Risque thrombogène du patient artéritique.....	28
1.9.1	Thrombogénicité liée à la plaque d'athérome	28
1.9.2	Thrombogénicité liée aux facteurs de risque cardiovasculaire	29
1.9.3	Thrombogénicité liée aux gestes chirurgicaux	31
1.10	Notre problématique.....	34
2	Revue de la littérature	35
2.1	Prévention du risque cardio-vasculaire chez le patient artéritique.....	35
2.1.1	Place de l'aspirine.....	35
2.1.2	Evaluation du clopidogrel.....	36
2.1.3	Place d'une double anti-agrégation plaquettaire	37
2.1.4	Place des AVK	37
2.2	Prévention de l'occlusion des pontages	37
2.2.1	Place de l'aspirine.....	37
2.2.2	Place du clopidogrel.....	38
2.2.3	Place d'une double antiagrégation plaquettaire	38
2.2.4	Place des AVK	38
2.3	Dilatations.....	40
2.3.1	Données basées sur les études réalisées au niveau coronarien	40
2.3.2	Rôle d'une association anti-plaquettaire	41
2.3.3	Durée du traitement anti-thrombotique	42
2.4	Gestion péri-opératoire des antithrombotiques en chirurgie vasculaire	42
3	Discussion	44
3.1	Influence du terrain	44
3.1.1	Age	44
3.1.2	Diabète	45
3.1.3	Insuffisance rénale.....	46
3.1.4	Insuffisance cardiaque	47
3.1.5	Tabagisme	47
3.2	Influence de la longueur du pontage	48
3.3	Influence du greffon.....	48
3.4	Influence du lit d'aval	48
3.5	Problème de la résistance aux anti-plaquettaires et place des tests de réactivité plaquettaire	48

3.6	Influence des autres traitements du patient.....	49
4	Recommandations.....	51
4.1	Pontages prothétiques.....	51
4.2	Pontages veineux.....	54
4.3	Dilatations.....	56
4.4	Endartérectomies.....	58
4.5	Gestes combinés.....	58
4.5.1	Dilatation + Pontage.....	58
4.5.2	Endartérectomie + pontage.....	59
4.5.3	Endartérectomie + dilatation	60
	Conclusion.....	61
	BIBLIOGRAPHIE.....	62

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la paroi artérielle (Léoni, www.123bio.net)	1
Figure 2 : Répartition des odds ratio des facteurs de risque des malades ayant une AOMI selon TASC II (Norgren et al, 2007)	3
Figure 3 : Evolution de la prévalence de claudication intermittente en fonction de l'âge (Norgren et al, 2007)	4
Figure 4 : Evolution de la claudication intermittente à cinq ans. D'après TASC II modifié. (Bacourt et al, 2010).....	10
Figure 5 : Evolution de l'ischémie critique à 1 an. D'après TASC II modifié (Bacourt, 2010)	10
Figure 6 : Endartériectomie de l'artère fémorale commune et de l'artère fémorale superficielle puis fermeture par un patch prothétique. (Chafké et al, 2010).....	24
Figure 7 : Pontage axillo-fémoral (Zarins et al, 2007).....	25
Figure 8 : Stratégie thérapeutique anti-thrombotique suite à la réalisation d'un pontage prothétique périphérique	53
Figure 9 : Stratégie thérapeutique antithrombotique suite à la réalisation d'un pontage veineux périphérique	55
Figure 10 : Stratégie thérapeutique antithrombotique après une procédure endovasculaire périphérique.....	57
Figure 11 : Stratégie thérapeutique antithrombotique après un geste combiné par dilatation et pontage	59

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification de l'AOMI selon Leriche et Fontaine	5
Tableau II : Classification de l'AOMI selon Rutherford.....	6
Tableau III : Interprétation clinique de la mesure de l'IPS.....	7
Tableau IV : Avantages et inconvénients des techniques d'imagerie vasculaire par reconstruction : angioscannographie hélicoïdale (ASH) et angiographie par résonnance magnétique (ARM) (El Hall et al, 2006)	8
Tableau V : Sels de clopidogrel disponibles	17
Tableau VI: Stratification morphologique des lésions aorto-iliaques d'après TASCII (Norgren et al, 2007)	20
Tableau VII : Stratification morphologique des lésions fémoro-poplitées d'après TASC II (Norgren et al, 2007)	21

LISTE DES ABREVIATIONS

β-TG : Bêta-thromboglobuline
ACC : American College of Cardiology
ACCP : American College of Chest Physicians
ADP : Adénosine diphosphate
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AHA : American Heart Association
AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMP-c : Adénosine MonoPhosphate cyclique
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOMI : Artériopathie Oblitrante des Membres Inférieurs
ARM : Angiographie par Résonance Magnétique
ASH : AngioScannographie Hélicoïdale
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVK : Antivitamine K
BOA : Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin Study
CAPRIE : Clopidogrel versus Aspirin in patients at risk of ischaemic events
CASPAR : Clopidogrel and AcetylSalicylic acid in bypass surgery for Peripheral ARterial Disease
CHARISMA : Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management, and Avoidance
CI : Claudication Intermittente
CLASSICS : Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study
Cox-1 : CycloOxygénase 1
CREDO : Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation
CRP : Protéine C Réactive
CV : CardioVasculaire
CYP-450 : Cytochrome P450
EPO : Erythropoïétine
FDR : Facteur de risque
GP : Glycoprotéine
GRAVITAS : Gauging Responsiveness with a VerifyNow Assay Impact on Thrombosis and Safety
HAS : Haute Autorité de Santé
HOPE : Heart Outcomes Prevention Study
HTA : Hypertension artérielle
ICAM-1 : Intercellular adhesion molecule 1
IDM : Infarctus du myocarde
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IL : Interleukine

INR : International Normalized Ratio

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IPS : Index de Pression Systolique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

LDL : LowDensity Lipoprotein

MIRROR : Management of peripheral aRterial interventions with mono Or dual antiplatelet theRapy

NO : Monoxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAI : Plasminogen Activator Inhibitor

PAR-1 : Protease-activated receptor-1

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

PET : PolyEthylene Téréphthalate

POPADAD : Prevention of progression of arterial disease and diabetes

PTFE : PolyTetraFluoroEthylène

TASC : TransAtlantic InterSociety Consensus

TcPO₂ : Pression partielle d'oxygène

TxA₂ : Thromboxane A2

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule-1

INTRODUCTION

L'artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI) constitue un véritable problème de santé publique. C'est une maladie fréquente et coûteuse, en augmentation régulière et responsable d'une morbidité et mortalité importante. Elle toucherait 15% des patients de plus de 65 ans. (HAS,2006) De plus, il y aurait une forte proportion de patients asymptomatiques non dépistés. (Roul, 2010) Les patients artéritiques présentent à la fois un risque local (dont la menace principale est l'amputation) et un risque cardio-vasculaire important. En effet, les patients artéritiques auraient un risque 3 à 5 fois plus important de décès d'origine cardio-vasculaire que des patients témoins du même âge. (Criqui et al, 1992) (Hiatt, 2001)

Les antiagrégants plaquettaires constituent l'un des piliers du traitement médicamenteux de ces patients. Néanmoins, il n'existe pas de consensus concernant le choix et la durée des traitements antithrombotiques chez le patient artéritique. Alors que l'utilisation des antiagrégants plaquettaires a été largement étudiée chez le patient coronarien et fait l'objet de nombreuses publications, il n'y a pas de recommandations précises chez le patient artéritique. Mais, les recommandations concernant le patient coronarien peuvent-elles être appliquées au patient artéritique ?

Aussi, des études révèlent que les schémas de prescription en termes d'antiagrégants plaquettaires, notamment après une intervention chirurgicale, sont très variables et dépendent des habitudes et de l'expérience du praticien. (Allemang et al, 2013)

Le but de mon travail est de trouver la meilleure stratégie antithrombotique adaptée à chaque situation par une revue des différentes études disponibles dans la littérature, afin d'améliorer le pronostic de ces patients à haut risque. La définition d'une stratégie médicamenteuse antithrombotique permettra ainsi d'homogénéiser les habitudes de prescription des praticiens. Une juste prescription sera également source d'économies pour le système de santé et évitera les complications iatrogènes de traitements médicamenteux pas forcément justifiés.

Dans une première partie, sera faite une présentation de l'artérite des membres inférieurs, afin de mieux en percevoir les enjeux et les difficultés. Il sera expliqué son origine, sa physiopathologie, ses symptômes, son diagnostic et les différents traitements disponibles.

Dans un second temps, il sera détaillé de façon exhaustive les différentes études disponibles dans la littérature traitant de l'utilisation des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants oraux dans l'artérite des membres inférieurs.

La troisième partie sera consacrée à une discussion afin de déterminer si les pathologies associées, habitudes de vie ou les autres traitements du patient doivent influencer la prescription.

Enfin, dans une quatrième partie, il sera proposé des recommandations en fonction de chaque situation.

1 GENERALITES

1.1 Définition

L'artérite des membres inférieurs a été définie par la HAS en 2006 comme un « rétrécissement du calibre des artères à destination des membres inférieurs, qui entraîne une perte de charge héodynamique, avec ou sans traduction clinique » (HAS, 2006)

C'est l'une des manifestations potentielles de l'athérosclérose.

1.2 Epidémiologie

En France, dans une enquête auprès de médecins généralistes réalisée en 2000, la prévalence de l'artériopathie des membres inférieurs (dépistée par un IPS < 0,9) était évaluée à 11%. Cette étude rassemblait près de 9000 patients, d'âge supérieur à 40 ans. Aussi parmi ces patients, 66% sont asymptomatiques. (Boccalon et al, 2000)
Si la prévalence de l'artériopathie des membres inférieurs est élevée, celle-ci est alors souvent asymptomatique. Le dépistage est donc important.

Ces résultats sont conformes avec ceux retrouvés dans d'autres études.

Une étude réalisée par l'Assurance Maladie montre une augmentation annuelle moyenne de 2,2% du nombre de personnes artéritiques entre 1994 et 2002. Une étude similaire montre une augmentation de 5,4% du nombre de personnes artéritiques entre 2005 et 2006. Cela est notamment dû au vieillissement de la population et à l'intensification du dépistage. Aussi, les patients concernés par l'AOMI symptomatique sont de plus en plus jeunes, car davantage exposés aux facteurs de risque cardio-vasculaires. De plus, chaque patient artéritique coûte en moyenne 7478 €/an à l'Assurance Maladie. (Paita et al, 2007) (Vallier et al, 2006)

1.3 Physiopathologie

1.3.1 Structure de l'artère normale

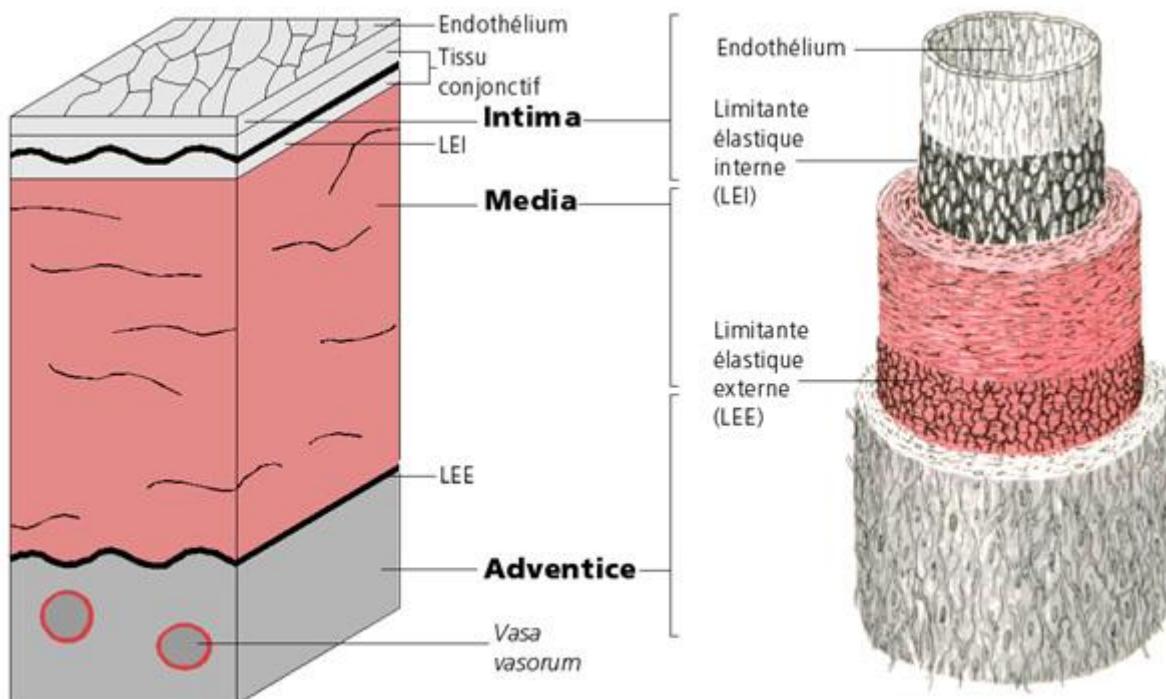


Figure 1 : Structure de la paroi artérielle (Léoni, www.123bio.net)

Les artères sont composées de trois tuniques : l'intima, la média et l'aventice.

- **L'intima** : Elle est au contact du sang. C'est la couche la plus fine. Elle se compose d'un endothélium (épithélium simple) et d'une couche sous-endothéliale de tissu conjonctif lâche. L'endothélium est athrombogène et constitue une interface permettant la diffusion et le transport de métabolites sanguins vers les couches sous-jacentes de l'artère.
- **La média** : C'est la tunique la plus épaisse. Elle est constituée de cellules musculaires lisses, de fibres d'élastine et de fibres de collagène.
- **L'aventice** : C'est la tunique externe. Elle est constituée de fibres de collagène et d'élastine, de fibroblastes et d'adipocytes. Elle contient les vaisseaux (*vasa vasorum*) et les nerfs (*nervi vasorum*) de l'artère.

L'intima et la média sont les couches où se développent les lésions athéromateuses.

Les artères de gros calibre sont de type élastique, elles sont riches en fibres d'élastine.

Les artères de moyen calibre sont de type musculaire, elles sont riches en cellules musculaires lisses.

Les artères de petit calibre sont très peu élastiques et très musculaires, elles sont uniquement composées d'un endothélium et d'une limitante élastique interne.
(Léoni, www.123bio.net)

1.3.2 Mécanisme de la maladie athéromateuse

L'athérosclérose est la cause principale de l'AOMI. Le développement de plaques d'athérome entraîne une réduction progressive de la lumière artérielle. Parallèlement, le développement d'une circulation collatérale permet de maintenir le débit artériel d'aval.

La formation de la plaque d'athérome débute dès l'enfance mais son évolution est favorisée par un certain nombre de facteurs cardio-vasculaires.

Selon l'OMS, l'athérosclérose est « une association variable de remaniements de l'intima et de la média des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation focale de lipides, glucides complexes, de sang, de tissus fibreux et de dépôts calcaires, avec remaniement de la média. »

On distingue 3 stades évolutifs :

- La strie lipidique
- La lésion fibrolipidique
- La lésion compliquée

La première étape est l'accumulation de LDL dans l'intima. Ces LDL vont alors être oxydées et devenir toxiques pour l'endothélium. L'endothélium lésé va exprimer à sa surface des molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1) favorisant le recrutement de monocytes. Les monocytes adhèrent alors à la paroi et pénètrent dans l'intima. Ils captent les LDL oxydées par l'intermédiaire de récepteurs « éboueurs » et se transforment alors en macrophages puis en cellules spumeuses. Ces macrophages produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et sont à l'origine d'une réaction inflammatoire chronique au sein de la plaque. Ils sécrètent également des métalloprotéases délétères pouvant dégrader la matrice extra-cellulaire et être à l'origine de la rupture de la plaque.

Les cellules spumeuses s'accumulent dans le sous-endothélium pour former les stries lipidiques. Les cellules musculaires lisses de la média migrent vers l'intima sous l'influence de nombreux facteurs sécrétés par l'endothélium et les cellules spumeuses. Cela est également facilité par l'activation des plaquettes (sécrétion de PDGF). Les lipides, initialement intracellulaires, vont également s'accumuler dans le milieu extracellulaire et se regrouper pour former un amas appelé « noyau lipidique ». Les cellules musculaires lisses sécrètent du collagène, des fibres élastiques et des protéoglycans pour former la chape fibreuse de la plaque.

1.3.3 Evolution de la plaque d'athérome

En se développant, la plaque d'athérome réduit progressivement la lumière artérielle. Le phénomène de remodelage artériel est un mécanisme d'adaptation au développement de la plaque athéromateuse. Le diamètre de l'artère augmente, permettant de conserver son calibre. Les lésions deviennent symptomatiques en général lorsque la sténose réduit la lumière artérielle de plus de 50%.

1.4 Facteurs de risque

Les facteurs de risque de l'AOMI sont identiques à ceux de l'athérosclérose en général. Néanmoins, le tabagisme et le diabète ont un rôle prépondérant.

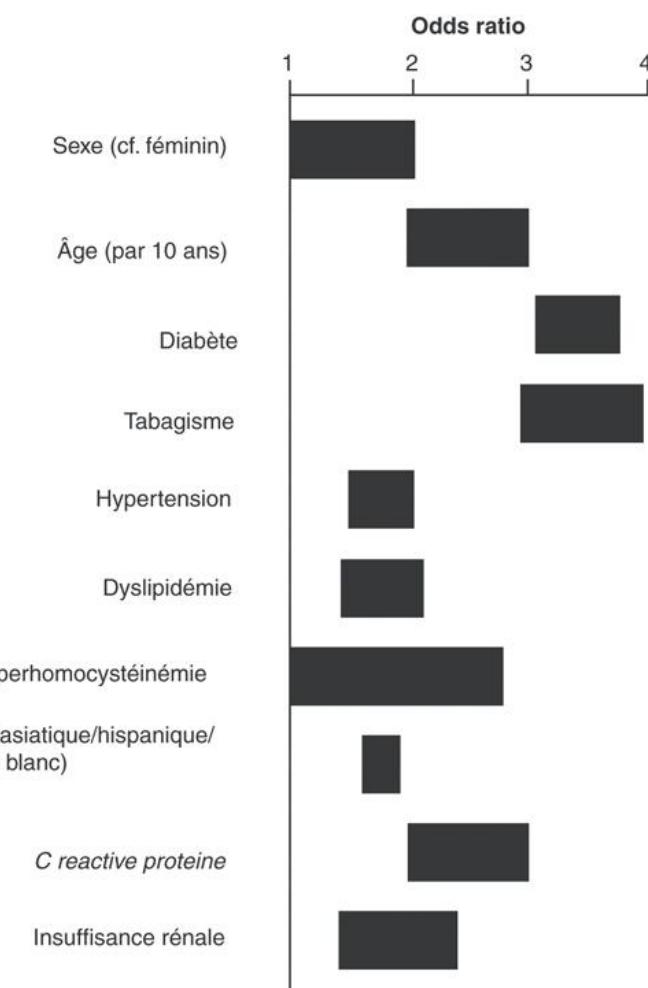


Figure 2 : Répartition des odds ratio des facteurs de risque des malades ayant une AOMI selon TASC II (Norgren et al, 2007)

1.4.1 Sexe

La prévalence de l'AOMI est plus importante chez l'homme que chez la femme. Les différences entre les sexes diminuent avec l'âge. (Norgren et al, 2007)

1.4.2 Age

L'incidence et la prévalence de l'artérite des membres inférieurs augmentent avec l'âge. (Norgren et al, 2007)

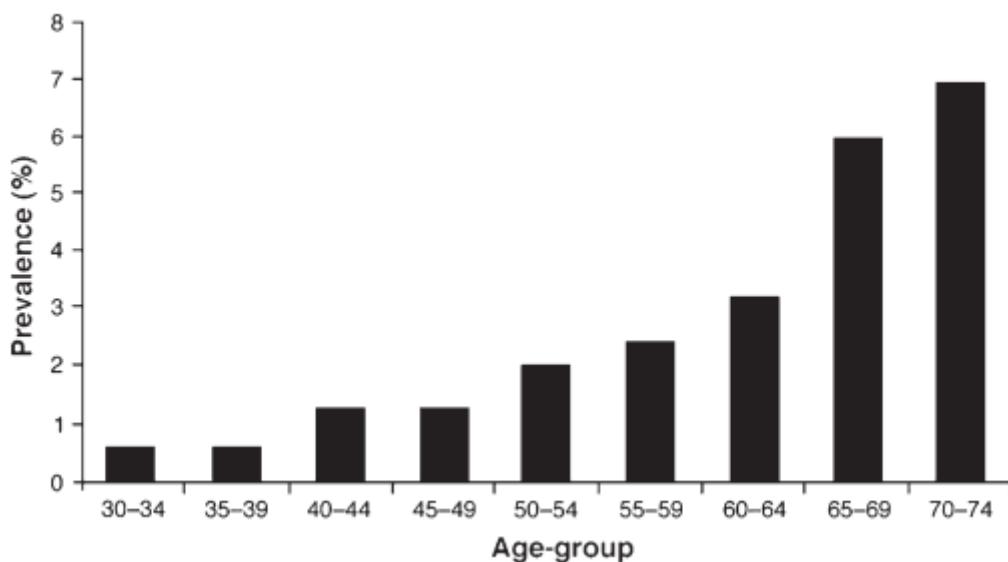


Figure 3 : Evolution de la prévalence de claudication intermittente en fonction de l'âge (Norgren et al, 2007)

1.4.3 Tabac

Le tabac est l'un des facteurs de risque majeur de développer une artérite des membres inférieurs. Le tabac multiplie par 3 le risque d'AOMI. Le tabac aurait même 2 à 3 fois plus de risque de causer une AOMI qu'une maladie coronarienne. (Price et al, 1999)

Le risque d'artérite des membres inférieurs augmente de façon dose-dépendante avec le nombre de cigarettes fumées chaque jour et avec la durée du tabagisme. (Cole et al, 1993)

1.4.4 Diabète

Le diabète multiplie par 2 à 4 le risque d'AOMI selon l'étude Hoorn. (Beks et al, 1995) De plus, chez les patients diabétiques, l'artérite est généralement plus agressive, à l'origine de davantage d'opérations chirurgicales de revascularisation et d'amputations. Le risque d'amputation majeure est multiplié par 5 à 10 chez les patients diabétiques par rapport aux non-diabétiques. (Norgren et al, 2007)

Ainsi, un dépistage d'AOMI par mesure de l'IPS est recommandé tous les 5 ans chez les patients diabétiques.

1.4.5 Dyslipidémie

Selon l'étude de Framingham, un taux de cholestérol total supérieur à 2,7 g/L multiplie par 2 le risque d'AOMI. Le risque d'artérite des membres inférieurs augmente avec le taux de cholestérol. (Murabito et al, 2002)

1.4.6 Hypertension artérielle

L'HTA multiplie le risque de claudication de 2,5 chez l'homme et de 3,5 chez la femme selon l'étude de Framingham. (Norgren, 2007) Cependant, la corrélation entre l'HTA et l'AOMI est moins importante que pour les pathologies coronariennes ou les AVC.

1.4.7 Hérédité familiale

L'hérédité familiale joue surtout un rôle dans la genèse des autres facteurs de risque, comme l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémies. Il convient de prendre en compte les événements survenus avant 55 ans chez un homme et avant 65 ans chez une femme, chez les parents du premier degré.

1.5 Manifestations cliniques et classifications utiles

La traditionnelle classification de Leriche et Fontaine est fondée sur la symptomatologie et comporte 4 stades :

Stade I	Asymptomatique	Asymptomatique
Stade II	Claudication intermittente	Ischémie d'effort
Stade III	Présence de douleurs de décubitus	Ischémie critique
Stade IV	Présence de troubles trophiques (gangrène, ulcères)	Ischémie critique

Tableau I : Classification de l'AOMI selon Leriche et Fontaine

L'AOMI peut être **asymptomatique** (stade I). C'est l'expression de l'AOMI la plus fréquente. Sa définition est hémodynamique : elle est définie par un Index de Pression Systolique inférieur à 0,9.

La HAS recommande son dépistage systématique chez tous les patients à risque d'accident cardio-vasculaire (HAS, 2006)

La **claudication intermittente** ou ischémie d'effort témoigne d'une ischémie musculaire du membre inférieur survenant à l'effort. Elle se caractérise par une douleur à type de crampe survenant après une certaine distance de marche et obligeant le patient à s'arrêter. La douleur disparaît rapidement à l'arrêt de l'effort et réapparaît après la même distance de marche. La douleur est typiquement localisée au niveau du mollet, traduisant une atteinte fémorale superficielle, poplitée, iliaque ou aortique.

La réduction du périmètre de marche est le signe d'une aggravation de l'ischémie.

L'ischémie critique témoigne d'une ischémie sévère. Elle est définie comme l'existence de douleurs ischémiques de décubitus persistantes et récidivantes ou de troubles trophiques, depuis au moins 15 jours, associés à une pression systolique inférieure à 50 mmHg à la cheville ou inférieure à 30 mmHg au niveau des orteils.

Les douleurs de décubitus débutent à l'extrémité du membre atteint, au niveau des orteils. Elles sont soulagées par la mise en déclivité, obligeant le malade à se lever une ou plusieurs fois par nuit ou à laisser pendre ses jambes en dehors du lit. Cependant, la position jambes pendantes est à éviter car elle favorise la constitution d'un œdème qui va aggraver l'ischémie.

Les troubles trophiques témoignent d'une ischémie permanente engendrant une nécrose tissulaire. Il s'agit de gangrène ou d'ulcères.

On distingue la gangrène sèche, avec une nécrose et une rétractation des tissus, de la gangrène humide qui s'accompagne d'une infection profonde et parfois d'une septicémie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

La classification de Leriche et Fontaine est cependant considérée aujourd'hui comme mal adaptée au patient et obsolète car ces stades ne se succèdent pas forcément chronologiquement comme elle le laisse penser. Un patient asymptomatique peut passer directement en stade IV lors d'une rupture de plaque. Aussi, l'artérite peut débuter d'emblée par un stade III ou IV. Il est estimé que 1 à 3% des patients de plus de 50 ans avec AOMI présentent d'emblée une ischémie critique. (Becker et al, 2007)

Il existe d'autres classifications de l'AOMI, comme celle de Rutherford établie en 1997 :

Grade	Catégorie	Clinique
I	0	Asymptomatique
	1	Claudication légère
	2	Claudication modérée
	3	Claudication sévère
II	4	Douleur de décubitus
III	5	Atteinte tissulaire mineure
	6	Ulcération ou gangrène

Tableau II : Classification de l'AOMI selon Rutherford

1.6 Examens complémentaires de confirmation

1.6.1 Mesure de l'Index de Pression Systolique

Il s'agit du meilleur outil de dépistage de l'AOMI.

Selon la HAS, le dépistage de l'AOMI par l'IPS chez tout patient à risque d'accident cardio-vasculaire est justifié par la prévalence de l'AOMI asymptomatique, la mortalité cardio-vasculaire associée et les moyens thérapeutiques disponibles.

L'IPS est défini comme le rapport entre la pression systolique à la cheville et la pression systolique humérale.

La valeur de l'IPS est obtenue par la moyenne de 3 mesures successives chez un sujet allongé et au repos depuis quelques minutes.

La valeur normale est comprise entre 0,90 et 1,30.

IPS	Signification
$IPS \geq 1,3$	Artères incompressibles (médiacalcose)
$0,9 \leq IPS \leq 1,3$	Normal
$0,7 \leq IPS \leq 0,9$	Artériopathie bien compensée
$0,5 \leq IPS \leq 0,7$	Artériopathie moyennement compensée
$IPS \leq 0,5$	Ischémie critique

Tableau III : Interprétation clinique de la mesure de l'IPS

La médiacalcose désigne une calcification de la média et rend les artères incompressibles. C'est un autre marqueur de risque cardio-vasculaire. On la retrouve chez le sujet âgé, diabétique ou insuffisant rénal. La valeur de l'IPS peut ainsi être erronée et sous-estimée chez ces patients, rendant plus difficile le diagnostic d'AOMI.

1.6.2 L' Echo-doppler artériel

L'Echo-doppler est une technique non invasive, fiable, peu onéreuse et facilement accessible. Il s'agit actuellement de l'examen de première intention à réaliser chez un patient porteur d'AOMI. (ANAES, 2002) Il est réalisé en complément de l'examen clinique et de la mesure de l'IPS. Il associe l'échographie et l'effet Doppler. Ces deux techniques sont basées sur l'utilisation d'ultrasons. L'échographie permet de visualiser les artères et leurs parois.

L'effet Doppler désigne le changement de fréquence que subit une onde lorsqu'elle interagit avec un obstacle en mouvement. Dans le sang, les corps en mouvement sont les globules rouges. Les courbes d'effet Doppler varient en fonction de la vitesse d'écoulement du sang.

L'Echo-doppler permet de caractériser le type et la topographie des lésions, ainsi que leur retentissement hémodynamique. Les axes aorto-iliaques sont cependant difficilement étudiables par écho-doppler, notamment chez le patient obèse.

1.6.3 L'angio-IRM

L'angio-IRM est l'imagerie par résonance magnétique des vaisseaux. L'examen est rapide (environ 20 minutes) et non irradiant. Un produit de contraste (Gadolinium) est généralement utilisé pour améliorer la qualité des images obtenues.

Les principales contre-indications sont liées à l'utilisation de champs magnétiques : port d'un pacemaker, de certaines valves cardiaques, projections métalliques intraoculaires. Les stents peuvent générer des zones muettes. (El Hajj et al, 2006)

1.6.4 Angio-scanner

L'angio-scanner (ou angio-tomodensitométrie) est une technique irradiante et nécessitant l'utilisation de produit de contraste iodé. Il permet une bonne étude de la lumière vasculaire, mais aussi de la paroi vasculaire et des tissus environnants. Mais l'analyse de l'image est difficile en présence de lésions calcifiées. L'examen est rapide pour le patient mais nécessite un traitement long des images. Cette technique bénéficie d'une meilleure disponibilité que l'angio-IRM et est moins invasive. (El Hajj et al, 2006)

Tableau IV : Avantages et inconvénients des techniques d'imagerie vasculaire par reconstruction : angioscannographie hélicoïdale (ASH) et angiographie par résonance magnétique (ARM) (El Hall et al, 2006)

	Avantages	Inconvénients
Angioscanner	<ul style="list-style-type: none">- Coût peu élevé- Disponibilité- Acquisition rapide, reproductible et facile- Pas d'artefacts de flux- Large volume d'exploration- Analyse de la paroi artérielle et de l'environnement- Permeabilité des endoprothèses- Champ d'application étendu à tous les territoires vasculaires- Résolution spatiale+++	<ul style="list-style-type: none">- Nécessité d'utiliser un PCI- Irradiation non négligeable- Pas d'information hémodynamique- Post-traitement long avec possibilité d'artefacts de reconstruction.- Analyse difficile des lésions très calcifiées
ARM	<ul style="list-style-type: none">- Technique non irradiante, peu invasive (toxicité rénale et risque allergique faibles)- Rapidité de l'acquisition- Information hémodynamique- Étude et caractérisation de la plaque athéromateuse- Marge de progression technologique	<ul style="list-style-type: none">- Accessibilité - coût - contre-indications- Caractère flux - dépendant des séquences TOF- Résolution spatiale moyenne- Difficultés d'éviter les superpositions veineuses- Résultats plus aléatoires qu'en ASH- Rôle limité pour certains territoires (artères pulmonaires)- Utilisation difficile sur un patient de réanimation- Pas de visualisation des calcifications et de l'environnement vasculaire (séquences appropriées)- Insuffisante pour la vérification de la perméabilité de certaines endoprothèses

PCI : produit de contraste iodé ; TOF : *time of flight*.

1.6.5 L'artériographie

Une artériographie est réalisée généralement lors d'une courte hospitalisation. Elle est effectuée à jeun et sous anesthésie locale, dans des conditions stériles. Il s'agit d'un examen invasif, nécessitant une ponction artérielle par voie fémorale et un cathétérisme. Le cathéter permet l'injection d'un produit de contraste, à proximité de la zone à examiner, afin d'opacifier les artères. On utilise généralement un produit de contraste iodé. C'est devenu un examen de routine.

Elle est indiquée systématiquement au stade d'ischémie critique. Sinon, elle est réservée aux patients pour lesquels on envisage une revascularisation chirurgicale ou une angioplastie transluminale. Elle est réalisée le plus souvent à visée interventionnelle, avec intention de traitement endovasculaire, mais rarement à visée diagnostique.

Les risques de l'artériographie sont essentiellement liés à l'injection de produit de contraste iodé, aux complications au point de ponction artérielle et à l'irradiation.

1.6.6 Mesure transcutanée de la pression partielle d'oxygène (TcPO₂)

La mesure transcutanée de la pression partielle d'oxygène est une méthode non invasive permettant d'évaluer l'oxygénation tissulaire grâce à une électrode polarographique (électrode de Clark).

Cette mesure permet de quantifier la sévérité de l'ischémie. Elle est aussi surtout utilisée pour déterminer le niveau d'amputation optimal et évaluer les chances de cicatrisation. Les valeurs normales de TcPO₂ sont supérieures à 60 mmHg. Une TcPO₂ inférieure à 30 mmHg définit une ischémie sévère. Une TcPO₂ inférieure à 10 mmHg indique une ischémie critique sévère sans espoir de cicatrisation. (Toledano et al, 2008)

1.7 Evolution de la maladie

L'artériopathie des membres inférieurs est une maladie grave. Le pronostic des patients est lié aux complications locales (gangrène) et aux lésions associées (coronaires, ...).

Au stade de claudication intermittente, l'évolution locale est généralement favorable. Cependant, dans environ un quart des cas, la claudication s'aggrave, imposant des gestes de revascularisation. Dans environ 2% des cas, l'évolution se fait vers l'ischémie critique ou aiguë avec un risque d'amputation. A ce stade, le risque est essentiellement général, avec un risque élevé de décès d'origine vasculaire, ou même cancéreuse. (Bacourt et al, 2010)

Au stade d'ischémie critique, l'évolution locale et générale sont défavorables. Une amputation est nécessaire en cas de « lésions tissulaires irréversibles ou d'ischémie permanente chronique sans revascularisation possible, qui ne réagit pas favorablement au traitement médical ou avec des répercussions générales menaçant le pronostic vital ». La TCPO₂ peut aider à déterminer le niveau d'amputation. (HAS, 2006)

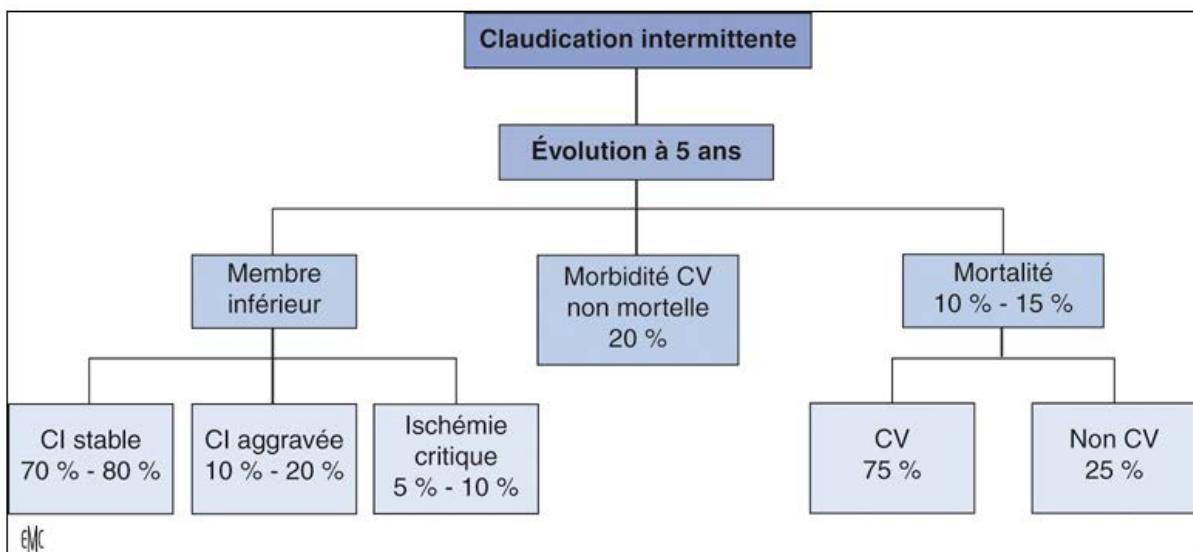


Figure 4 : Evolution de la claudication intermittente à cinq ans. D'après TASC II modifié. (Bacourt et al, 2010)

(CI : claudication intermittente, CV : cardiovasculaire)

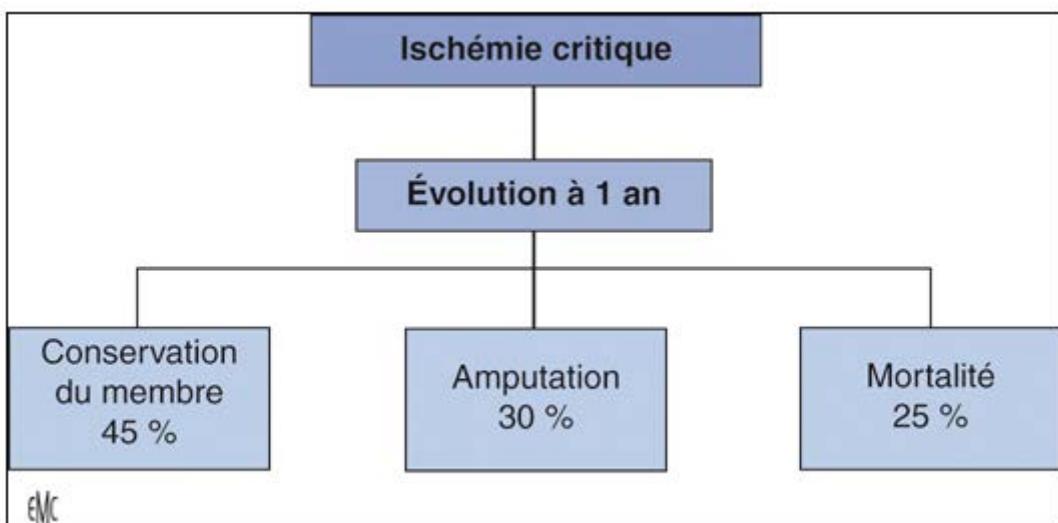


Figure 5 : Evolution de l'ischémie critique à 1 an. D'après TASC II modifié (Bacourt, 2010)

1.8 Traitements

Au stade asymptomatique ou au stade d'ischémie d'effort, les objectifs du traitement sont :

- « Prévenir le risque de complication cardio-vasculaire et d'accident thrombotique.
- Freiner ou stabiliser l'évolution de la maladie athéromateuse (extension locale et à distance)
- Obtenir une amélioration fonctionnelle pour augmenter la qualité de vie. »

Au stade d'ischémie permanente, l'objectif immédiat est le sauvetage du membre. (HAS, 2006)

1.8.1 Traitement médical

Le traitement médical est indispensable dans tous les cas. Il permet de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire. Le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaire doit être mis en route dans tous les cas.

La HAS recommande, chez tous les patients porteurs d'AOMI asymptomatique ou symptomatique, l'instauration d'un traitement associant un antiagrégant plaquettaire, une statine et un IEC. (HAS, 2006)

1.8.1.1 Antihypertenseurs

L'ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*) recommande l'administration d'un traitement antihypertenseur chez tous les patients artéritiques, avec un objectif tensionnel inférieur à 140/90 mmHg (130/80 mmHg chez les patients diabétiques et insuffisants rénaux) afin de réduire le risque d'évènement cardiovasculaire. (Hirsch et al, 2006)

Bien que les antihypertenseurs soient généralement très bien tolérés chez le patient artéritique, il est important de prendre en considération que ceux-ci peuvent diminuer la pression de perfusion du membre et exacerber les symptômes d'ischémie.

L'étude HOPE (*Heart Outcomes Prevention Study*), étude randomisée en double aveugle, compare les effets du ramipril (IEC) par rapport à un placebo chez des patients à haut risque cardiovasculaire. Cette étude montre que le ramipril réduit le risque d'infarctus du myocarde, d'AVC ou de décès d'origine vasculaire de 25% chez les patients artéritiques. (Yusuf et al, 2000) L'utilisation d'un IEC est alors largement recommandée chez ces patients afin de diminuer leur risque cardio-vasculaire.

Les bêta-bloquants ne sont pas contre-indiqués chez le patient artéritique. En effet, ils n'affectent pas la distance de marche des patients claudicants (Radack et al, 1991). Il est néanmoins conseillé de recourir à un bêta-bloquant cardiosélectif (aténolol, bisoprolol, céliprolol, nébivolol, ...)

1.8.1.2 Anti lipidiques

De façon général, les traitements hypcholestérolémiant ont été montrés efficaces dans la réduction du risque d'évènement cardio-vasculaire chez les patients avec de l'athérosclérose.

Chez le patient artéritique, l'ACC/AHA recommande l'administration de statine avec un LDL cible inférieur à 1g/L. Le LDL cible est réduit à 0,7 g/L en cas de risque très important d'évènement ischémique (diabète, tabagisme actif, hypertriglycéridémie...) (Hirsch et al, 2006).

Les statines améliorent les symptômes de la claudication intermittente et retardent l'évolution de l'athérosclérose. (Pedersen et al, 1998) (Duffield et al, 1983) Les statines ont aussi un effet bénéfique sur le temps de marche sans douleur et le périmètre de marche maximal. (Mohler et al, 2003) (Mondillo et al, 2003)

1.8.1.3 Agents antiplaquettaires

1.8.1.3.1 Mode d'action – Rôle

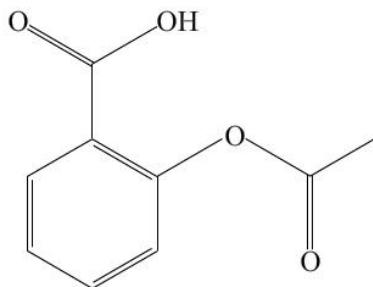
Les plaquettes sont impliquées dans la pathogénie de l'athérosclérose et de ses complications. Les antiagrégants plaquettaires visent à éviter ou à limiter la thrombose, voire à la réduire. Ils limitent l'activation plaquettaire primaire ou son auto-amplification.

Ils comportent divers mécanismes et agissent sur les différentes voies permettant d'activer les plaquettes :

- Voie du thromboxane (TxA2)
- Voie de l'ADP (Rc P2Y12)
- Voie de la thrombine (Rc PAR-1)
- Voie du collagène
- Modulation du taux d'AMPc.

1.8.1.3.2 Aspirine (Acide acétylsalicylique)

1.8.1.3.2.1 Mécanisme d'action



L'aspirine agit par inhibition de la synthèse de prostaglandines et de leurs dérivés. Ainsi, l'aspirine se fixe de façon irréversible sur la Cox-1 et empêche toute production de thromboxane A2.

Le thromboxane A2 est le principal produit dérivé de la voie de l'acide arachidonique dans les plaquettes. C'est un puissant vasoconstricteur et inducteur de l'agrégation plaquettaire.

Les plaquettes étant dépourvues de noyau, elles ne peuvent pas synthétiser de nouvelles cyclo-oxygénases. Ainsi, l'activité de la plaquette est inhibée durant toute sa durée de vie, soit 8 à 10 jours. Une dose quotidienne de 75 mg d'aspirine est suffisante pour induire une inactivation complète de la Cox-1.

1.8.1.3.2.2 Pharmacocinétique

L'aspirine est rapidement résorbée au niveau du duodénum et se retrouve dans la circulation portale. A ce niveau, elle va bloquer de façon irréversible la Cox-1 par acétylation de résidus sérine.

L'aspirine est désacétylée par le foie et transformée en acide salicylique, hautement lié aux protéines plasmatiques.

L'aspirine est éliminée par voie urinaire.

1.8.1.3.2.3 Effets indésirables

Les effets indésirables de l'aspirine sont principalement digestifs : érosions ou ulcérations digestives, hémorragies gastro-intestinales. Ils sont dus à l'inhibition de la synthèse de prostaglandines cytoprotectrices. Ces effets sont dose-dépendants et donc plutôt limités aux doses anti-agrégantes. Le risque est diminué en cas de prescription concomitante d'IPP ou de misoprostol. Néanmoins, selon l'AFSSAPS, « il n'y a actuellement pas d'argument suffisant pour recommander l'association systématique d'un gastroprotecteur lors de l'utilisation d'aspirine à faible dose » (AFSSAPS, 2007)

L'aspirine possède également un risque hémorragique, notamment lors d'interventions chirurgicales. En effet, l'effet antiagrégant est irréversible et persiste jusqu'à 5 jours après la dernière prise.

1.8.1.3.2.4 Autorisation de mise sur le marché

L'aspirine à faible dose est indiquée dans la « prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose ». On constate donc que l'aspirine ne possède pas d'AMM spécifique dans l'artérite des membres inférieurs, alors que l'AMM existe pour la réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire d'origine coronarienne ou vasculaire cérébrale. Pourtant, elle y est très largement prescrite et recommandée (notamment par la HAS) ...

1.8.1.3.2.5 Variabilité de réponse à l'aspirine

Des récidives ischémiques malgré le traitement ont fait naître la notion de « résistance à l'aspirine ». Cependant, les taux de résistance sont très variables selon les études (5 à 60%). Cette grande variabilité tient du fait que la définition de résistance diffère largement selon les études. On distingue les résistances chimiques (inhibition incomplète des fonctions plaquettaires) et les résistances cliniques (survenue d'événements cardiovasculaires). En pratique, la résistance à l'aspirine serait finalement plutôt rare.

Selon Richard et al, « une vraie résistance ne devrait se définir que par l'absence totale d'action de l'aspirine sur la COX1, donc n'affectant absolument pas la concentration de TXA2 ». (Richard et al, 2009)

Aussi, une mauvaise réponse à l'aspirine est à l'origine d'un risque thrombotique plus important. Une étude a montré qu'après un AVC, le risque de récidive était augmenté de 89% chez les patients résistants par rapport aux patients sensibles. (Grottemeyer et al, 1993)

L'augmentation des doses ne semble pas pallier totalement le problème. (Helgason et al, 1994)

1.8.1.3.3 Thiénopyridines

1.8.1.3.3.1 Mécanisme d'action

Les thiénopyridines agissent sur la voie d'activation des plaquettes liée à l'ADP.

Il existe plusieurs types de récepteurs plaquettaires à l'ADP :

- P2X1 : pénétration de calcium à l'intérieur de la plaquette
- P2Y1 : activation « primaire » (mobilisation calcique, modification de la forme des plaquettes)
- P2Y12 : amplification de l'activation plaquettaire

Les thiénopyridines inhibent le récepteur P2Y12 de façon irréversible en formant un pont disulfure. Ce sont des pro-drogues qui doivent être métabolisées au niveau du foie pour être transformées en métabolites actifs.

1.8.1.3.3.2 Ticlopidine (TICLID®)

La ticlopidine est la première thiénopyridine commercialisée. La posologie est de 500 mg/jour en 2 prises. Un délai de plusieurs jours est nécessaire pour obtenir une inhibition maximale de l'agrégabilité plaquettaire. Son effet persiste 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement.

La ticlopidine possède une indication dans la « prévention des accidents ischémiques majeurs, en particulier coronariens, chez les patients souffrant d'une artérite chronique oblitérante des membres inférieurs, au stade de claudication intermittente ».

La ticlopidine n'est pratiquement plus utilisée aujourd'hui en raison de ses effets indésirables hématologiques graves (neutropénie, agranulocytose).

1.8.1.3.3.3 Clopidogrel

Le clopidogrel est une thiénopyridine de seconde génération, ayant obtenu une AMM en 1998. Du fait de sa meilleure tolérance, le clopidogrel a largement remplacé la ticlopidine.

1.8.1.3.3.3.1 Effets indésirables

Le clopidogrel a remplacé la ticlopidine en raison de sa meilleure tolérance. En effet, on n'observe pas de cytopénies graves liées à la prise de clopidogrel.

Les effets indésirables sont essentiellement digestifs (diarrhées) et des manifestations cutanées (rash, urticaire).

1.8.1.3.3.3.2 Pharmacocinétique et métabolisme

Le clopidogrel est rapidement absorbé après administration orale. Il subit ensuite un intense métabolisme hépatique. D'une part, 85% sont hydrolysés en dérivés

carboxyliques inactifs. D'autre part, les 15% restants sont oxydés en 8-oxo-clopidogrel puis en dérivé thiol actif. Cette transformation fait intervenir les cytochromes P450 (CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6). Le métabolite se fixe rapidement et de façon irréversible aux récepteurs plaquettaires P2Y12. En cas d'intervention chirurgicale, l'arrêt du clopidogrel est généralement conseillé 5 jours avant (temps nécessaire au retour d'une activité plaquettaire normale). Sans dose de charge, la dose de 75 mg de clopidogrel entraîne une inhibition de l'agrégation induite par l'ADP environ 2 heures après la première dose, mais l'effet antiagrégant maximal n'est atteint qu'au bout de 3 à 7 jours. En cas d'administration d'une dose de charge de 300 à 600 mg, ce délai est réduit à quelques heures. (Hochholzer et al, 2005)

1.8.1.3.3.3 Autorisation de mise sur le marché

Le clopidogrel est indiqué dans la « prévention des événements athérothrombotiques chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire ischémique ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie ». Son indication dans l'artérite des membres inférieurs repose sur les résultats de l'étude CAPRIE, comparant le clopidogrel à l'aspirine.

Le clopidogrel est aussi indiqué en cas de syndrome coronaire aigu en association à l'aspirine, notamment après angioplastie coronaire avec pose de stent. Il ne possède cependant aucune indication en cas d'angioplastie et de pose de stent périphérique.

1.8.1.3.3.4 Variation interindividuelle et résistance

De nombreuses études ont montré que des patients présentaient des récidives d'événements ischémiques ou une activité plaquetttaire résiduelle malgré le traitement par clopidogrel. Il est alors né le concept de « résistance au clopidogrel ». La proportion de patients concernés est très variable selon les études, dépendant de la définition de non-répondeur utilisée, de la méthode, de la dose... Une récente étude s'intéressant à la réponse au clopidogrel après une angioplastie périphérique montre que 53,9% des patients présentent une inhibition plaquetttaire insuffisante après au moins 3 mois de prise de clopidogrel. Ces patients présentent un taux de réintervention de la lésion stentée ou dilatée significativement supérieur. (Pastromas et al, 2013)

Il a également été démontré que la non-réponse au clopidogrel n'était pas stable au cours du temps. En 2010, Linnemann et al, montrent que 26,5% des patients sont passés d'un statut de répondeur à non-répondeur ou l'inverse, après un temps moyen de 17 mois .Pensant que cela était dû à un manque d'observance, les auteurs ont recherché la présence de clopidogrel ou de son métabolite principal chez ces patients. Ils ont pu alors détecter du clopidogrel/métabolite principal chez 89,5% des non-répondeurs et 97,1% des répondeurs. (Linnemann et al, 2010)

De multiples facteurs pourraient expliquer cette variabilité de réponse au clopidogrel.

Le polymorphisme des gènes du CYP450, notamment du CYP2C19, jouant un rôle important dans le métabolisme hépatique du clopidogrel, est le premier facteur évoqué. Le variant allélique CYP2C19*2 est responsable d'une perte de fonction enzymatique et donc d'une altération du métabolisme du clopidogrel. Selon Tsantes, environ 27% des patients seraient porteurs de cet allèle à l'état hétérozygote et 2% à l'état homozygote. (Tsantes et al, 2013) Des interactions médicamenteuses peuvent également être à l'origine d'une diminution de l'activité des cytochromes hépatiques. Des facteurs cliniques comme le diabète, l'insuffisance rénale ont aussi été évoqués. Le diabète a été identifié comme facteur de mauvaise réponse au clopidogrel. (Angiolillo et al, 2005) La diminution de la sensibilité aux antiplaquettaires pourrait contribuer à l'augmentation du risque athérothrombotique chez les patients diabétiques.

La non-observance est aussi un problème important. En cas de récidives, il est donc primordial de s'assurer de l'adhésion du patient au traitement.

1.8.1.3.3.5 Interactions médicamenteuses

La première interaction décrite est celle entre le clopidogrel et les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP). Certains IPP (notamment l'oméprazole) sont des inhibiteurs du cytochrome CYP2C19, empêchant ainsi la transformation du clopidogrel en métabolite actif. Gilard et al, montrent une diminution significative de l'effet du clopidogrel par l'oméprazole. (Gilard et al, 2008) Une étude de 2009 compare l'influence de l'oméprazole et du pantoprazole sur l'effet antiplaquettaire du clopidogrel. Après 1 mois de traitement par IPP, les patients recevant du pantoprazole ont une réponse plaquettaire significativement meilleure. Cette étude suggère donc que l'interaction IPP-Clopidogrel n'est pas identique pour tous les médicaments de la classe. (Cuisset al, 2009)

Ainsi, la prise concomitante d'un IPP et de clopidogrel doit être évitée, sauf en cas de nécessité absolue. Si un IPP doit être prescrit, le pantoprazole doit être privilégié.

L'autre interaction, controversée, est celle entre les statines et le clopidogrel. Toutes les statines sont métabolisées par les cytochromes (notamment CYP3A4, CYP2C9,...), sauf la pravastatine et la rosuvastatine. En 2003, Lau et al., ont montré que l'atorvastatine diminuait l'efficacité du clopidogrel de façon dose-dépendante. Son efficacité n'était cependant pas modifiée par la pravastatine. (Lau et al, 2003) Dans sa thèse de doctorat, D.B Senouf montre une atténuation significative de l'effet du clopidogrel par simvastatine et la fluvastatine. Il n'observe pas de modifications avec les autres statines. (Senouf, 2005) D'autres études montrent néanmoins des résultats contraires et la significativité en terme de conséquences cliniques n'a pas pu être démontrée. Par précaution, il peut être utile de privilégier les statines métabolisées par d'autres voies que les cytochromes (pravastatine, rosuvastatine) chez les patients traités par clopidogrel.

1.8.1.3.3.6 Légitimité des génériques Clopidogrel®

A l'officine, il se pose généralement la question de la substitution du principe actif PLAVIX® par un médicament générique. Les patients sont souvent récalcitrants car craignent une diminution, voire une perte, de l'efficacité du médicament. Un médicament générique est défini par le Code de la Santé Publique comme, « un produit présentant la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ». Le débat concernant PLAVIX® et ses génériques vient du fait que les sels utilisés pour lier la molécule de clopidogrel sont différents :

Plavix® Clopidogrel Zentiva®	Clopidogrel hydrogénosulfate
Clopidogrel Mylan® Clopidogrel Teva®	Clopidogrel chlorhydrate
Clopidogrel Biogaran® Clopidogrel Actavis® Clopidogrel Sandoz® Clopidogrel Zydus®	Clopidogrel bésilate

Tableau V : Sels de clopidogrel disponibles

Il est pourtant établi que différents sels dérivés d'une substance active sont considérés comme étant la même substance active.

Une étude réalisée chez des patients sains coréens montre que les différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le clopidogrel bésilate et le clopidogrel hydrogénosulfate ne sont pas statistiquement significatives et que les deux sels sont également bioéquivalents. (Kim et al, 2009)

Dans une autre étude, des patients avec une maladie coronaire traités par angioplastie et mise en place de stent ont reçu de manière aléatoire les 3 sels de clopidogrel pour une durée de 10 jours chacun. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative de l'activité antiagrégante entre les trois sels de clopidogrel. (Oberhänsli et al, 2012)

Sanofi a été condamné en mai 2013 à 40 millions d'euros pour avoir dénigré les génériques du médicament Plavix®. ..

1.8.1.3.3.4 Prasugrel (EVIENT®)

Le prasugrel a obtenu une AMM en 2009, « en association avec l'acide acétylsalicylique dans la prévention des évènements athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu ou un infarctus du myocarde avec sus-

décalage du segment ST traités par une intervention coronaire ». Le prasugrel ne possède aucune indication dans l'artériopathie des membres inférieurs.

Le prasugrel nécessite une seule activation par le cytochrome hépatique.

1.8.1.3.4 Ticagrelor (BRILIQUE®)

Le ticagrelor est un inhibiteur direct et réversible du récepteur P2Y12. Contrairement aux thiénopyridines, il ne nécessite pas de transformation hépatique pour être actif. Son administration est biquotidienne. Le ticagrélor n'a pas été évalué dans l'artérite des membres inférieurs et n'a pas d'AMM dans cette indication. Son utilisation est aujourd'hui limitée au post-infarctus en association avec l'aspirine.

1.8.1.4 Entraînements réguliers à la marche

La marche est le traitement symptomatique principal de la claudication. Il est indispensable de marcher au moins 30 minutes par jour afin d'augmenter le périmètre de marche et développer le réseau collatéral.

Selon la HAS, le but des programmes de réadaptation est :

- « améliorer la qualité de vie en augmentant la distance maximale de marche
- améliorer le pronostic au niveau du membre par le développement de réseaux artériels de suppléance
- participer à la correction des facteurs de risque cardio-vasculaires » (HAS, 2006)

Ces programmes comportent au moins 3 séances de 1 heure par semaine pendant au moins 3 mois.

La méta-analyse Cochrane, regroupant 22 essais et incluant 1200 patients montre une amélioration significative du périmètre de marche après entraînement physique, en terme de durée maximale de marche. (Lane et al, 2014)

Cependant, Gelin ne montre pas d'effet sur la mortalité et le taux d'amputation. (Gelin et al, 2001)

1.8.2 Mesures chirurgicales : les revascularisations

1.8.2.1 Indications

Au stade de claudication intermittente, un traitement de revascularisation est proposé pour les claudications qui restent invalidantes après au moins 3 mois de traitement médical bien conduit. Un geste plus précoce est discuté en cas de lésion proximale (aorto-iliaque ou fémorale commune) invalidante ou menaçante.

Au stade d'ischémie, l'objectif thérapeutique immédiat est le sauvetage du membre. Une revascularisation s'impose chaque fois qu'elle est possible. (HAS, 2006)

Le choix entre traitement endovasculaire et chirurgie de revascularisation ouverte se fait en fonction de :

- La localisation des lésions
- La nature des lésions : sténose, thrombose, calcification
- L'état du malade

Le second consensus transatlantique (TASC II) propose une classification anatomique des lésions aorto-iliaques et fémoro-poplitées en 4 types, avec pour chaque type de lésion le type de traitement (endovasculaire ou chirurgical) à envisager. (Norgren et al, 2007)

Stratification morphologique des lésions aorto-iliaques		
A	<ul style="list-style-type: none"> - Sténose uni- ou bilatérale de l'artère iliaque commune - Sténose unique courte (≤ 3 cm), uni- ou bilatérale de l'artère iliaque externe 	
B	<ul style="list-style-type: none"> - Sténose courte (≤ 3 cm) de l'artère sous-rénale - Occlusion unilatérale de l'artère iliaque commune - Sténoses uniques ou multiples d'une longueur totale de 3 à 10 cm concernant l'artère iliaque externe et ne s'étendant pas à l'artère fémorale commune - Occlusion unilatérale de l'artère iliaque externe ne concernant pas l'origine de l'artère iliaque interne ou l'artère fémorale commune 	
C	<ul style="list-style-type: none"> - Occlusion bilatérale de l'artère iliaque commune - Sténose bilatérale de l'artère iliaque externe de 3 à 10 cm de long, ne s'étendant pas à l'artère fémorale commune - Sténose unilatérale de l'artère iliaque externe s'étendant à l'artère fémorale commune - Occlusion unilatérale de l'artère iliaque externe concernant l'origine de l'artère iliaque interne et/ou l'artère fémorale commune - Occlusion unilatérale très calcifiée de l'artère iliaque externe avec ou sans atteinte de l'origine de l'artère iliaque interne et/ou de l'artère fémorale commune 	

<p>D</p> <ul style="list-style-type: none"> - Occlusion aorto-iliaque sous-rénale - Maladie diffuse concernant l'aorte et les deux artères iliaques nécessitant un traitement - Sténoses unilatérales multiples et diffuses concernant l'artère iliaque commune, l'artère iliaque externe et l'artère fémorale commune - Occlusion unilatérale de l'artère iliaque commune et de l'artère iliaque externe - Occlusion bilatérale des artères iliaques externes - Sténoses iliaques chez un patient porteur d'un anévrisme de l'aorte abdominale nécessitant un traitement et sans possibilité d'endoprothèse ou associées à une autre lésion nécessitant une chirurgie aortique ou iliaque 	
--	--

Tableau VI: Stratification morphologique des lésions aorto-iliaques d'après TASCII (Norgren et al, 2007)

Stratification morphologique des lésions fémoro-poplitées		
<p>A</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sténose unique \leq 10 cm de long - Occlusion unique \leq 5 cm de long 		
<p>B</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lésions multiples (sténoses ou occlusions), chacune \leq 5 cm - Sténose unique ou occlusion \leq 15 cm ne concernant pas l'artère poplitée sous-articulaire - Lésions uniques ou multiples en l'absence d'axes jambiers continus à traiter avant réalisation d'un pontage distal - Occlusion avec calcifications importantes \leq 5 cm de long - Sténose poplitée unique 		

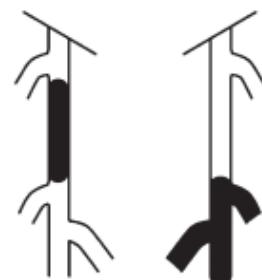
C	<ul style="list-style-type: none"> - Sténoses ou occlusions multiples d'une longueur totale > 15 cm avec ou sans calcifications importantes - Sténoses ou occlusions récurrentes nécessitant un traitement après 2 gestes endovasculaires 	
D	<ul style="list-style-type: none"> - Occlusion chronique complète de l'artère fémorale commune ou de l'artère fémorale superficielle (> 20 cm, incluant l'artère poplitée) - Occlusion chronique complète de l'artère poplitée et de l'origine des vaisseaux jambiers 	

Tableau VII : Stratification morphologique des lésions fémoro-poplitées d'après TASC II (Norgren et al, 2007)

1.8.2.2 Les dilatations et recanalisations endovasculaires, avec ou sans stent

1.8.2.2.1 Définition

La dilatation, aussi appelée angioplastie endoluminale, consiste en la dilatation d'une sténose à l'aide d'un cathéter à ballonnet, introduit dans la lumière artérielle.

L'objectif est de redonner au vaisseau un calibre normal. La dilatation s'effectue par application d'une contrainte de pression sur la lésion athéromateuse. Toutes les artères peuvent être dilatées. Plusieurs artères peuvent être dilatées dans le même temps opératoire.

La voie d'abord percutanée est fonction de la lésion à traiter : voie fémorale (homolatérale ou controlatérale), voie humérale, voie distale rétrograde, ... La voie fémorale est la plus utilisée. Une ponction rétrograde de la fémorale permet l'accès à l'artère iliaque, et une ponction antérograde à la fémorale superficielle, la poplitée, et aux artères de jambe. Aussi, le recours à la voie fémorale controlatérale est appelé technique du « cross-over ». Elle nécessite un matériel particulier pour franchir la bifurcation aortique.

La lésion est repérée et on introduit un guide à extrémité souple dans la lumière artérielle. La zone sténosée est franchie par le guide. Le guide est laissé en place durant toute la procédure. Il existe différents types de guides, dont le choix se fait en fonction de la lésion à franchir. Puis, la sonde de dilatation à ballonnet est glissée sur le guide. Celle-ci est munie de repères radio-opaques, afin de superposer strictement le ballonnet à la sténose. Une seringue à manomètre permet le gonflement du ballon et le contrôle de la pression. Le gonflage du ballonnet est maintenu 1 à 2 minutes.

Les risques principaux d'une angioplastie sont la création d'un hématome au point de ponction et la survenue d'une dissection artérielle occlusive ou d'une rupture de l'artère lors de l'inflation du ballonnet. Afin d'éviter la formation d'un hématome, il est nécessaire de réaliser une compression soigneuse et prolongée du point de ponction et d'imposer un repos au lit pendant 24 heures après l'intervention. Il est également possible d'utiliser des systèmes de fermeture artérielle percutanés (Starclose®, Proglide®, Prostar®,...)

L'ensemble du déroulement de la procédure est réalisé sous caméra à rayons X et amplificateur de brillance. Un contrôle artériographique permet de vérifier la qualité de l'angioplastie. L'intervention est un succès si la sténose résiduelle est inférieure à 30%. Les résultats de l'angioplastie dépendent de la morphologie et de la situation de la lésion. Les lésions courtes, centrées et uniques, des artères proximales, donnent les meilleurs résultats.

Il est également possible d'effectuer une angioplastie par abord chirurgical et non pas par ponction percutanée, notamment lorsqu'une dilatation est effectuée en complément d'un pontage.

1.8.2.2 Indication

Les traitements endovasculaires ont beaucoup progressé durant la dernière décennie. Selon l'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), un traitement endovasculaire est indiqué « pour les patients ayant une impotence fonctionnelle significative liée à une claudication intermittente ou une ischémie critique des membres inférieurs, lorsque les caractéristiques cliniques suggèrent une probabilité raisonnable d'amélioration des symptômes par une intervention endovasculaire, en cas d'absence de réponse à l'exercice et au traitement médical, et quand il existe un rapport bénéfice/risque favorable ». (Hirsch et al, 2006)

Selon la classification TASC II vue précédemment, les techniques endovasculaires sont à privilégier en cas de lésions de type A et B. Cependant, la tendance actuelle est à l'élargissement des indications du fait d'une diminution de la morbi-mortalité par rapport à la chirurgie. Il a été montré que les traitements endovasculaires présentaient aussi un avantage économique. (Kinnison et al, 1985) En cas de résultats équivalents, TASC recommande de toujours choisir la technique la moins invasive.

Plusieurs études ont montré qu'une très grande majorité des lésions iliaques, quelle que soit leur classification, étaient traitables par angioplastie. (Sixt et al, 2008)

A l'étage fémoro-poplité, un traitement par angioplastie percutanée peut être proposé aux patients ayant « une lésion courte isolée avec un bon lit d'aval, ainsi qu'aux patients ayant de « moins bonnes » lésions mais qui sont à haut risque de chirurgie ». (Baïssas et al, 2013)

Enfin, à l'étage sous-poplité, bien qu'il soit possible techniquement de réaliser des dilatations grâce à des ballonnets de petite taille, plusieurs auteurs préfèrent la

chirurgie de pontage car les résultats de l'angioplastie sont souvent temporaires. (Treiman et al, 1995)

Cependant, les méthodes percutanées peuvent toujours être proposées en première intention, en sachant qu'un pontage est réalisable en cas d'échec ou de récidive. (Baïssas et al, 2013)

1.8.2.2.3 Place du stent

L'angioplastie transluminale peut être associée à la mise en place d'une endoprothèse (un stent) afin d'en améliorer les résultats. Ce sont des structures cylindriques ressemblant aux mailles d'un filet métallique. Elles permettent de maintenir l'artère ouverte et de réduire le risque de resténose

On distingue :

- **Les endoprothèses sur ballon** : l'endoprothèse est montée repliée sur un ballon d'angioplastie
- **Les endoprothèses auto-expansibles** : en nitinol, métal à mémoire de forme, reprennent leur diamètre nominal à la température du corps.

Le surcoût et les inconvénients des endoprothèses font que leur implantation n'est pas systématique.

Les indications actuelles de mise en place d'une endoprothèse sont :

- « Echec ou résultats insuffisants après une angioplastie : sténose résiduelle importante (>30%), dissection occlusive ou menaçante.
- Implantation de première intention devant des lésions complexes : sténoses multiples, longues, irrégulières et complexes
- Récidives post-angioplastie » (Toledano, 2001)
- Recanalisation

Les angioplasties iliaques sont généralement suivies systématiquement de la pose d'un stent car les résultats sont excellents à long terme.

Les stents actifs sont imprégnés d'une substance antiproliférative (paclitaxel, sirolimus) diminuant l'hyperplasie intime et permettant ainsi de réduire le risque de resténose. Cependant, ces stents retardent aussi la réendothélialisation et la cicatrisation du vaisseau, majorant ainsi le risque thrombotique. En effet, tant que le vaisseau n'est pas endothélialisé, une thrombose peut se produire. La thérapie antiagrégante doit alors être intensifiée. La bithérapie antiagrégante est prolongée jusqu'à 1 an après l'intervention, voire plus. Ils sont très peu utilisés dans l'artérite des membres inférieurs. (Couppié et al, 2005) (Manzo-Silberman et al, 2007)

Les endoprothèses couvertes associent des endoprothèses classiques avec des matériaux prothétiques (PTFE, polyester). Leur maillage est recouvert d'une fine membrane synthétique. Elles peuvent être utilisées après une recanalisation d'occlusions complètes ou dans le traitement d'anévrismes de l'aorte ou des artères iliaques.

1.8.2.3 Les endartéiectomies, avec ou sans plastie d'élargissement

1.8.2.3.1 Définition

Une endartéiectomie consiste en l'ablation d'une lésion athéromateuse par clivage de la paroi artérielle jusqu'à la partie externe de la média.

La fermeture de l'artériotomie est faite par suture directe ou par la mise en place d'un patch d'élargissement.

1.8.2.3.2 Indication

Les indications d'endartéiectomies reculent progressivement devant le succès des traitements endovasculaires. Cette technique est limitée aujourd'hui aux lésions segmentaires de la carotide et du trépied fémoral. Elle peut être utilisée aussi en complément à la réalisation d'un pontage.

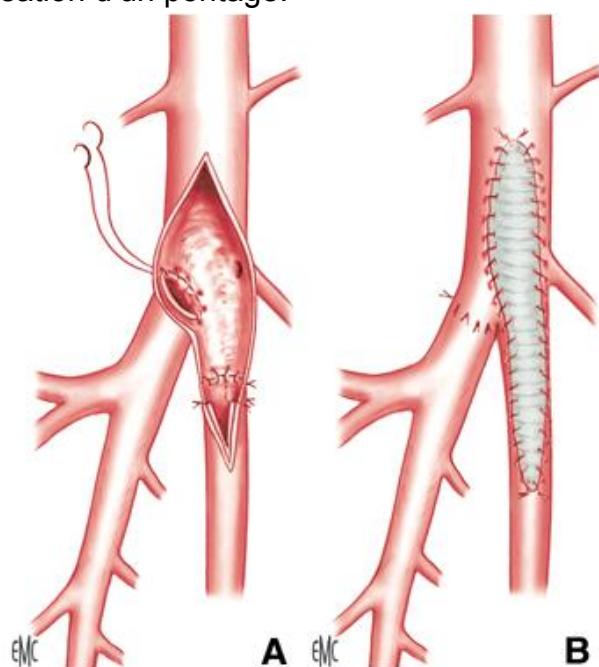


Figure 6 : Endartéiectomie de l'artère fémorale commune et de l'artère fémorale superficielle puis fermeture par un patch prothétique. (Chafké et al, 2010)

1.8.2.3.3 Place des plasties d'élargissement

La fermeture de l'artère peut être effectuée par la mise en place d'un patch d'élargissement, veineux ou prothétique, notamment si l'artère est de petit calibre. Ce patch permet de diminuer la resténose, en autorisant d'emblée un bon remodelage anatomique du vaisseau.

1.8.2.4 Les pontages

1.8.2.4.1 Définition

Les pontages permettent de remplacer ou de court-circuiter l'artère athéromateuse. Ils sont généralement réalisés avec une veine ou une prothèse en polymères. Il s'agit de la technique de référence dans le traitement de lésions occlusives étendues. La perméabilité des pontages dépend de l'étage où ils sont implantés. Les pontages proximaux sont associés avec une meilleure perméabilité à long terme. Cette perméabilité dépendra aussi du lit d'aval, et de la longueur du pontage et du matériel employé.

On distingue :

- **Les pontages anatomiques** : ils empruntent un trajet parallèle aux artères natives. Exemples : pontage aorto-aortique, aorto-iliaque,aortobifémoral, fémoropoplité, fémorojambier
- **Les pontages extra-anatomiques** : ils ne suivent pas un trajet vasculaire habituel et empruntent un trajet différent de l'artère pathologie. Exemples : pontage axillofémoral, fémorofémoral croisé.

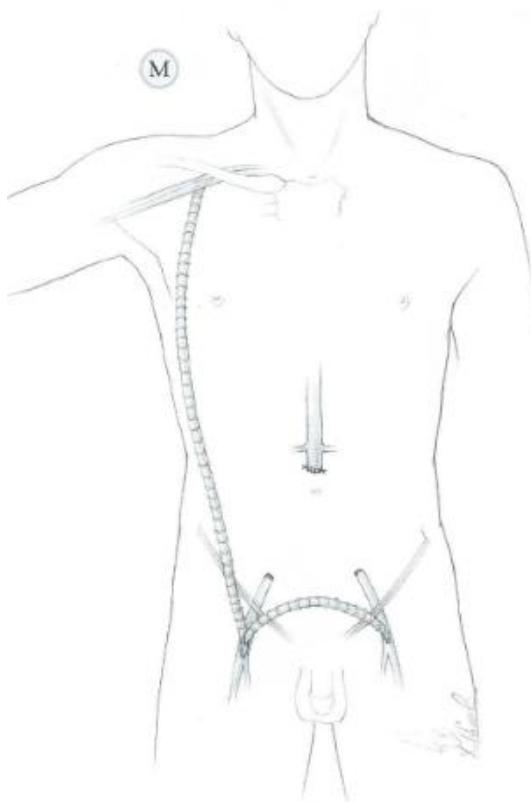


Figure 7 : Pontage axillo-fémoral (Zarins et al, 2007)

1.8.2.4.2 Les différents types de greffon employés

Le matériel utilisé pour la réalisation d'un pontage peut être :

- Matériel prothétique
- Matériel autogène (veineux ou artériel)
- Allogreffe (veineux ou artériel)

Le substitut vasculaire idéal doit répondre à trois impératifs : une faible thrombogénicité, une bonne cicatrisation et une bonne stabilité à long terme. (Chakfé et al, 2010)

Les substituts synthétiques et les autogreffes veineuses sont les plus fréquemment employés.

Une greffe veineuse autologue permet d'obtenir les meilleurs résultats à long terme, principalement sur les artères de petit calibre. En effet, la présence d'un endothélium sur la surface réduit le risque de thrombose. La veine la plus fréquemment utilisée est la veine grande saphène, aussi appelée saphène interne, car la longueur disponible est souvent importante et elle s'adapte bien à un régime de flux artériel. Il est nécessaire de réaliser un échomarquage la veille de l'intervention. Si la saphène interne n'est pas disponible, il est possible de prélever la saphène externe (de plus petit diamètre), les veines superficielles du membre supérieur, les veines fémorales superficielles ... La veine est prélevée avec le plus grand soin et toutes ses collatérales sont ligaturées. La veine peut être positionnée de façon *in situ*. Alors, les valvules sont détruites par voie endoveineuse à l'aide d'un valvulotome. En effet, les valvules peuvent être à l'origine d'une thrombose ultérieure du pontage. Sinon, la veine est inversée, les valvules sont alors dans le sens du flux artériel.

Les pontages prothétiques sont généralement en PolyTetraFluoroEthylène (PTFE) ou en PolyEthylèneTéréphthalate (PET, Dacron®). Ils sont surtout adaptés à la chirurgie des artères de moyen et gros calibre (aorte, iliaque, fémorale superficielle).

L'autogreffe artérielle est rare. Théoriquement, il s'agit d'un bon substitut mais l'utilisation est limitée par le nombre réduit de sites de prélèvement. L'artère iliaque interne et la fémorale superficielle sont facilement prélevables, elles peuvent alors être remplacées par une prothèse.

1.8.2.4.3 Indication

Les lésions occlusives étendues sont les indications habituelles des pontages. La classification TASC II recommande une technique chirurgicale en cas de lésions de type D. Aussi, la chirurgie est préférable pour les lésions de type C chez les patients ayant un bon rapport bénéfice-risque.

Le pontage aorto-bifémoral est le traitement de référence en cas de lésions aorto-iliaques diffuses. Le pontage axillo-fémoral est en principe réservé aux patients à haut risque chirurgical ou chez qui l'abord abdominal est contre-indiqué.

A l'étage fémoro-poplité, la réalisation d'un pontage est indiquée en cas de lésions occlusives diffuses, de calcifications artérielles. Toutes les artères du membre inférieur peuvent être le siège d'une revascularisation. Aussi, à cet étage, le trajet du pontage peut être anatomique ou extra-anatomique.

1.8.2.4.4 Indication préférentielle des greffons prothétiques

Les greffons prothétiques sont surtout adaptés à la chirurgie des artères de gros calibre (aorte, iliaque) ou utilisés comme patch d'élargissement. On les retrouve ainsi dans la réalisation de pontages aortique, aorto-iliaque, aorto-fémoral ou encore ilio-fémoral ou fémoro-fémoral.

Les résultats sont médiocres pour la réalisation de pontages fémoro-poplités sous-articulaires. Leur perméabilité est toujours significativement inférieure à celle des pontages réalisés avec une veine grande saphène. Des pontages prothétiques peuvent néanmoins être utilisés pour le remplacement des vaisseaux de petit calibre en l'absence de greffon veineux autologue.

1.8.2.4.5 Indication préférentielle des greffons veineux

L'autogreffe veineuse constitue le substitut présentant les meilleures performances pour la réalisation des pontages sur les artères de petit calibre. Elle est à privilégier pour les pontages infra-géniculés.

Les greffons veineux sont ainsi recommandés pour des pontages fémoro-poplités, fémoro-jambiers, fémoro-pédieux, poplitéo-pédieux.

En absence de veine grande saphène, il est recommandé de rechercher un autre matériel veineux disponible (veine grande saphène controlatérale, veine petite saphène, veine basilique, veine céphalique).

1.8.2.4.6 Indication préférentielle des allogreffes artérielles

Les allogreffes artérielles proviennent de prélèvements multi-organes et sont cryopréservées et stockées dans une banque de tissus après surveillance virologique. Elles sont principalement indiquées dans le traitement des infections de prothèse. On les retrouve aussi dans les revascularisations distales pour sauvetage du membre en l'absence de capital veineux autologue. (Chakfé et al, 2010)

1.8.2.4.7 Indication préférentielle des allogreffes veineuses

Les allogreffons veineux sont obtenus à partir de veines saphènes prélevées sur donneurs vivants lors d'un *stripping* pour traitement de varices, ou plus exceptionnellement lors d'un prélèvement sur un cadavre.

Leurs indications sont :

- Revascularisation des membres inférieurs avec indication de pontage veineux en l'absence de capital veineux autologue exploitable
- Voie d'abord pour hémodialyse
- Remplacement de pontages infectés.

1.8.2.4.8 Indication préférentielle des pontages composites

Un pontage composite désigne la compilation de plusieurs matériaux. Ils peuvent être réalisés lorsque l'autogreffe veineuse est insuffisamment longue. On a donc recours à une prothèse pour le segment proximal et on utilise l'autogreffe veineuse pour le passage du pli de flexion du genou et l'anastomose distale afin d'éviter les plicatures et diminuer le risque d'hyperplasie intime.

1.8.2.5 Les gestes combinés

1.8.2.5.1 Définition

Les gestes combinés désignent l'association de plusieurs techniques de revascularisation au cours d'une même intervention.

1.8.2.5.2 Les différents types de combinaisons

- Endartériectomie et dilatation d'amont ou d'aval
- Endartériectomie et pontage
- Pontage et dilatation

1.8.2.5.3 Indications

Les gestes combinés sont indiqués pour des stades III ou IV avec des lésions à plusieurs niveaux

- Exemple : angioplastie iliaque couplée à un pontage fémorodistal ou pontage aorto-fémoral associé à une angioplastie fémorale superficielle

1.9 Risque thrombogène du patient artéritique

La lésion endothéliale est la cause principale de thrombose artérielle. La mise à nu du sous-endothélium entraîne simultanément l'activation du système de coagulation et l'activation plaquettaire qui s'auto-entretiennent.

1.9.1 Thrombogénicité liée à la plaque d'athérome

Les plaques d'athérosclérose ont un potentiel thrombotique élevé. La thrombose est la complication majeure de la plaque d'athérome. Elle résulte de l'activation de l'hémostase et de la cascade de coagulation.

La rupture ou l'érosion de la chape fibreuse entraîne l'exposition des éléments thrombogènes du noyau lipidique, en particulier le facteur tissulaire. Cela va déclencher la constitution d'un thrombus plaquettaire puis l'activation de la coagulation afin de renforcer et stabiliser le caillot.

Le thrombus peut ensuite être intégré à la lésion et participer à la réduction de la lumière du vaisseau ou se détacher en embolus et obstruer la circulation distale.

La rupture de la plaque peut être déclenchée par :

- Des facteurs intrinsèques à la plaque pouvant la fragiliser
- Des facteurs extrinsèques (effort important, poussée hypertensive)
- Exposition à des facteurs infectieux (virus de la famille Herpes, *Cytomegalovirus, Chlamydia trachomatis*) (Delahaye et al, 2013)

La plaque d'athérome est le siège d'une activité apoptotique intense. Il s'agit du facteur essentiel de thrombogénicité de la plaque. L'importante apoptose affectant les macrophages, les lymphocytes, les cellules musculaires lisses, les cellules endothéliales, est à l'origine de la déstabilisation des lésions d'athérosclérose.

1.9.2 Thrombogénicité liée aux facteurs de risque cardiovasculaire

1.9.2.1 Impact du tabac

Le tabac est un puissant facteur thrombogène. Il augmente l'agrégabilité plaquettaire, la viscosité sanguine et le taux de fibrinogène et diminue la fibrinolyse physiologique. Aussi, le tabac entraîne un spasme artériel, c'est-à-dire un rétrécissement brutal du calibre des artères. (Lagruie et al, 2010)

1.9.2.2 Impact de l'hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie est un facteur de risque d'athérosclérose, mais pas de thrombose. Les LDL interviennent dans les toutes premières étapes du processus athéromateux. L'entrée des LDLs dans la paroi artérielle est d'autant plus importante que le taux de LDLs sanguins est important. Les LDLs sont ensuite oxydés et deviennent toxiques pour l'endothélium. Les LDLs oxydés stimulent l'agrégation plaquettaire et la synthèse de substances pro-coagulantes et de facteurs de croissance. (Ait-Oufella et al, 2013)

1.9.2.3 Impact de l'HTA

L'hypertension artérielle entraîne une augmentation des contraintes mécaniques sur la paroi artérielle. Cette tension pariétale est à l'origine d'une agression cellulaire, entraînant un stress oxydatif et une dysfonction endothéliale. Les propriétés initiales de l'endothélium sont altérées au profit de propriétés pro-thrombotiques et vasoconstrictrices. La dysfonction de l'endothélium est à la fois cause et conséquence de l'hypertension artérielle. (Yannoutsos et al, 2012)

1.9.2.4 Impact du diabète

Le patient diabétique a un risque cardiovasculaire élevé. En effet, le diabète augmente le risque d'AVC, d'infarctus et d'AOMI. Ce risque athérothrombotique serait lié à leur état pro-inflammatoire et pro-thrombotique.

Les différentes études réalisées ont montré de nombreuses anomalies dans le mécanisme d'action des plaquettes des patients diabétiques. Notamment, les patients diabétiques de type 2 ont des taux circulants supérieurs d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI) comparativement à des patients non diabétiques. (Juhan-Vague et al, 1989) En effet, l'hyper insulinémie retrouvée chez les patients diabétiques de type 2 augmenterait la synthèse hépatique de PAI, entraînant une diminution de la fibrinolyse.

On observe aussi une augmentation du taux de fibrinogène, contribuant à la formation du clou plaquétaire et à l'agrégation plaquétaire . De plus, il est noté une augmentation de l'expression de récepteurs comme GPIIb-IIIa, augmentant la liaison et donc l'adhésion et l'agrégation plaquétaire. (Vinik et al, 2001)

1.9.2.5 Impact de l'âge.

Le risque de thrombose augmente avec l'âge. Différentes modifications concourent à l'augmentation de ce risque :

- **Modifications anatomiques** : épaississement et dilatation des artères
- **Modifications fonctionnelles** : dysfonction endothéliale
 - o Diminution de la dilatation endothélium-dépendante : diminution de la production de NO, diminution de l'expression de eNO-synthase.
 - o Augmentation des taux d'ADMA (*Asymmetric Dimethyl Arginine*) : inhibiteur endogène de NO-synthase.
- **Altération des fonctions plaquéttaires** : modification de l'agrégabilité plaquétaire
 - o Elévation des taux de bêta-thromboglobuline (BTG), facteur 4 plaquétaire (FP4).
 - o Plus faible agrégation à l'ADP et au collagène
 - o Plaquettes moins sensibles à l'inhibition par la prostacycline
- **Elévation de facteurs de l'inflammation** :
 - o Fibrinogène : précurseur de fibrine et agent de liaison des plaquettes activées
 - o Facteur de Willebrand : permet l'adhésion plaquétaire à l'endothélium endommagé
 - o CRP (protéine C réactive) : reflet d'une inflammation systémique sous-jacente, facteur de risque de survenue d'événement cardio-vasculaire.
 - o Interleukine 6 (IL-6) : rôle majeur dans la phase aiguë de la réaction inflammatoire, induit la synthèse de CRP.

- **Elévation de facteurs nutritionnels :**

- Hyperhomocystéinémie : taux d'homocystéine plasmatique augmente progressivement avec l'âge. Pourrait favoriser les thromboses par cytotoxicité endothéliale, inhibition de la vasodilatation induite par le flux, activation plaquettaire et de la formation de thrombus, prolifération des cellules musculaires vasculaires, déplétion en monoxyde d'azote endothélial. (Mahé et al, 2005)

1.9.3 Thrombogénérité liée aux gestes chirurgicaux

1.9.3.1 Impact des dilatations et recanalisations

Lors d'une angioplastie, la pression transmise par le ballonnet va impacter la plaque d'athérome et entraîner son remodelage. Cela va entraîner un effet abrasif en superficie à l'origine d'une désendothélialisation de la paroi vasculaire. Il en résulte l'adhésion, activation, agrégation de plaquettes au niveau de la lésion. D'où la nécessité de la prescription d'un traitement antithrombotique afin de limiter ce risque thrombogène. (Decalf et al, 2008)

En effet, les cellules endothéliales représentent une barrière de protection contre la thrombose. Mais en cas de traumatisme vasculaire, la zone endothéliale lésée se dénude et les composants sous-endothéliaux, thrombogènes, notamment le collagène et facteur de Willebrand, sont exposés au contact du sang. Les plaquettes adhèrent et libèrent le contenu de leurs granules, en particulier l'ADP (adénosine diphosphate), le PDGF (*Platelet derived growth factor*). Aussi, la libération de facteur tissulaire déclenche la voie intrinsèque de la coagulation aboutissant à la formation de thrombine, qui active l'agrégation plaquettaire. (Cassar et al, 2003)

Aussi, le traumatisme vasculaire causé par l'angioplastie est à l'origine d'un phénomène de resténose, consistant en une hyperplasie myo-intimale. Elle provient de la migration de cellules musculaires lisses de la média vers l'intima et leur prolifération. Le PDGF, facteur de croissance sécrété par les plaquettes activées est un puissant chémo-attractant, il stimule la migration des cellules musculaires lisses depuis la média vers l'intima. C'est également un agent mitogène, stimulant la prolifération des cellules musculaires lisses sur le site de la lésion. Les cellules musculaires lisses sécrètent alors de la matrice extra-cellulaire en grande quantité provoquant un rétrécissement de la lumière artérielle traumatisée. Il a été montré que la resténose débutait 24 heures après le traumatisme et que l'épaississement intimal était maximal 3 mois après. (Fabiani, 1994)

La resténose après dilatation est également liée au retour élastique de la paroi artérielle et à la reprise d'une fonction contractile des cellules musculaires lisses.

1.9.3.2 Impact des endartéiectomies

Lors d'une endartéiectomie, il est réalisé le clivage de la paroi artérielle au niveau de la média. Il n'y a donc plus d'endothélium protecteur, créant ainsi une zone thrombogène et une hyperplasie intime.

Les patchs d'élargissement permettent de diminuer l'hyperplasie myointimale en augmentant le diamètre de l'artère et en diminuant les perturbations hémodynamiques. (Branchereau et al, 2004) (Ricco et al, 2009)

1.9.3.3 Impact des anastomoses de pontages

Les anastomoses sont des zones de traumatisme important. Ce traumatisme est ainsi à l'origine d'une hyperplasie intime, due à la prolifération de cellules musculaires lisses migrant depuis la média. Cela est également du à l'existence de modifications hémodynamiques au niveau des anastomoses. L'endothélium est ainsi soumis à des forces de cisaillement anormales, entraînant une activation plaquettaire. L'hyperplasie intime a tendance à se développer plutôt au niveau de l'anastomose distale. (How et al, 2009)

1.9.3.4 Impact du greffon

Il a été montré que les traitements antiagrégants plaquettaires ne permettaient pas de diminuer l'hyperplasie intime à l'origine de l'échec des pontages artériels.

(Clowes et al, 1977) (Fuster et al, 1986) Cependant, la thrombogénicité du matériau employé joue un rôle important.

Toutes les études comparant la perméabilité des pontages veineux et prothétiques montrent que la perméabilité des pontages prothétiques est toujours significativement inférieure à celle des pontages veineux. (Veith et al, 1986) (AbuRahma et al, 1999) (Burger et al, 2000) (Johnson et al, 2000) (Klinkert et al, 2003)

En effet, par la présence d'un endothélium et de ses propriétés antithrombotiques, le risque de thrombose est faible pour un pontage en autogreffe saphène. Il a été montré que des pontages fémoro-poplités prothétiques (Dacron® ou PTFE) fixaient des plaquettes marquées à l'indium 111, alors qu'après un pontage veineux, la fixation était faible ou nulle. (Pumphrey et al, 1983) Aussi, bien qu'elle diminue avec le temps, la fixation des plaquettes sur prothèses persiste plusieurs années après leur implantation, principalement au site d'anastomose. (Goldman et al, 1982) Les pontages prothétiques ont aussi un risque infectieux plus élevé.

Les prothèses en PTFE et en polyester ont des perméabilités comparables. (Devine et al, 2004) (Post et al, 2001) (Green et al, 2000) (Robinson et al, 1999)

Cependant, la perméabilité des pontages veineux dépend aussi de la qualité du prélèvement. Le prélèvement doit impérativement être le plus atraumatique possible.

En effet, l'existence de zones traumatisées par les clamps ou le passage du valvulotome peut être à l'origine de thromboses précoces.

1.9.3.5 Impact de la longueur du greffon

En mécanique des fluides, la résistance vasculaire d'un vaisseau de longueur L et de rayon r, dans lequel circule un fluide de viscosité η , est donnée par la formule :

$$R = \frac{8\eta L}{\pi r^4}$$

Ainsi, la résistance est proportionnelle à la longueur du vaisseau. Donc plus la longueur est importante, plus les résistances à l'écoulement sont importantes. La revue de la littérature a montré que la perméabilité des pontages courts était supérieure à celle des pontages longs. (Ricco et al, 2008)

1.9.3.6 Impact du trajet du greffon

Les pontages traversant une zone de flexion (genou, hanche) sont soumis à des forces importantes de flexion, compression, torsion. (Fabiani, 1994) En effet, les plicatures et les compressions des pontages réduisent le diamètre du conduit et donc son débit.

Aussi, les pontages anatomiques obtiennent généralement de meilleurs résultats que les pontages extra-anatomiques. La réalisation d'un pontage anatomique limite naturellement les contraintes mécaniques par compression et plication compte-tenu de son trajet. Ce n'est pas toujours le cas des pontages extra-anatomiques, réalisés souvent en position sous-cutanée.

1.9.3.7 Impact du lit d'aval

La qualité du lit d'aval joue un rôle primordial dans le succès immédiat et à long terme du pontage. Plus le lit d'aval est dégradé, plus les résistances périphériques sont importantes. Le lit d'aval doit pouvoir accepter un volume sanguin qui permet de conserver une vitesse de flux au-dessus du seuil de thrombose. (Fabiani, 1994)

1.9.3.8 Impact de la fonction cardiaque

La fonction ventriculaire gauche conditionne la pression systémique et le débit circulatoire. Le débit d'un pontage dépend de la pression artérielle de proche amont et du débit engendré par la fonction ventriculaire gauche. Une insuffisance cardiaque est à l'origine d'une hypoperfusion périphérique entraînant des modifications rhéologiques avec agrégation globulaire et plaquettaires et activation leucocytaire. Une insuffisance cardiaque pourra donc limiter le débit d'une reconstruction par pontage.

1.10 Notre problématique

Cette première partie montre que l'artérite des membres inférieurs est une maladie fréquente et grave, dont la principale cause est l'athérosclérose. Elle met l'accent sur le risque thrombogène particulier du patient artéritique, notamment après une intervention de revascularisation, justifiant la prescription d'antiagrégants plaquettaires. Néanmoins, on observe qu'il n'existe pas de consensus concernant l'utilisation des antiagrégants dans l'AOMI et que les antiagrégants plaquettaires disponibles manquent d'AMM dans cette indication. Notamment, l'aspirine ne possède pas d'AMM spécifique dans l'AOMI alors qu'elle occupe actuellement une place essentielle dans la prise en charge de l'artérite périphérique. L'étude de la littérature doit donc permettre de déterminer si :

- L'absence d'AMM spécifique dans l'AOMI est justifiée car l'aspirine y est inefficace, et elle ne doit donc pas être prescrite dans cette indication
- Ou si l'aspirine a toute sa place dans l'AOMI, et une AMM est alors indispensable.

De même, aucun antiagrégant plaquettaire ne possède d'indication, seul ou en association, après un pontage ou une angioplastie.

Il paraît alors indispensable par une étude exhaustive de la littérature disponible, de décider d'une stratégie thérapeutique antithrombotique adéquate, raisonnée et justifiée.

2 REVUE DE LA LITTERATURE

2.1 Prévention du risque cardio-vasculaire chez le patient artéritique

2.1.1 Place de l'aspirine

Bien que l'aspirine soit validée dans l'athérosclérose en général, son utilisation est moins bien documentée dans l'AOMI. Toutes les recommandations actuelles, françaises et internationales, préconisent l'utilisation d'aspirine en prévention du risque cardio-vasculaire chez le patient artéritique. Toutefois, celles-ci se fondent toutes sur une méta-analyse publiée en 2002. (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002) Cette importante méta-analyse, incluant 287 études et 13500 patients (dont 9214 artéritiques), regroupe tous les essais cliniques étudiant les effets des antiagrégants plaquettaires chez les patients à haut risque d'évènement cardio-vasculaire, publiés avant septembre 1997. Elle montre que les antiagrégants plaquettaires permettent de réduire d'environ 25% le risque d'évènement vasculaire ischémique grave chez ces patients. Les résultats trouvés chez le patient artéritique sont similaires : l'étude conclut une diminution d'environ 23% du risque d'évènement vasculaire majeur par les antiagrégants plaquettaires.

Ces conclusions ont été cependant plusieurs fois discutées et critiquées ces dernières années.

En 2006, une étude française a analysé les 5 essais évaluant spécifiquement l'aspirine dans l'AOMI dans la méta-analyse de 2002. En effet, sur les 26 essais portant sur la claudication intermittente, seulement 5 étudient l'effet de l'aspirine. De plus, ces essais incluent peu de patients et ont recours à des doses d'aspirine très largement supérieures aux doses recommandées (975-1500 mg/jour). Cette nouvelle méta-analyse montre une fréquence similaire des événements vasculaires majeurs pour les patients recevant l'aspirine (10,6%) et le placebo (13,6%). (Lechat et al, 2006)

Les résultats observés sont donc bien différents de l'effet global des antiagrégants observé précédemment.

Une analyse similaire réalisée en 2009, incluant 18 essais montre que l'aspirine, seule ou en association au dipyridamole, ne diminue pas de manière significative la survenue d'évènement cardiovasculaire. Seule une diminution significative de la survenue d'AVC non fatals a été notée. (Berger et al, 2009)

L'étude POPADAD corrobore également ces résultats négatifs, en concluant que l'aspirine (100 mg/jour) n'abaisse pas l'incidence d'évènement cardio-vasculaire chez des patients diabétiques avec une AOMI asymptomatique. (Belch et al, 2008)

2.1.2 Evaluation du clopidogrel

L'indication du clopidogrel dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs s'appuie sur les résultats de l'étude CAPRIE, dont les résultats ont été publiés en 1996. Cette étude évalue l'efficacité relative du clopidogrel et de l'aspirine dans la prévention secondaire d'événements athérothrombotiques. L'étude CAPRIE inclut 19 185 patients présentant un AVC récent, un infarctus du myocarde récent ou porteurs d'une AOMI. Les patients ont reçu de façon aléatoire 75 mg de clopidogrel ou 325 mg d'aspirine et ont été suivis pendant 1 à 3 ans. Le critère d'efficacité principal était un critère composite de survenue d'AVC ischémique, d'infarctus du myocarde ou de décès d'origine vasculaire. Dans la population générale de CAPRIE, le bénéfice du clopidogrel n'a été que de 8,7%. Cependant, le bénéfice du clopidogrel est beaucoup plus grand chez les patients claudicants. Chez ces patients, le clopidogrel permet de réduire de 24% le risque d'évènement vasculaire par rapport à l'aspirine. Aussi, les hémorragies sévères, particulièrement gastro-intestinales, ont été plus fréquentes avec l'aspirine qu'avec le clopidogrel. (Caprie Steering Committee, 1996)

Cependant, les recommandations actuelles (HAS, TASC, ACC/AHA, ...) ne privilégient pas le clopidogrel par rapport à l'aspirine en raison d'un différentiel de prix considérable et d'un bénéfice jugé modeste.

Alors, plusieurs études coût-efficacité ont été réalisées afin d'évaluer les 2 stratégies thérapeutiques.

Une étude française, notamment, a réalisé une sous-analyse de l'étude CAPRIE et a ainsi montré que pour une population de patients souffrant d'AOMI estimée à 327 000 patients par l'Assurance Maladie en 2004, on observait la survenue de 5952 évènements sur une année dus à un non-traitement par clopidogrel : 2025 IDM, 1157 AVC, 579 décès d'origine vasculaire et 2191 hémorragies gastro-intestinales. Le nombre de journées d'hospitalisation généré par ces évènements est estimé à 60 394 journées, engendrant ainsi un coût direct de 33,85 millions d'euros pour le système de santé. A ce coût élevé, s'ajoute une altération importante de la qualité de vie des patients. Finalement, le choix du clopidogrel améliore la prévention des évènements ischémiques et hémorragiques avec un ratio coût-efficacité (10 393 €/année de vie gagnée) deux à trois fois inférieur aux seuils acceptables par l'OMS et permet d'éviter un nombre important de journées d'hospitalisation. (Priollet et al, 2007)

Plusieurs autres études internationales tirent des conclusions similaires et montrent que le clopidogrel est finalement plus rentable que l'aspirine. (Kourlaba et al, 2012) (Logman et al, 2010) (Berger et al, 2008) (Haldemann et al, 2001) (Karnon et al, 2005) (Schleinitz et al, 2004) (Jones et al, 2004)

Ces études démontrent que bien que le traitement par aspirine soit beaucoup moins coûteux, il entraîne davantage d'évènements critiques coûteux, à l'origine d'un coût important pour le système de santé.

2.1.3 Place d'une double anti-agrégation plaquettaire

Le bénéfice potentiel d'une double anti-agrégation plaquettaire a été étudié dans l'étude CHARISMA (*Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events*). Cette étude prospective, randomisée inclut 15603 patients à risque athérothrombotique élevé ou présentant une coronaropathie, une AOMI ou une maladie cérébro-vasculaire. Elle compare la prescription d'aspirine seule à l'association d'aspirine et de clopidogrel. Après un temps de suivi moyen de 28 mois, on ne retrouve pas de différence significative en ce qui concerne le critère d'efficacité principal (critère combiné d'infarctus du myocarde, AVC, décès d'origine vasculaire). Cependant, le traitement combiné est à l'origine d'une augmentation du taux de complications hémorragiques modérées. Si l'on s'intéresse uniquement aux patients symptomatiques, on note un faible bénéfice à la double anti agrégation plaquettaire. Néanmoins, cette étude ne supporte pas l'utilisation au long cours d'un traitement combiné par aspirine et clopidogrel. (Bhatt et al, 2006)

Aussi, les recommandations de l'ACC/AHA de 2005 ne soutiennent pas la mise en place d'un traitement combiné par rapport à un seul antiagrégant plaquettaire chez les patients artéritiques. (Hirsch et al, 2006)

2.1.4 Place des AVK

Les anticoagulants oraux n'ont actuellement pas de place dans la prise en charge chronique de l'AOMI. Il n'existe pas de données suffisantes concernant leur utilisation dans l'artériopathie non opérée. Les bénéfices des AVK seraient dépassés par le risque d'hémorragie sérieuse qu'ils engendrent. (Dettori et al, 1989)

2.2 Prévention de l'occlusion des pontages

2.2.1 Place de l'aspirine

L'aspirine est recommandée par l'ACCP (*American College of Chest Physicians*) pour les pontages prothétiques sous-inguinaux. Il est recommandé de débuter son administration en pré-opératoire. (Clagett et al, 2004)

Plusieurs études ont montré l'efficacité de l'aspirine dans l'amélioration de la perméabilité des pontages prothétiques périphériques :

Green RM et al.	1982	Augmentation du taux de perméabilité de pontages prothétiques en PTFE par l'aspirine
Goldman et al.	1984	Diminution du taux de thrombose des pontages prothétiques par une association aspirine + dipyridamole
Donaldson et al.	1985	L'inhibition de la fonction plaquettaire par une association aspirine + dipyridamole améliore la perméabilité de pontages fémoro-poplités en Dacron.
Clyne et al.	1987	L'aspirine diminue le risque de thrombose à 6 semaines de la réalisation pontages prothétiques
Bucek et al.	2000	L'aspirine est supérieure au placebo après un pontage sous-inguinal en PTFE

Gassman et al.	2013	L'utilisation pré- et post-opératoire de l'aspirine est associée avec une augmentation de la perméabilité à 2 ans de pontages prothétiques et une amélioration du taux d'amputation.
----------------	------	--

Pumphrey et al. ont montré qu'une association aspirine-dipyridamole permettait de diminuer la fixation des plaquettes sur les greffons prothétiques. Cependant, du fait d'une faible fixation basale, ce traitement a peu d'effet sur les pontages veineux. (Pumphrey et al, 1983)

Une étude a cependant démontré que si les traitements antiagrégants plaquettaires (aspirine, dipyridamole) avaient peu d'influence sur la perméabilité des pontages veineux, ils permettaient néanmoins de réduire le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC ischémique chez ces patients. Cela justifie donc leur prescription après un pontage veineux. (Mc Collum et al, 1991)

2.2.2 Place du clopidogrel

Il n'existe pas d'étude disponible traitant de l'efficacité du clopidogrel en monothérapie après la réalisation d'un pontage périphérique. L'effet du clopidogrel est étudié uniquement dans une double antiagrégation plaquettaire.

2.2.3 Place d'une double antiagrégation plaquettaire

L'effet d'une double antiagrégation plaquettaire sur la perméabilité des pontages sous-inguinaux a été étudié dans l'étude CASPAR (*Clopidogrel and Acetylsalicylic acid in bypass Surgery for Peripheral Arterial disease*) réalisée en 2010. Cette étude montre que l'ajout de clopidogrel à l'administration d'aspirine ne réduit pas significativement le risque d'occlusion, de procédure de revascularisation, d'amputation ou de décès. Aussi, l'ajout de clopidogrel entraîne une augmentation non significative du risque hémorragique. Cependant, en réalisant une analyse secondaire en fonction du type de pontage, les auteurs concluent que l'ajout de clopidogrel est bénéfique pour les patients ayant reçu un pontage prothétique, entraînant une perméabilité comparable à celle des pontages veineux. (Belch et al, 2010)

2.2.4 Place des AVK

L'étude BOA (*Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin Study*) est une étude multicentrique randomisée comparant l'aspirine (80 mg/jour) et les anticoagulants oraux (INR cible : 3-4) après un pontage sous-inguinal chez 2960 patients. (Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin Study Group, 2000)

La localisation des pontages était répartie ainsi : pontage fémoro-poplité haut (46%), fémoro-poplité bas (34%), fémoro-crural (36%), fémoro-pédieux (2%). Après une période de suivi de 21 mois en moyenne, les auteurs observent que le taux

d'occlusion des pontages est identique entre les deux groupes, mais que le risque hémorragique est supérieur chez les patients ayant reçu un AVK.

Cependant, en analysant les résultats en fonction de la nature du pontage, on observe un bénéfice des anticoagulants oraux dans la prévention de l'occlusion des pontages veineux alors que le risque d'occlusion des pontages prothétiques est plus faible chez les patients traités par aspirine. Cette étude montre donc que le traitement antithrombotique approprié doit être choisi en fonction de la nature du pontage. Les anticoagulants oraux représentent le traitement optimal pour la prévention de la thrombose des pontages veineux sous-inguinaux et sont globalement plus efficaces pour réduire la survenue d'événements ischémiques. A l'inverse, l'aspirine est le traitement de premier choix des pontages prothétiques. L'étude BOA met néanmoins en évidence une balance fragile entre bénéfices antithrombotiques et effets indésirables hémorragiques. Une analyse secondaire de l'étude BOA montre que l'âge (> 75 ans), l'hypertension artérielle et le diabète sont les principaux facteurs de risque hémorragique chez les patients sous AVK après pontage périphérique. Cette étude montre néanmoins que même les patients à haut risque hémorragique doivent être traités par AVK après un pontage veineux. En effet, si ces patients avaient reçu de l'aspirine, la diminution du risque d'hémorragies majeures aurait été au prix de davantage de thromboses de pontages et d'événements ischémiques. (Ariesen et al, 2005)

En réalisant une étude coût-efficacité des AVK et de l'aspirine selon les résultats de l'étude BOA, on montre que les coûts et la qualité de vie sont similaires chez les patients traités par AVK et aspirine. Les coûts supplémentaires de « monitoring » des AVK sont limités et ne doivent pas jouer de rôle dans la décision thérapeutique. (Oostenbrink et al, 2001)

L'INR cible optimal après pontage périphérique est situé entre 3 et 4. En effet, c'est dans cet intervalle que l'incidence des événements ischémiques et hémorragiques est la plus faible. (Tangelder et al, 2001)

Cependant, les différentes recommandations ne supportent pas l'utilisation d'anticoagulants oraux en routine en raison d'un risque hémorragique accru. La HAS recommande l'ajout d'AVK à l'aspirine en cas de pontage sous-inguinal à haut risque d'occlusion et d'amputation et pour une durée limitée (< 1 an). (HAS, 2006) Les différentes études disponibles dans la littérature montrent des résultats contradictoires. Kretschmer et al. montrent une amélioration de la perméabilité, du taux de sauvetage du membre et de la survie après un pontage veineux fémoro-poplité chez les patients ayant reçu un traitement au long cours par AVK. (Kretschmer et al, 1987) (Kretschmer et al, 1992)

Il faut cependant noter que dans la première partie de l'étude publiée en 1987, 12% des patients ont été retirés de l'étude en raison de complications hémorragiques. D'autres études similaires ont néanmoins conclu que la prise d'AVK au long cours d'AVK n'améliorait pas la perméabilité de pontages veineux mais entraînait une augmentation significative du taux de complications hémorragiques. (Arvidsson et al, 1990) (Johnson et al, 1997)

Cependant, dans l'une de ces études, il a été montré que 30% des patients n'étaient pas observants au traitement ou avaient un INR inférieur à la valeur cible au moment de 'la thrombose du pontage.

L'ajout d'AVK au traitement par aspirine après un pontage périphérique n'aurait ainsi que quelques indications. L'ajout d'anticoagulant oral ne montrerait pas de bénéfice pour la plupart des pontages. La prescription d'AVK est à réserver aux pontages à haut risque d'échec. (Johnson et al, 2002) (Rosenthal et al, 1987)

Une étude a comparé l'efficacité d'une association clopidogrel et AVK avec une association d'antiagrégants plaquettaires (aspirine + clopidogrel). Elle a permis de montrer que si une association de clopidogrel et de warfarine permettait d'augmenter la perméabilité du pontage et de réduire le nombre d'évènement cardiovasculaire, ces effets bénéfiques étaient obtenus avec une augmentation importante des complications hémorragiques. Il est donc impossible de recommander une telle association. (Monaco et al, 2012)

2.3 Dilatations

2.3.1 Données basées sur les études réalisées au niveau coronarien

Peu d'études ont été réalisées concernant l'utilisation des anti-thrombotiques dans les suites d'une intervention endovasculaire périphérique. La plupart des recommandations actuelles se fondent sur les études menées au niveau coronarien. Les recommandations de la HAS sont plutôt frileuses. En effet, celle-ci souligne uniquement qu'« il est habituel, dans les suites immédiates de la mise en place d'une endoprothèse pour AOMI, de mettre en route un traitement associant aspirine (75 à 160 mg/jour) et clopidogrel pendant les premières semaines ». Elle ne manque néanmoins pas de rappeler que cette prescription est hors AMM. (HAS, 2006)

La littérature coronarienne a pu largement mettre en évidence les effets bénéfiques des antiagrégants plaquettaires après une procédure endovasculaire. Les différentes études montrent que l'utilisation à long terme d'antiagrégants plaquettaires chez les patients subissant une intervention percutanée coronarienne réduit la fréquence d'évènements cardio-vasculaires.

Selon une étude de 2001, le clopidogrel en association avec l'aspirine réduit de 31% le risque de décès, infarctus du myocarde ou de revascularisation urgente dans les 30 jours après une angioplastie coronarienne. (Mehta et al, 2001)

L'étude CREDO (*Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation*) est un essai randomisé en double aveugle chez des patients subissant une intervention percutanée coronarienne programmée, comparant :

- Un groupe recevant 300 mg de clopidogrel en pré-traitement 3 à 24 heures avant la procédure puis 75 mg/jour pendant 1 an
- Un groupe sans pré-traitement recevant 75 mg/jour de clopidogrel pendant 1 mois

Tous les patients ont également reçu de l'aspirine. Le critère de jugement principal était un critère composite de décès vasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'AVC ischémique.

L'étude CREDO met en évidence la supériorité d'une association aspirine-clopidogrel par rapport à une monothérapie aspirine-placebo pour prévenir les complications ischémiques d'une intervention percutanée coronarienne. (Steinhubl et al, 2002) Les résultats de l'étude montrent aussi que le clopidogrel administré moins de 6 heures avant l'angioplastie n'apparaît pas supérieur au placebo. Cependant, son bénéfice est nettement supérieur s'il est donné de manière plus précoce. Le moment optimal serait de 24 heures avant l'intervention. (Steinhubl et al, 2006) On peut alors s'étonner de la mise en route du traitement « dans les suites immédiates de la mise en place d'une endoprothèse » dans les recommandations de la HAS alors que les études réalisées au niveau coronarien recommandent de débuter le traitement 24 à 48 heures avant la procédure. L'administration d'une dose de charge est une pratique très répandue en pathologie coronarienne.

L'étude CREDO souligne également le bénéfice de prolonger le traitement par clopidogrel jusqu'à 1 an après la procédure : ce traitement prolongé est en effet associé avec une diminution de 27% de l'incidence d'évènements ischémiques. (Steinhubl et al, 2002)

Aussi, selon l'étude CLASSICS (*Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study*), une double antiagrégation plaquetttaire par clopidogrel et aspirine avec une dose de charge de clopidogrel offre un rapport bénéfice/risque favorable, en terme de sécurité, tolérance et efficacité. La dose de charge de 300 mg de clopidogrel a bien été tolérée, notamment sans augmentation du risque hémorragique. (Bertrand et al, 2000)

2.3.2 Rôle d'une association anti-plaquetttaire

L'ACCP (*American College of Chest Physicians*) recommande un traitement par aspirine chez tous les patients après une angioplastie des membres inférieurs (avec ou sans stent) et indique que par analogie avec les données de la littérature coronarienne, « il est raisonnable » d'associer aspirine et clopidogrel pour les angioplasties d'artères de jambe à haut risque. (Clagett et al, 2004)

Dans une étude de 2004, Cassar et al. ont recherché l'effet antiplaquettaire d'une association aspirine et clopidogrel vs aspirine seule chez des patients artéritiques bénéficiant d'une revascularisation endovasculaire. La fonction plaquetttaire a été évaluée par cytométrie en flux, avant le début du traitement, avant l'intervention puis 1h, 24h et 30 jours après. Les résultats montrent qu'une double anti agrégation plaquetttaire entraîne un puissant effet anti- plaquetttaire, à la fois avant et après la procédure. Aussi, la fonction plaquetttaire résiduelle est considérablement diminuée 12 heures après l'administration d'une dose de charge de 300 mg de clopidogrel. Chez les patients ayant reçu une association d'aspirine et de clopidogrel on observe une suppression significative de l'activité plaquetttaire 24 heures après la procédure.

A contrario, l'activité plaquettaire est augmentée chez les patients recevant de l'aspirine seule. Cela suggère que les taux de perméabilité peuvent être améliorés par une association antiplaquettaire. (Cassar et al, 2005)

Aussi, l'étude MIRROR (*Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy*) a montré qu'une double antiagrégation plaquettaire diminue la concentration de marqueurs de l'activation plaquettaire (CD40L, β -TG) au site de l'intervention par rapport à un traitement par aspirine, chez des patients ayant subit une angioplastie, avec ou sans stent, pour une lésion fémoro-poplitée. Les patients ayant reçu du clopidogrel en ont tiré un bénéfice clinique avec un taux significativement plus bas de revascularisations de la lésion cible 6 mois après l'intervention. (Tepe et al, 2012)

2.3.3 Durée du traitement anti-thrombotique

Une étude récente de 2013 montre que si une double anti agrégation plaquettaire permet de diminuer le nombre de revascularisations de la lésion cible, l'avantage de l'ajout de clopidogrel ne persiste pas après son arrêt. Ainsi, chez des patients à haut risque de resténose, il peut être utile de prolonger la double anti agrégation plaquettaire. (Strobl et al, 2013)

2.4 Gestion péri-opératoire des antithrombotiques en chirurgie vasculaire

Les patients artéritiques ont un risque d'évènement cardio-vasculaire important, particulièrement en période péri-opératoire. Les chirurgiens vasculaires sont ainsi continuellement confrontés à la question de l'arrêt ou de la poursuite du traitement antiagrégant lors de l'intervention.

La HAS et l'ANSM recommandent de « poursuivre l'aspirine à faible dose lors d'une chirurgie vasculaire, quel que soit le site, en prévention primaire et secondaire ». (HAS, 2012)

En effet, il a été montré une diminution de la mortalité post-opératoire chez les patients sous aspirine à faible dose, comparativement à ceux dont le traitement a été arrêté. (Feringa et al, 2006)

En revanche, l'arrêt du clopidogrel n'augmentant pas le risque de complication cardio-vasculaire pour le patient, ils recommandent « d'interrompre le clopidogrel en cas de bithérapie aspirine-clopidogrel, 5 jours avant une chirurgie des membres inférieurs ». (HAS, 2012) L'étude CASPAR montre en effet que les évènements thrombotiques ne sont pas plus fréquents chez les patients ayant reçu uniquement de l'aspirine, comparés à ceux ayant reçu de l'aspirine et du clopidogrel. (Belch et al, 2010)

Burdess et al. montrent néanmoins qu'une double anti agrégation en période péri-opératoire permet de réduire des bio-marqueurs d'athérothrombose (troponine,

agrégation plaquettaire) sans augmenter le risque hémorragique. (Burdess et al, 2010)

Aussi, des études récentes démontrent que l'utilisation péri-opératoire du clopidogrel, en association avec de faibles doses d'aspirine, n'est pas associée avec une augmentation des complications hémorragiques après plusieurs types d'interventions de chirurgie vasculaire. En effet, ils ne constatent pas d'augmentation du taux de réopération pour cause hémorragique, de transfusion, d'hématome chez les patients ayant reçu la double anti agrégation plaquettaire. (Stone et al, 2011) (Saadeh et al, 2013)

3 DISCUSSION

3.1 Influence du terrain

3.1.1 Age

Il a été vu précédemment que le sujet âgé constituait un terrain favorisant les thromboses et que cette augmentation du risque thrombotique était multifactorielle. Cependant, le sujet âgé présente aussi un risque hémorragique accru. Or, les recommandations actuelles ne font aucune distinction entre les adultes jeunes et les personnes âgées. Les indications, contre-indications et posologies des antiplaquettaires et anticoagulants ne diffèrent pas en fonction de l'âge du patient (sauf contre-indication du prasugrel après 75 ans). Aussi, les personnes âgées sont fréquemment exclues des essais cliniques, donc peu d'études et de données sont disponibles dans cette population. Aussi, il n'existe pas de définition officielle du sujet âgé, mais il est généralement admis qu'un patient est âgé à partir de 65 ans.

On se peut alors se poser la question de savoir si une personne âgée doit recevoir le même traitement antithrombotique qu'un adulte jeune ou si ce traitement doit être considéré en fonction de l'âge du malade... L'augmentation du risque thrombotique chez la personne âgée pourrait laisser penser qu'il est préférable de mettre en place un traitement antithrombotique plus agressif. Mais il est indispensable que le rapport bénéfice-risque reste favorable. Le risque hémorragique doit être maîtrisé. Aussi, les personnes âgées sont souvent poly médicamenteuses. Le risque d'interaction médicamenteuse est donc plus fréquent et doit être recherché systématiquement (antiagrégants plaquettaires, AVK, corticoïdes, AINS, héparines, IPP, statines, antidépresseurs ISRS...) . La poly médication augmente aussi le risque iatrogène chez la personne âgée. De même, les pathologies associées sont aussi plus fréquentes, ainsi que les situations de contre-indications (ulcère gastro-intestinal, saignement digestif, antécédent d'hémorragie cérébrale). Les personnes âgées sont plus à risque de chute et les troubles cognitifs sont plus fréquents. La mise en place d'un traitement anticoagulant oral peut donc être difficile car il requiert l'adhérence totale du patient au traitement. Aussi, les personnes âgées ont une plus grande sensibilité aux AVK. L'âge ne doit pas constituer une barrière à l'introduction d'un traitement par AVK mais doit néanmoins être considéré comme un facteur de risque hémorragique supplémentaire. Cela nécessite des précautions. Tout d'abord, il faut préférer un AVK à demi-vie longue (warfarine) afin de limiter les fluctuations de l'INR. Aussi, la dose initiale doit être diminuée de moitié, voire de 75%. Le patient âgé étant très sujet aux fluctuations de l'INR, il faut porter attention aux changements d'habitudes alimentaires. Une modification des apports en aliments riches en vitamine K pourrait modifier l'INR.

Concernant l'utilisation des antiplaquettaires, l'âge ne diminue pas l'action de ces traitements. Il paraît donc finalement logique, après considération du risque

hémorragique et thrombotique accru, que le traitement doit rester identique à celui de l'adulte jeune, après vérification des interactions médicamenteuses et contre-indications.

3.1.2 Diabète

L'artérite des membres inférieurs chez le patient diabétique est plus précoce, plus fréquente et plus grave. La maladie cardio-vasculaire constitue la cause principale de décès prématuré dans la population diabétique. Le diabète augmente le risque de maladie coronarienne, d'AVC et de maladie artérielle périphérique. Chez le patient diabétique, il coexiste un état pro-inflammatoire, pro-thrombotique et pro-athéromateux. Il a été vu précédemment que le patient diabétique avait un risque thrombotique accru du fait d'une hyper agrégation plaquettaire. Il a été montré que l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP de patients diabétiques était significativement plus importante que chez des patients non diabétiques. (Angiolillo et al, 2006)

Le risque cardio-vasculaire du patient diabétique et artéritique dépend aussi de l'âge du patient, l'ancienneté du diabète, l'existence d'une néphropathie diabétique et du contrôle glycémique, tensionnel et lipidique. Les patients concernés sont principalement les diabétiques de type 2 dont l'insulinorésistance altère les fonctions plaquettaires et la coagulation. Chez le diabétique de type 1, le risque cardiovasculaire dépend de la durée d'évolution du diabète, du contrôle du diabète et de l'existence d'une néphropathie associée. En effet, les adolescents diabétiques seraient déjà touchés par l'athérosclérose par rapport à d'autres patients du même âge non diabétiques. (Krantz et al, 2004)

Aussi, le diabète serait à l'origine d'une diminution de l'action des médicaments antiplaquettaires. Cela pourrait contribuer à l'augmentation du risque athérothrombotique. (Angiolillo et al, 2005)

Plusieurs études suggèrent que des doses plus fortes d'aspirine seraient nécessaires chez les diabétiques. (Watala et al, 2004) (Abaci et al, 2005) (DiChiara et al, 2007) En effet, chez ces patients, il persiste fréquemment une forte réactivité plaquette après administration d'une faible dose d'aspirine (75-160 mg/jour). L'étude POPADAD a mis en évidence les résultats négatifs de l'efficacité de l'aspirine chez les diabétiques. (Belch et al, 2008)

Certains auteurs expliquent ce phénomène par le renouvellement accéléré du pool plaquette chez les diabétiques. La durée d'efficacité de l'aspirine est ainsi diminuée et son bénéfice ne persiste pas durant toute la journée. Ils plaident alors en faveur d'un fractionnement des doses d'aspirine chez les patients diabétiques. (Drouet et al, 2012)

Cependant, ce phénomène serait compensé chez le diabétique âgé par le ralentissement des possibilités de l'hématopoïèse lié à l'âge.

Aussi, il existerait chez le patient diabétique une diminution de l'efficacité du clopidogrel. En effet, le diabète est l'origine d'une augmentation des activités estérasiques, entraînant une dégradation plus importante du clopidogrel après son

absorption intestinale et ainsi une diminution de la génération de métabolite actif. La diminution des effets du clopidogrel concerne particulièrement les diabétiques traités par insuline. (Angiolillo et al, 2006) Aussi, l'étude CHARISMA suggère que l'utilisation du clopidogrel devrait être évitée en cas de néphropathie diabétique, en dehors des situations de bithéraphie post-interventionnelles, en raison d'une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire. (Bhatt et al, 2006)

Il pourrait alors être utile chez ces patients d'évaluer leur réponse aux traitements antiplaquettaires, au moyen de tests simples et standardisés. Aussi, toutes ces modifications incitent à mettre en place un traitement antiplaquetttaire plus agressif chez le patient diabétique et à en augmenter les doses. L'étude CHARISMA a néanmoins montré qu'il n'y avait pas d'avantage à une association antiplaquetttaire par aspirine et clopidogrel au long cours, en dehors des périodes post-revascularisation ou post-infarctus. (Bhatt et al, 2006) Aussi, la HAS estime qu'il n'y a pas de données suffisantes pour recommander d'augmenter les doses d'aspirine chez les patients diabétiques. (HAS, 2012)

3.1.3 Insuffisance rénale

Les patients insuffisants rénaux ont un risque très élevé d'évènement cardio-vasculaire. Le risque de mortalité cardio-vasculaire est multiplié par 30 chez le patient insuffisant rénal traité par hémodialyse par rapport à la population générale, et par 3 chez les patients en insuffisance rénale modérée. (Kessler, 2002)

Il n'existe pas de contre-indication à l'administration d'un traitement antithrombotique par aspirine, clopidogrel ou AVK chez l'insuffisant rénal, ni d'adaptation posologique nécessaire. Il existe cependant chez ces patients un paradoxe consistant en une augmentation concomitante du risque thrombotique et du risque hémorragique, appelé par certains auteurs « je bouche plus et je saigne plus ». Cet état prothrombotique associé à une tendance hémorragique serait lié à des troubles complexes de l'hémostase. L'anémie est l'un des principaux facteurs de l'augmentation du temps de saignement au cours de l'insuffisance rénale chronique, elle est consécutive à la diminution de la production d'érythropoïétine (EPO) par le rein. En effet, une baisse de l'hématocrite est à l'origine d'une modification des interactions entre les plaquettes et le vaisseau, en modifiant l'adhérence des plaquettaires au sous-endothélium. Les manifestations hémorragiques chez l'insuffisant rénal sont également dues à des anomalies plaquettaires (anomalie des prostaglandines plaquettaires, de l'expression des récepteurs Gplb et GpllbIIla, thrombopénie) et des anomalies vasculaires (anomalies du facteur de Willebrand, du monoxyde d'azote (NO), des prostaglandines, de la fibrinolyse). De plus, cette tendance au saignement est aggravée par l'héparinisation au cours des séances d'hémodialyse.

L'état inflammatoire associé à l'insuffisance rénale chronique serait à l'origine d'une activation de la coagulation. Aussi, le risque thrombotique serait lié à une diminution des taux plasmatiques des inhibiteurs de la coagulation (protéine C, protéine S,

antithrombine-III), à une augmentation de la prévalence des anticorps anti phospholipides et à une hyperagrégabilité plaquettaire. (Brunet et al, 2007)

Il existe une augmentation de la résistance à l'aspirine chez l'insuffisant rénal. (Tarikulu et al, 2011)

Aussi, la réponse au clopidogrel est réduite chez l'insuffisant rénal, particulièrement chez le patient dialysé. (Muller et al, 2011) Il n'y aurait néanmoins pas de bénéfice à doubler la dose de clopidogrel. (Park et al, 2009) Cela inciterait donc à la prescription d'antiagrégants plaquettaires récents (prasugrel, ticagrélor) dont la réponse est plus puissante et plus homogène. Le risque de saignement impose une prudence extrême à la prescription d'anticoagulants oraux.

3.1.4 Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque constitue un problème important de santé publique. Il s'agit d'une maladie grave, dont l'incidence et la prévalence augmentent dans les pays occidentaux. Il a été vu précédemment que l'insuffisance cardiaque entraînait une baisse de débit périphérique et pouvait conditionner le succès d'un pontage ou d'une dilatation. Aussi, les médicaments utilisés pour soigner l'insuffisance cardiaque contribuent à la baisse de la pression artérielle. L'insuffisance cardiaque doit donc être considérée comme un facteur thrombogène supplémentaire, à prendre en considération lors de l'élaboration de la stratégie thérapeutique médicamenteuse, et pourrait alors conduire à adopter un traitement antithrombotique plus agressif.

3.1.5 Tabagisme

Le tabac est l'un des facteurs de risque majeur et facilement évitable. Il est particulièrement lié à l'artérite des membres inférieurs. La cigarette a une action thrombogène, vasoconstrictive et arythmogène. Son arrêt est impératif chez le patient avec une artériopathie périphérique. Une aide au sevrage tabagique doit être proposée.

Cependant, de par son action sur les enzymes responsables du métabolisme du clopidogrel, le tabac semble modifier de façon positive l'effet bénéfique du clopidogrel. Un seuil d'au moins un demi-paquet par jour est nécessaire pour influencer de façon significative l'efficacité du clopidogrel. (Gurbel et al, 2013) (Desai et al, 2009) (Gremmel et al, 2009) Cet effet pourrait ainsi compenser au moins partiellement l'augmentation du risque thrombogène chez le patient artéritique fumeur.

3.2 Influence de la longueur du pontage

Il a été vu précédemment que la longueur du pontage influençait sa perméabilité. Ainsi, la perméabilité des pontages courts serait meilleure que celle des pontages longs. (Ricco et al, 2008) Ainsi, la longueur du pontage pourrait influencer la décision thérapeutique. Par exemple, la réalisation d'un long pontage veineux (pontage fémoro-poplité bas, fémoro-jambier), notamment chez un patient à risque cardio-vasculaire pourrait être une indication à la mise en route d'un traitement par anticoagulants oraux.

3.3 Influence du greffon

La revue de la littérature a permis de montrer que le choix du traitement anti-thrombotique devait se faire tout d'abord en fonction de la nature de greffon. En effet, si les antiagrégants plaquettaires constituent le traitement de choix après la réalisation d'un pontage prothétique, ils auraient peu de place après un pontage veineux. Le bénéfice serait uniquement lié à la diminution du risque d'évènement cardio-vasculaire. Après un pontage veineux, il est préférable de débuter un traitement par anticoagulant oral. Cependant, leur utilisation en routine n'est pas supportée par la plupart des recommandations, en raison d'une balance bénéfice/risque trop fragile. La prescription d'un AVK serait donc à réserver aux pontages veineux à haut risque de thrombose. Il est ainsi indispensable de définir précisément les situations où la prescription d'un AVK est préférable : lit d'aval dégradé avec artérite jambière sévère (une artère de jambe perméable ou moins).

3.4 Influence du lit d'aval

Il a été vu que la qualité du lit d'aval influençait le pronostic des patients. Certains auteurs ont donc jugé utile d'utiliser un score de lit d'aval afin d'identifier les malades les plus à risque. Ils ont ainsi proposé de renforcer le traitement médical chez les patients avec un mauvais lit d'aval. (Davies et al, 2008) Les patients avec un mauvais lit d'aval sont ceux avec une artérite jambière modérée (2 artères de jambe /3) ou avec une artérite de jambe sévère (1 artère de jambe/3 ou moins).

3.5 Problème de la résistance aux anti-plaquettaires et place des tests de réactivité plaquettaire

Les dernières années ont vu naître le concept de « résistance aux antiplaquettaires ». Cela désigne la persistance d'une réactivité plaquettaire élevée et la récidive d'évènements ischémiques malgré le traitement. La fréquence de résistance varie largement selon les études. La « résistance à l'aspirine » serait finalement plutôt rare malgré des données contraires, et serait principalement liée à un défaut d'observance. (Cuisset et al, 2009) Pourtant, la variabilité de réponse au

clopidogrel serait beaucoup plus fréquente et pourrait concerner environ un quart des patients (partie 1.8.1.3.3.3.4). Si le clopidogrel a été montré supérieur à l'aspirine dans l'artérite des membres inférieurs, la fréquence non négligeable de résistance amène à se questionner sur la pertinence de ce traitement. Une résistance au traitement peut être suspectée en cas de récidive d'évènement ischémique, de thrombose de pontage ou de stent malgré le traitement adéquat.

L'une des solutions imaginée pour dépister et pallier ce problème de résistance a été l'utilisation de tests de réactivité plaquettaire. Leur utilisation actuelle en France est rare et non recommandée en routine. En effet, il a été montré qu'il n'y avait pas de bénéfice clinique à adapter les doses de clopidogrel en fonction de la réactivité plaquettaire. (Collet et al, 2012) Selon les experts, le test est justifié uniquement si le résultat est susceptible de modifier la stratégie de traitement ou si le risque de thrombose est particulièrement élevé. (Aradi et al, 2014) Aussi, les études montrent que les résultats sont très dépendants de la méthode utilisée. Il est donc nécessaire de mettre au point des tests simples, validés et standardisés.

Il a été aussi proposé d'administrer des doses plus importantes. Ainsi, augmenter les doses de clopidogrel pourrait permettre d'augmenter la production de métabolite actif. Certaines études ont pu montrer que l'utilisation de fortes doses de clopidogrel permettait de lutter contre la résistance biologique. (Cuisset et al, 2006) (Angiolillo et al, 2004) Dans l'étude GRAVITAS, le doublement de la posologie chez les patients avec une réactivité plaquettaire élevée n'a pas permis d'en améliorer le pronostic. Après 6 mois, le taux de mortalité cardio-vasculaire, infarctus ou thrombose de stent est strictement identique à celui des patients traités de façon standard. (Price et al, 2011) Une autre difficulté est que la résistance au clopidogrel ne serait pas stable au cours du temps mais serait fluctuante, les patients peuvent passer d'un statut de non-répondeur à répondeur ou l'inverse. (Linnemann et al, 2009)

En cas de mauvaise réponse au clopidogrel, celui-ci pourrait aussi être remplacé par le prasugrel dont le niveau d'inhibition est supérieur et la réponse plus homogène. Cependant, le prasugrel n'a pas été évalué à l'heure actuelle dans l'artérite des membres inférieurs et ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

Ainsi, si la résistance aux antiagrégants plaquettaires est une réalité biologique, il n'existe pas de bénéfice au dépistage sur le long terme. Le manque d'observance pourrait expliquer de nombreux cas d'échec au traitement. Il est donc primordial d'obtenir l'adhérence du patient au traitement et de lui en expliquer l'importance.

3.6 Influence des autres traitements du patient

Les médicaments antiagrégants plaquettaires sont à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. Leur prescription doit donc nécessiter un examen de tous les médicaments du patient. De plus, les patients artéritiques, qui sont souvent poly vasculaires, sont aussi souvent poly médicamentés. Si certaines interactions sont généralement bien connues, d'autres sont souvent ignorées des praticiens.

Une interaction toujours controversée est celle du clopidogrel et des IPP. Les patients recevant un traitement antiagrégant plaquettaire, notamment l'aspirine, reçoivent fréquemment un IPP du fait de la mauvaise tolérance digestive. L'efficacité du clopidogrel peut être diminuée chez les patients recevant un IPP. Ainsi, la prise concomitante d'un IPP et de clopidogrel doit être évitée. Chez les patients sous clopidogrel, le pantoprazole doit être privilégié si un IPP est nécessaire. Aussi, les deux médicaments ayant une demi-vie courte, il peut être suggéré de les séparer de 12 heures. Sinon, les autres antiacides tels que les antihistaminiques H2 peuvent être utilisés sans risque. Bien que la cimétidine soit potentiellement inhibitrice du CYP2C19, intervenant dans le métabolisme du clopidogrel, il n'a pas été montré qu'elle modifiait l'activité pharmacodynamique du clopidogrel.

En effet, si les inhibiteurs du CYP2C19 (fluvoxamine, fluoxétine, moclobémide, fluconazole, carbamazépine, oxcarbazépine,...) peuvent théoriquement diminuer les taux de métabolite actif de clopidogrel, la pertinence clinique de l'interaction est très incertaine. (AFSSAPS, 2009)

L'administration d'une statine fait partie des traitements recommandés chez le patient artéritique. Or, les statines sont susceptibles de réduire l'efficacité du clopidogrel. Même s'il n'a pas été montré que cette interaction était cliniquement significative, il est préférable d'utiliser une statine métabolisée par d'autres voies que les cytochromes, telle que la pravastatine ou rosuvastatine. Pour rappel, la rosuvastatine est aussi contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale.

Les ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine) doivent être utilisés avec prudence avec les antiagrégants plaquettaires et anticoagulants oraux . En effet, ils augmentent le temps de saignement et modifient l'activation des plaquettes. Les ISRS induisent une diminution de la concentration en sérotonine intra plaquettaire, agent proagrégant plaquettaire et vasoconstricteur. La survenue d'un syndrome hémorragique sous ISRS serait un phénomène encore mal connu et probablement sous-notifié. (Nelva et al, 2000)

4 RECOMMANDATIONS

Cette dernière partie propose une stratégie thérapeutique anti-thrombotique à adopter pour chaque situation. Elle s'appuie sur la revue de la littérature et des recommandations existantes, ainsi que sur la discussion réalisée sur les différents facteurs pouvant influencer la décision thérapeutique. L'objectif est de proposer des recommandations simples, pratiques et facilement applicables par les praticiens

Une des questions non totalement résolues est le choix de la molécule antiagrégante à privilégier en cas de monothérapie (aspirine ou clopidogrel). Si les recommandations actuelles favorisent l'aspirine en raison d'un coût supérieur du traitement par clopidogrel et d'une supériorité d'efficacité jugée trop faible, certaines études récentes contestent l'efficacité de l'aspirine dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et la jugent insuffisante. (Lechat et al, 2006) (Berger et al, 2009) (Belch et al, 2010) L'étude CAPRIE a démontré la supériorité du clopidogrel dans la prévention d'événements ischémiques chez le patient artéritique. Ainsi, il permettrait de réduire de 24% le risque d'évènement vasculaire par rapport à l'aspirine. (Caprie Steering Committee, 1996) Ainsi, si le coût de l'aspirine est faible, son utilisation pourrait engendrer à terme un coût important pour le système de santé de par l'augmentation des événements liés à une non-utilisation du clopidogrel. Pourtant, l'utilisation du clopidogrel peut effrayer à cause d'un taux important de patients non-répondeurs. En effet, la « résistance » au traitement pourrait toucher un quart des patients. Ainsi, l'interrogation demeure. Faut-il privilégier le clopidogrel plus efficace sur l'ensemble des patients mais risquant d'être totalement inefficace chez un quart d'entre eux ? Ou faut-il privilégier l'aspirine dont la réponse serait plus homogène mais aussi plus incertaine dans cette indication ? Enfin, un autre point important à prendre en considération est l'existence d'une autorisation de mise sur le marché pour le clopidogrel dans l'artériopathie périphérique, alors que l'aspirine ne possède pas d'AMM spécifique dans cette indication. J'ai donc choisi dans mon travail de privilégier le recours au clopidogrel plutôt qu'à l'aspirine.

4.1 Pontages prothétiques

Nous avons vu précédemment que les pontages prothétiques avaient une tendance particulière à fixer les plaquettes et que cette fixation pouvait être réduite par l'administration d'un traitement antiagrégant plaquettaire. (Pumphrey et al, 1983) L'aspirine permet d'améliorer la perméabilité des pontages prothétiques. (Goldman et al, 1984) (Donaldson et al, 1985) (Clyne et al, 1987) (Bucek et al, 2000) (Gassman et al, 2014)

L'effet du clopidogrel en monothérapie n'a pas été évalué après la réalisation d'un pontage prothétique.

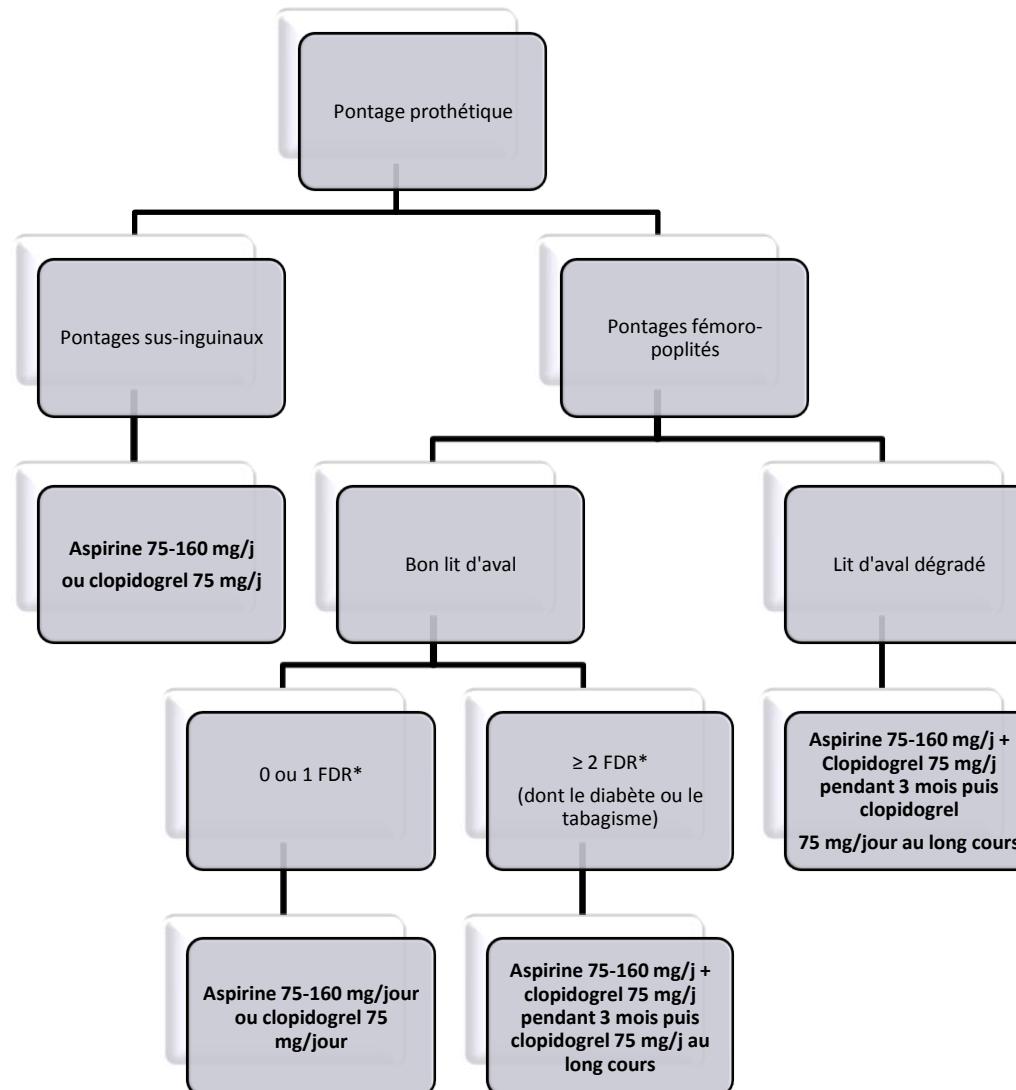
L'étude CASPAR a montré que la perméabilité des pontages prothétiques était nettement meilleure après administration d'une double anti agrégation plaquettaire.

(Belch et al, 2010) La durée de la double anti agrégation plaquettaire a été de 6 à 24 mois dans l'étude CASPAR. Il n'y a pas d'étude permettant d'affirmer quelle est la durée à indiquer. Si l'on se réfère à ce qui est réalisé au niveau coronarien, l'aspirine est recommandée en monothérapie au long cours après un pontage coronarien. Une bithérapie par aspirine et clopidogrel est recommandée pendant 1 an si le pontage est réalisé après un infarctus. Ainsi, il paraît raisonnable de préconiser une double anti agrégation plaquettaire pendant 3 mois après la réalisation d'un pontage à risque important de thrombose (lit d'aval dégradé, patient à risque vasculaire important...)

Le clopidogrel n'a pas été étudié en monothérapie après la réalisation d'un pontage périphérique, ni comparé à l'aspirine dans cette indication. Ainsi, il semble difficile de suggérer son utilisation plutôt que celle de l'aspirine. L'aspirine est alors souvent préférée si une monothérapie est administrée.

L'étude BOA a permis de démontrer que les anticoagulants oraux (AVK) ne permettaient pas d'améliorer la perméabilité des pontages prothétiques, et ils n'ont donc aucune place dans cette indication. (Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group, 2000)

La longueur du pontage, le lit d'aval et les facteurs de risque propres au patient doivent être pris en compte dans l'élaboration de la stratégie thérapeutique.



* FDR (facteur de risque) : tabagisme, diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque

Figure 8 : Stratégie thérapeutique anti-thrombotique suite à la réalisation d'un pontage prothétique périphérique

4.2 Pontages veineux

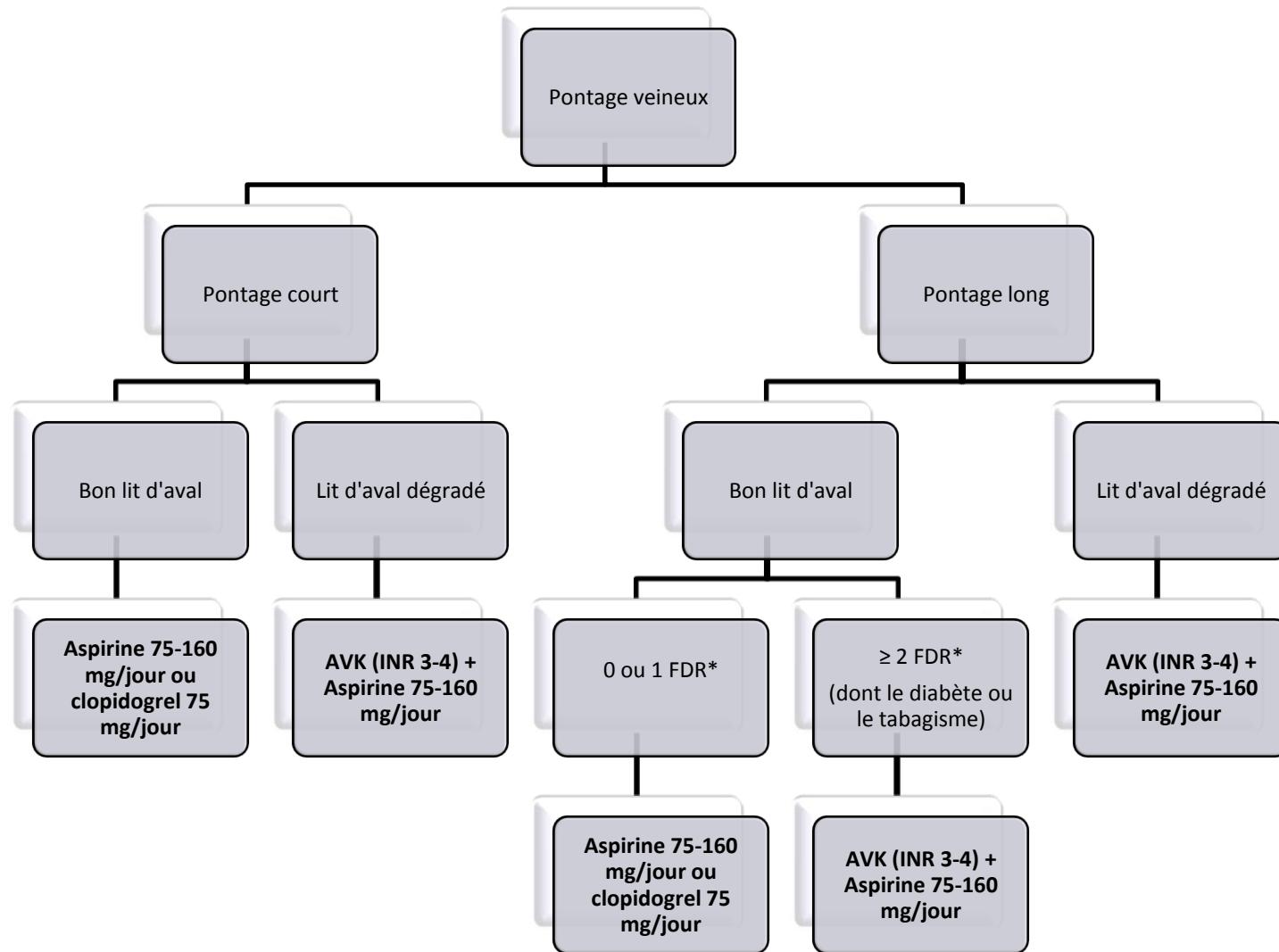
Nous avons vu précédemment que de par la présence d'un endothélium antithrombogène, les greffons veineux ne fixaient pas les plaquettaires et donc que l'administration d'un traitement antiagrégant était justifiée uniquement pas la diminution du risque d'évènement cardio-vasculaire ischémique. (Mc Collum et al, 1991)

Aussi, l'étude BOA a permis de démontrer que les AVK permettaient d'améliorer la perméabilité des pontages veineux et de réduire le risque cardio-vasculaire. (Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group, 2000) Mais, du fait d'une augmentation du risque hémorragique, la prescription d'anticoagulants oraux n'est pas supportée en routine et doit être réservée aux pontages à haut risque d'échec. (Johnson et al, 2002) Selon la HAS, le traitement par AVK doit être instauré pour une durée limitée (inférieure à 1 an). (HAS, 2006)

La longueur du pontage, la qualité du lit d'aval et les facteurs de risque propres au patient doivent être pris en compte afin de définir ces situations.

L'association de clopidogrel et d'un anticoagulant oral entraîne une augmentation significative des complications hémorragiques. (Monaco et al, 2012) Ainsi, si un anticoagulant oral est instauré, il est préférable de l'associer à de l'aspirine plutôt qu'au clopidogrel.

L'étude CASPAR a montré qu'il n'y avait pas de bénéfice à la prescription d'une double anti-agrégation plaquettaire après la réalisation d'un pontage veineux. (Belch et al, 2010)



* FDR (facteur de risque) : tabagisme, diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque

Figure 9 : Stratégie thérapeutique antithrombotique suite à la réalisation d'un pontage veineux périphérique

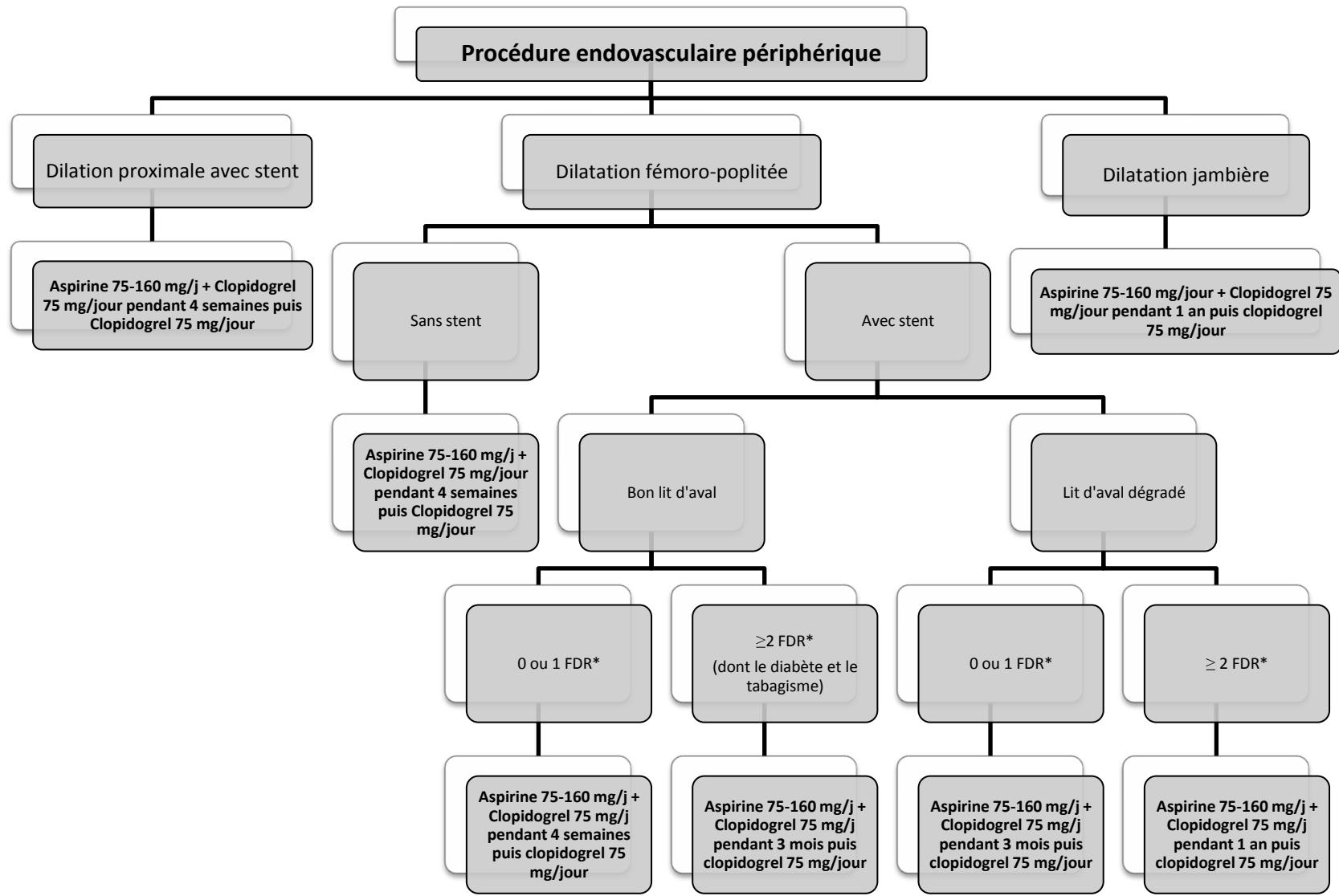
4.3 Dilatations

Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation des antithrombotiques après une angioplastie percutanée périphérique. La plupart des recommandations ont été constituées par analogie avec la littérature coronarienne. En effet, l'étude CREDO a montré la supériorité d'une association aspirine et clopidogrel par rapport à l'aspirine seule suite à une angioplastie coronarienne. Cette étude montre également le bénéfice de prolonger la double anti-agrégation plaquettaire jusqu'à un an après la procédure. (Steinhubl et al, 2002) Actuellement, il est recommandé une bithérapie par aspirine et clopidogrel pendant 1 mois après une angioplastie au ballon, hors contexte d'infarctus.

Concernant les études réalisées au niveau périphérique, Cassar et al. ont montré le bénéfice d'une association d'antiagrégants plaquettaires après une angioplastie percutanée. (Cassar et al, 2005) Il a été également montré que le bénéfice de la double anti agrégation plaquettaire ne persistait pas après son arrêt. Il peut donc être utile de la prolonger chez les patients à haut risque de resténose. (Strobl et al, 2013) La durée du traitement antithrombotique sera donc déterminée en fonction de l'étage de la dilatation (les dilatations distales seront associées avec une double anti agrégation plaquettaire plus longue), le lit d'aval, et les facteurs de risques propres au patient (tabagisme, diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque).

La mise en place d'une endoprothèse n'est pas systématique mais constitue un facteur thrombogène supplémentaire. Son impact sur la décision thérapeutique n'a pas été étudié au niveau périphérique. Cependant, par analogie avec la littérature coronarienne, il semble logique de débuter une double anti agrégation plaquettaire après la pose d'un stent. Les recommandations préconisent une double anti agrégation pendant 1 mois après la pose d'un stent nu et pendant 6 à 12 mois après un stent actif. L'utilisation des stents actifs est très rare au niveau périphérique.

Les durées de traitement indiquées dans l'organigramme ci-dessous reposent sur ce qu'il précède et sur mon propre raisonnement logique. Il m'a paru nécessaire de prolonger la double anti agrégation plaquettaire jusqu'à 1 an après l'intervention chez les patients à haut risque de thrombose (dilatation jambière, dilatation fémoro-poplitée avec stent chez un patient à risque vasculaire important et ayant un lit d'aval dégradé). Dans le cas d'une dilatation proximale ou d'une dilatation fémoro-poplitée sans mise en place de stent où le risque de thrombose est plus faible, la durée d'un mois a été respectée. Enfin, une durée de 3 mois a été préconisée dans des situations intermédiaires. Ces durées peuvent être adaptées au cas par cas, en fonction de l'appréciation du praticien. La littérature montre qu'il peut être utile de prolonger la double anti agrégation plaquettaire au long cours si le risque semble important.



*FDR (facteur de risque) : tabagisme, diabète, insuffisance rénale, insufisance cardiaque

Figure 10 : Stratégie thérapeutique antithrombotique après une procédure endovasculaire périphérique

4.4 Endartériectomies

La réalisation d'une endartériectomie au niveau des membres inférieurs est plus en plus rare depuis le succès des méthodes endovasculaires. Sa réalisation est néanmoins associée à un risque thrombogène du fait d'un clivage de la paroi artérielle au niveau de la média, supprimant ainsi l'endothélium protecteur. Aussi, si un patch d'élargissement est utilisé, il peut être thrombogène. Aucune étude n'a spécifiquement étudié l'utilisation des antiagrégants plaquettaires dans cette indication. Cependant, en cas d'endartériectomie carotidienne, il est recommandé de poursuivre un traitement antiagrégant (aspirine 75-325 mg/jour ou clopidogrel 75 mg/jour) avant et après l'intervention.

4.5 Gestes combinés

Un geste combiné désigne l'association de plusieurs techniques de revascularisation au cours d'une même intervention. Il est le signe d'un stade artéritique avancé avec des lésions à plusieurs niveaux. Les patients concernés ont donc généralement un lit artériel en mauvais état, et un risque athérothrombotique important. Le traitement antithrombotique sera donc particulièrement agressif. Il sera discuté en fonction de la nature du greffon pour le pontage, de la qualité du lit d'aval, de la mise en place d'un endoprothèse ou d'un patch d'élargissement thrombogène et des facteurs de risque du patient.

4.5.1 Dilatation + Pontage

Le traitement adéquat sera décidé en fonction de la nature du pontage. En effet, dans le cas d'un pontage prothétique, il est logique que l'association d'un pontage prothétique et d'une dilatation, avec ou sans stent, entraîne la mise en place d'une double anti agrégation plaquettaire, puisqu'il s'agit du traitement préconisé après ces deux types d'intervention si celles-ci sont réalisées séparément. Par contre, la question se pose dans le cas de l'utilisation d'un greffon veineux. En effet, la prévention de la thrombose des pontages veineux tend à utiliser des anticoagulants oraux alors qu'après une dilatation, il n'y ont aucune place. L'association d'une double anti agrégation plaquettaire et d'un AVK étant inconcevable, il est indispensable d'établir une priorité de prise en charge. Si la dilatation est effectuée au-dessus du pontage, elle conditionne l'alimentation du pontage. Donc si elle se bouche, elle risque d'entraîner la perte du pontage. Si la dilatation est en-dessous, elle conditionne aussi le débit du pontage car une augmentation des résistances due à la baisse de la perméabilité de l'artère dilatée, risque de diminuer le débit du pontage et d'entraîner une thrombose du pontage. Ainsi, dans un premier temps, il est préférable de mettre en place une double anti agrégation plaquettaire afin de sauvegarder la perméabilité de l'artère dilatée car les thromboses d'angioplastie

surviennent généralement dans un délai rapide après l'intervention, tant que la réendothélialisation ne s'est pas faite. Ensuite, dans un second temps, la mise en place d'un traitement anticoagulant pourra être discutée en fonction du risque thrombotique du pontage. Par contre, si la dilatation a lieu à l'étage aortoiliaque, le débit étant important à ce niveau, le risque de thrombose est faible. Alors, un traitement par anticoagulant oral pourra être discuté d'emblée.

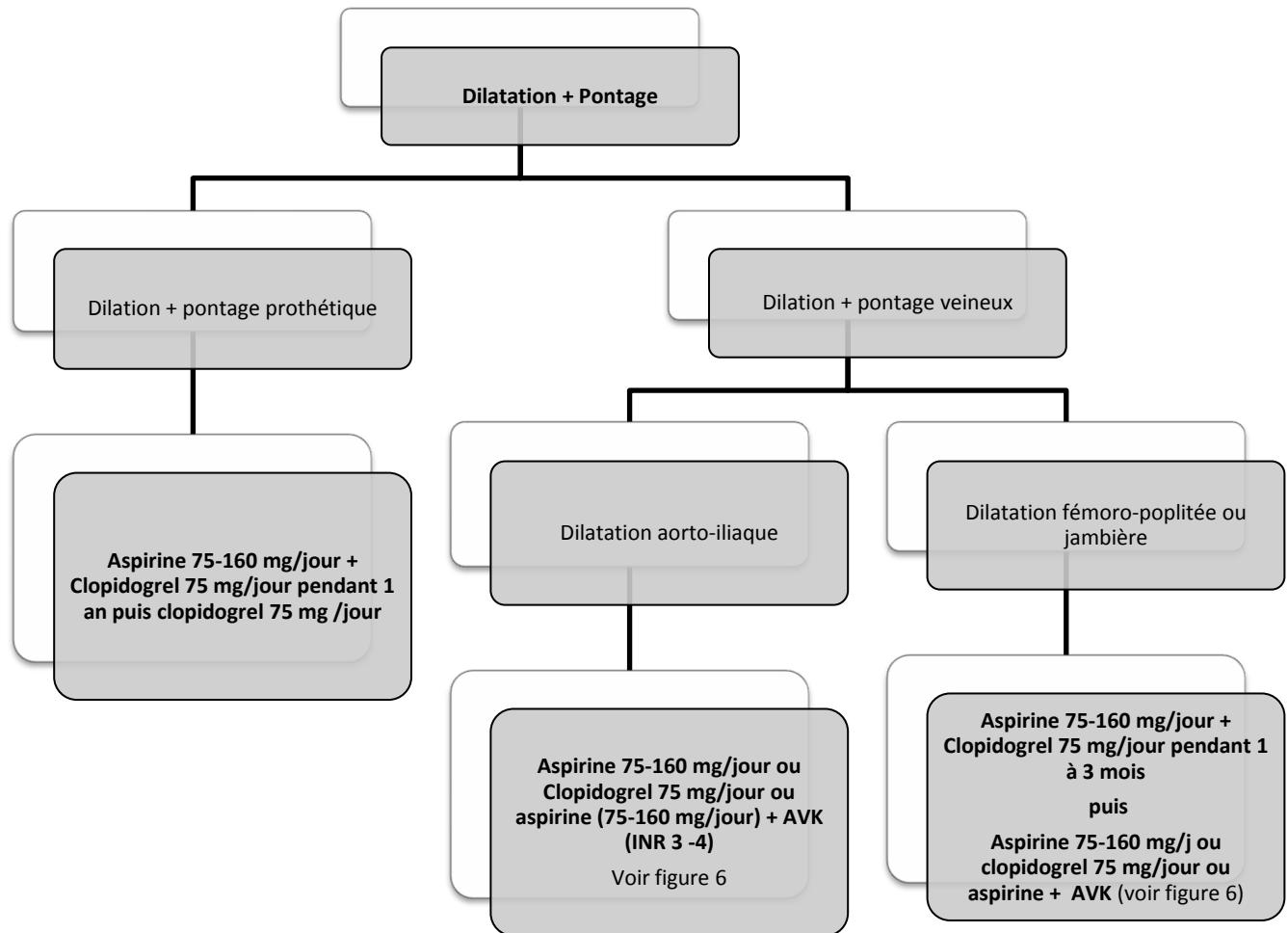


Figure 11 : Stratégie thérapeutique antithrombotique après un geste combiné par dilatation et pontage

4.5.2 Endartériectomie + pontage

Les seules endartériectomies encore réalisées au niveau des membres inférieurs sont localisées au niveau du trépied fémoral. Le traitement adéquat sera ainsi déterminé en fonction de la nature du greffon utilisé pour le pontage. En cas de pontage prothétique, il semble raisonnable de débuter systématiquement une double anti agrégation plaquettaire (aspirine 75-160 mg/jour + clopidogrel 75 mg/jour)

pendant 3 mois, puis de poursuivre uniquement le clopidogrel 75 mg/jour au long cours.

En cas de pontage veineux, il est préférable de se référer à la stratégie thérapeutique du pontage veineux simple (partie 4.2), afin de déterminer s'il s'agit d'une indication à la mise en place d'un traitement par anticoagulant oral ou non.

4.5.3 Endartérectomie + dilatation

En cas de geste combiné par endartérectomie et dilatation, il est préférable de mettre en place une double anti agrégation plaquettaire durant 3 mois à 1 an, en fonction du lit d'aval et des facteurs de risque du patient.

CONCLUSION

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) constitue l'une des manifestations de l'athérothrombose. Elle est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères destinées aux membres inférieurs. C'est une maladie fréquente et grave. Sa gravité vient notamment d'une augmentation particulière de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Sa prise en charge est multidisciplinaire et difficile. Elle est souvent associée à des pathologies complexes telles que le diabète ou l'insuffisance rénale.

Les antiagrégants plaquettaires occupent une place essentielle dans la prise en charge de l'AOMI. Néanmoins, nous avons vu qu'il manquait des recommandations et consensus concernant leur utilisation dans cette pathologie. L'étude de la littérature a permis d'établir des recommandations adaptées à chaque patient en fonction de ses comorbidités, de l'avancée de la maladie et du geste opératoire réalisé.

Malgré tout, des questions restent encore en suspens. Il est nécessaire que davantage d'études soient réalisées. Il est indispensable de mener des études randomisées, en double aveugle et à large échelle, comparant les différents antiagrégants plaquettaires entre eux et leur association, dans chaque situation. Notamment, l'utilisation des antiagrégants plaquettaires après une procédure endovasculaire manque particulièrement d'études disponibles. Des sous-groupes de patients doivent être réalisés en fonction de l'artère dilatée ou pontée, des facteurs de risque vasculaires du patient, afin de garantir une meilleure adaptation du traitement à chaque situation. Aucune étude actuelle ne fait de distinctions.

Aussi, il est primordial de confirmer la supériorité du clopidogrel par rapport à l'aspirine dans l'artérite des membres inférieurs, ainsi que l'enjeu de la résistance au clopidogrel et de l'utilisation des tests biologiques de résistance. Si le coût du clopidogrel semble plus important au premier abord, son utilisation permettrait de réaliser des économies de santé car elle engendrerait moins d'accidents cardio-vasculaires et de complications.

Enfin, il me semble indispensable d'encadrer ces prescriptions. En effet, la quasi-totalité des prescriptions d'antiagrégants plaquettaires chez un patient artéritique sont réalisées hors AMM. Seul le clopidogrel bénéficie d'une AMM dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients artéritiques.

BIBLIOGRAPHIE

- ABACI A, YILMAZ Y, CALIKSAN M, BAVRAM F, CETIN M, UNAL A, CETIN S. Effect of increasing doses of aspirin on platelet function as measured by PFA-100 in patients with diabetes. *Thromb Res*, 2005, 116(6), pp.465-470
- ABURAHMA AF, ROBINSON PA, HOLT SM. Prospective controlled study of polytetrafluoroethylene versus saphenous vein in claudicants patients with bilateral above-knee femoropopliteal bypasses. *Surgery*, 1999, 126(4), pp.594-601
- AFSSAPS. Les antisécrétaires gastriques chez l'adulte, Recommandations de bonne pratique. 2007
- AFSSAPS, Interaction entre le clopidogrel et les inhibiteurs de la pompe à proton – Lettre aux professionnels de santé, 2009
- Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), Echographie-Doppler dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Service d'Evaluation des Technologies, 2002.
- AIT-OUFELLA H, MALLAT Z, TEDGUI A. Physiopathologie de l'athérosclérose. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Angéiologie, 2013, [19-0090]
- ALLEMANG MT, RAJANI RR, NELSON PR, HINGONARI A, KASHYAN VS. Prescribing patterns of antiplatelet agents are highly variable after lower extremity endovascular procedures. *Ann Vasc Surg*, 2013, 27(1), pp.62-67
- ANGIOLILLO DJ, FERNANDEZ-ORTIZ A, BERNARDO E, RAMIREZ C, SABATE M, BANUELOS C, HERNANDEZ-ANTOLIN R, ESCANED J, MORENO R, ALFONSO F, MACAVA C. High clopidogrel loading dose during coronary stenting : effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J*, 2004, 25(21), pp.1903-1910
- ANGIOLILLO DJ, FERNANDEZ-ORTIZ A, BERNARDO E, RAMIREZ C, SABATE M, JIMENEZ-QUEVEDO P, HERNANDEZ R, MORENO R, ESCANED J. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*, 2005, 54(8), pp.2430-2435.
- ANGIOLILLO DJ, BERNARDO E, RAMIREZ C, COSTA MA, SABATE M, JIMENEZ-QUEVEDO P, HERNANDEZ R, MORENO R, ESCANED J, ALFONSO F, BANUELOS C, BASS TA, MACAVA C, FERNANDEZ-ORTIZ A. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(2), pp.298-304

- ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324(7329), pp.71-86
- ARADI D, STOREY RF, KOMOCSI A, TRENK D, GULBA D, KISS RG, HUSTED S, BONELLO L, SIBBING D, COLLET JP, HUBER K ; WORKING GROUP ON THROMBOSIS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2014, 35(4), pp.209-215
- ARFVIDSSON B, LUNDGREN F, DROTT C, SCHERSTEN T, LUNDHOLM K. Influence of coumarin treatment on patency and limb salvage after peripheral arterial reconstructive surgery. *Am J Surg*, 1990, 159(6), pp.556-560
- ARIESEN MJ, TANGELDER MJ, LAWSON JA, EIJKELBOOM BC, GROBBEE DE, ALGRA A : DUTCH BYPASS ORAL ANTICOAGULANTS OF ASPIRIN STUDY GROUP. Risk of major haemorrhage in patients after infrainguinal venous bypass surgery : therapeutic consequences ? The Dutch BOA (Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin) Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005, 30(2), pp.154-159
- BACOURT F, FOSTER D, MIGNON E. Athérosclérose oblitérante des membres inférieurs. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Angéiologie, 2010, [19-1510]
- BAISSAS V, ALSAC JM, JULIA P, SAPOVAL M, DI PRIMIO M, MESSAC E, EMMERICH J, FABIANI JN. Techniques de revascularisation endovasculaire artérielles. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Angéiologie, 2013, [19-4020]
- BECKER F, LOPPINET A. Ischémie critique chronique du membre inférieur. Evolution des idées, définition, diagnostic et prise en charge. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*, 2007, 56(2), pp.63-69
- BEKS PJ, MACKAAY AJ, DE NEELING JN, DE VRIES H, BOUTER LM, HEINE RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population : the Hoorn study. *Diabetologia*, 1995, 38(1), pp.86-96
- BELCH J, MAC CUISH A, CAMPBELL I, COBBE S, TAYLOR R, PRESCOTT R, LEE R. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial : factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*, 2008, 337:a1840
- BELCH JJ, DORMANDY J, CASPAR WRITING COMMITTEE. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg*, 2010, 52(4), pp.825-833

- BERGER JS, KRANTZ MJ, KITTELSON JM, HIATT WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2009, 301(18), pp.1909-1919
- BERGER K, HESSEL F, KREUZER J, SMALA A, DIENER HC. Clopidogrel versus aspirin in patients with atherothrombosis : a CAPRIE-based calculation of cost-effectiveness for Germany. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(1), pp.267-274
- BERTRAND ME, RUPPRECHT HJ, URBAN P, GERSHLICK AH ; CLASSICS 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. *Circulation*, 2000, 102(6), pp.624-629
- BHATT DL, FOX KA, HACKE W, BERGER PB, BLACK HR, BODEN WE, CACOUB P, COHEN EA, CREAGER MA, EASTON JD, FLATHER MD, HAFFNER SM, HAMM CW, HANKEY GJ, JOHNSTON SC, MAK KH, MAS JL, MONTALESCOT G, PEARSON TA, STEG PG, STEINBUHL SR, WEBER MA, BRENNAN DM, FABRY-RIBAUDO L, BOOTH J, TOPOL EJ ; CHARISMA INVESTIGATORS. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006, 354(16), pp.1706-1717
- BOCCALON H, LEHERT P, MOSNIER D. Appréciation de la prévalence de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs en France à l'aide de l'index systolique dans une population à risque vasculaire. *Journal des Maladies Vasculaires*, 2000, 25, pp.38-46
- BRANCHEREAU A, EDE B. Chirurgie des carotids, techniques de reconstruction. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Techniques chirurgicales – Chirurgie vasculaire, 2004, [43-143]
- BRUNET P, FAURE V, MOAL V. Troubles de l'hémostase au cours de l'insuffisance rénale chronique. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Néphrologie, 2007, [18-062-C-11]
- BUCEK RA, SCHNÜRER G, AHMADI A, POLTERAUER P, KRETSCHMER G, MINAR E. The role of antithrombotic therapy on the patency of peripheral bypasses. *Vasa*, 2000, 29(3), pp.163-167
- BURDESS A, NIMMO AF, GARDEN OJ, MURIE JA, DAWSON AR, FOX KA, NEWBY DE. Randomized controlled trial of dual antiplatelet therapy in patients undergoing surgery for critical limb ischemia. *Ann Surg*, 2010, 252(1), pp.37-42
- BURGER DHC, KAPPETEIN AP, VAN BOCKEL JH, BRESLAU PJ. A prospective randomized trial comparing vein with PTFE in above knee femoropopliteal bypass grafting. *J Vasc Surg*, 2000, 32(2), pp.278-283

- CAPRIE STEERING COMMITTEE. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348(9038), pp.1329-1339
- CASSAR K, BACHOO P, BRITTENDEN J. The role of platelets in peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003, 25(1), pp.6-15
- CASSAR K, FORD I, GREAVES M, BACHOO P, BRITTENDEN J. Randomized clinical trial of the antiplatelet effects of aspirin-clopidogrel combination versus aspirin alone after lower limb angioplasty. *B J Surg*, 2005, 92(2), pp.159-165
- CHAKFE N, DIEVAL F, GEORG Y, THAVEAU F, LEJAY A, BAJCZ C, RINCKENBACH S, LE MAGNEN JF, KRETZ JG, DURAND B. Substituts vasculaires. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Techniques chirurgicales – Chirurgie vasculaire, 2010, [43-008)
- CLAGETT GP, SOBEL M, JACKSON MR, LIP GY, TANGELDER M, VENHAEGHE R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126(3), pp.609S-626S
- CLOWES AW, KARNOVSKY MJ. Failure of certain antiplatelet drugs to affect myointimal thickening following arterial injury. *Lab Invest*, 1977, 36(4), pp.452-464
- CLYNE CA, ARCHER TJ, ATUHAIRE LK, CHANT AD, WEBSTER JH. Random control trial of a short course of aspirin and dipyridamole (Persantin) for femorodistal grafts. *Br J Surg*, 1987, 74(4), pp.246-248
- COLE CW, HILL GB, FARZAD E, BOUCHARD A, MOHER D, RODY K, SHEA B. Cigarette smoking and peripheral arterial occlusive disease. *Surgery*, 1993, 114(4), pp.756-757.
- COLLET JP, CUISSET T, RANGE G, CAVIA G, ELHADAD S, POUILLOT C, HENRY P, MOTRETT P, CATRIE D, BOUEN Z, BELLE L, VAN BELLE E, ROUSSEAU H, AUBRY P, MONSEGU J, SABOURET P, O'CONNOR SA. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*, 2012, 367(22), pp.2100-2109
- COUPPIE P, DE POLI F, THALOUARN C, FELLINGER F, HANSSEN M, DICKELE MC. Le stent "actif" en 2005 : remplit-il ses promesses ? *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 2005, 54(6), pp.325-331
- CRIQUI MH, LANGER RD, FRONEK A, FEIGELSON HS, KLAUBER MR, McCANN TJ, BROWSER D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*, 1992, 326(6), pp.381-386

- CUISSET T, FRERE C, QUILICI J, MORANGE PE, NAIT-SAIDI L, CARVAJAL J, LEHMANN A, LAMBERT M, BONNET JL, ALESSI MC. Benefit of a 600-mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(7), pp.1339-1344
- CUISSET T, FRERE C, QUILICI J, POYET R, GABORIT B, BALI L, BRISSY O, MORANGE PE, ALESSI MC, BONNET JL. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(13), pp.1149-1153
- CUISSET T, FRERE C, QUILICI J, GABORIT B, BALI L, POYET R, FAILLE D, MORANGE PE, ALESSI MC, BONNET JL. Aspirin noncompliance is the major cause of « aspirin resistance” in patients undergoing coronary stenting. *Am Heart J*, 2009, 157(5), pp.889-893
- DAVIES MG, SAAD WE, PEDEN EK, MOHIUDDIN IT, NAOUM JJ, LUMSDEN AB. Traitement endovasculaire pour claudication intermittente des lesions de l'artère fémorale superficielle : le lit d'aval joue-t-il un rôle ?, *Ann Vasc Surg*, 2008, 22(6), pp.861-870
- DECALF V, DURAND E. Endoprothèses coronaires et angioplastie transluminale des artères. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Cardiologie, 2008, [11-030-P-30]
- DELAHAYE F, COURAND PY, HARBAOUI B. Cardiologie, Collection ECN Med, Editions Pradel, 2013, 213 p.
- DESAI NR, MEGA JL, JIANG S, CANNON CP, SABATINE MS. Interaction between cigarette smoking and clinical benefit of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(15), pp.1273-1278
- DETTORI AG, PINI M, MORATTI A, PAOLICELLI M, BASEVI P, QUINTAVALLA R, MANOTTI C, DI LECCE C. Acenocoumarol and pentoxifylline in intermittent claudication. A controlled clinical study. The APIC Study Group. *Angiology*, 1989, 40, pp.237-248
- DEVINE C, MCCOLLUM C. Heparin-bonded Dacron or polytetrafluoroethylene for femoropopliteal bypass : five-year results of a multicenter, clinical trial. *J Vasc Surg*, 2004, 40(5), pp.924-931
- DICHIARA J, BILDEN KP, TANTRY US, HAMED MS, ANTONINO MJ, SUAREZ TA, BAILON O, SINGLA A, GURBEL PA. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients : an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes*, 2007, 56(12), pp.3014-3019

- DONALDSON DR, SALTER MCP, KESTER RC, RAJAH SM, HALL TJ, SREEHARAN N, CROW MJ. The influence of platelet inhibition on the patency of femoro-popliteal Dacron bypass grafts. *Vasc Endovasc Surg*, 1985, 19(4), pp.224-230
- DROUET L, DILINGER JG, BAL C, HENRY P. Antiplatelet agents and diabetics. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2012, 24(3), pp.109-118
- DUFFIELD RG, LEWIS B, MILLER NE, JAMIESON CW, BRUNT JN, COLCHESTER AC. Treatment of hyperlipidaemia retards progression of symptomatic femoral atherosclerosis. A randomized controlled trial. *Lancet*, 1983, 2(8351), pp.639-642
- DUTCH BYPASS ORAL ANTICOAGULANTS OR ASPIRIN (BOA) STUDY GROUP. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral anticoagulants of Aspirin Study). *Lancet*, 2000, 355(9201), pp.346-351
- EL HAJJ L, DABBECHE C. Imagerie vasculaire (à l'exclusion de l'échographie). EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Angéiologie, 2006, [19-1140]
- FABIANI JN. Chirurgie des vaisseaux 1 – Aspects fondamentaux, Arnette. 1994, 294 p.
- FERINGA HH, BAX JJ, SCHOUTEN O, POLDERMANS D. Protecting the heart with cardiac medication in patients with left ventricular dysfunction undergoing major noncardiac vascular surgery. Seminar in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2006, 10(1), pp.25-31
- FUSTER V, CHESELBRO JA. Role of platelets and platelets inhibitors in aortocoronary artery vein-graft disease. *Circulation*, 1986, 73(2), pp.227-232
- GASSMAN A, DEGNER BC, AL-NOURI O, PHILIPPI L, HERSHBERGER R, HALANDRAS P, AULIVOLA B, MILNER R. Aspirin usage is associated with improved prosthetic infrainguinal bypass graft patency. *Vascular*, 2014, 22(2), pp.105-111
- GELIN J, JIVEGARD L, TAFT C, KARISSON J, SULLIVAN M, DAHLLOF AG, SANDSTROM R, ARFVIDSSON B, LUNDHOLM K. Treatment efficacy of intermittent claudication by surgical intervention, supervised physical exercise training compared to no treatment in unselected randomized patients I : one year results of functional and physiological improvements. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2001, 22(2), pp.107-113
- GILARD M, ARNAUD B, CORNILY JC, LE GAL G, LACUT K, LE CALVEZ G, MANSOURATI J, MOTIER D, ABGRALL JF, BOSCHAT J. Influence of omeprazole

on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin : the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(3), pp.256-260

- GOLDMAN M, NORCOTT HC, HAWKER RJ, DROLCE Z, MCCOLLUM CN. Platelet accumulation on mature Dacron grafts in man. Br J Surg, 1982, 69, S38-40
- GOLDMAN M, MC COLLUM C. A prospective randomized study to examine the effect of aspirin plus dipyridamole on the patency of prosthetic femoro-popliteal grafts. Vasc Endovasc Surg, 1984, 18(4), pp.217-221
- GREEN RM, ROEDERSHEIMER LR, DEWEESE JA. Effects of aspirin and dipyridamole on expanded polytetrafluoroethylene graft patency. Surgery, 1982, 92(6), pp.1016-1026
- GREEN RM, ABBOTT VM, MATSUMOTO T, WHEELER JR, MILLER N. Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass : a five year randomized trial. J Vasc Surg, 2000, 31(3), pp.417-425
- GREMMEL T, STEINER S, SELDINGER D, KOPPENSTEINER R, PANZER S, KOPP CW. Smoking promotes clopidogrel-mediated platelet inhibition in patients receiving dual antiplatelet therapy. Thromb Res, 2009, 124(5), pp.588-591
- GROTEMEYER KH, SCHARAFINSKI HW, HUSSTEDT IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. Thromb Res, 1993, 71(5), pp.397-403
- GURBEL PA, BILDEN KP, LOGAN DK, KEREIAKES DJ, LASSETER KC, WHITE A, ANGIOLILLO DJ, NOLIN TD, MAA JF. The influence of smoking status on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel and prasugrel : the PARADOX study. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(6), pp.505-512
- HALDEMANN R, SZUCS TD, LÜSCHER T. Rentabilité du clopidogrel dans la prévention secondaire cardiovasculaire : une analyse coût-efficacité sur la base de l'étude CAPRIE. Médecine et hygiène, 2001, 59, pp.1749-1754
- HAS (Haute Autorité de Santé), Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs – Indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation, Avril 2006.
- HAS (Haute Autorité de Santé), Bon usage des antiplaquettaires – Argumentaire, Juin 2012.
- HELGASON CM, BOLIN KM, HOFF JA, WINKLER SR, MANGAT A, TORTORICE KL, BRACE LD. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. Stroke, 1994, 25(12), pp.2331-2336

- HIATT WR. Medical treatment for peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*, 2001, 344(21), pp.1608-1621
- HIRSCH AT, HASKAL ZJ, HERTZER NR, BAKAL CW. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric and Abdominal Aortic). *Circulation*, 2006, 113(11), pp.463-654
- HOCHHOLZER W, TRENK D, FRUNDI D, BLANKE P, FISCHER B, ANDRIS K, BESTERHORN HP, BUTTNER HJ, NEUMANN FJ. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2005, 111(20), pp.2560-2564.
- HOW T, CHONG CK, FISCHER R. Anastomosis and fluid dynamics, ESVB 2009 – New technologies in vascular biomaterials, connecting biomaterials to arterial structures, 2009
- JOHNSON WC, BLEBEA J, CANTELMO NL, CARSON J, CURL GR, EIDT JF. Does oral anticoagulation improve patency of vein bypasses ? A prospective randomized study. 51st Annual Meeting, SVS, Boston, USA, 1997
- JOHNSON WC, LEE KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoro-popliteal above-knee revascularization : a prospective randomized Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Vasc Surg*, 2000, 32(2), pp.268-277
- JOHNSON WC, WILLIFORD WO. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures : a prospective randomized study. *J Vasc Surg*, 2002, 35(3), pp.413-421
- JONES L, GRIFFIN S, PALMER S, MAIN C, ORTON V, SCULPHER M, SUDLOW C, HENDERSON R, HAWKINS N, RIEMSMA R. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of clopidogrel and modified-release dipyridamole in the secondary prevention of occlusive vascular events : a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2004, 8(38), pp.1-196
- JUHAN-VAGUE I, ROUL C, ALESSI MC, ARDISSONE JP, HEIM M, VAGUE P. Increased plasminogen activator inhibitor activity in non insulin dependent diabetic patients – relationship with plasma insulin. *Thromb Haemost*, 1989, 61(3), pp.370-373
- KARNON J, BRENNAN A, PANDOR A, FOWKES G, LEE A, GRAY D, COSHALL C, NICHOLIS C, AKEHURST R. Modelling the long term cost-effectiveness of

clopidogrel for the secondary prevention of occlusive vascular events in the UK. Curr Med Res Opin, 2005, 21(1), pp.101-112

- KESSLER M. Pathologie cardiovasculaire de l'insuffisance rénale terminale – aspects épidémiologiques. Néphrologie, 2002, 23(7), pp.359-363
- KIM SD, KANG W, LEE HW, PARK DJ, AHN JH, KIM MJ, KIM EY, KIM SW, NAM HS, NA HK, YOON YR. Bioequivalence and tolerability of two clopidogrel salt preparations, besylate and bisulfate : a randomized, open-label, crossover study in healthy Korean male subjects. Clin Ther, 2009, 31(4), pp.793-803
- KINNISON ML, WHITE RI JR, BOWERS WP, DUNLAP ED. Cost incentives for peripheral angioplasty. AJR Am J Roentgenol, 1985, 145(6), pp.1241-1244
- KLINKERT P, SCHEPERS A, BURGER DH, VAN BOCKEL JH, BRESLAU PJ. Vein versus polytetrafluoroethylene in above-knee femoropopliteal bypass grafting : five year results of a randomized controlled trial. J Vasc Surg, 2003, 37(1), pp.149-155
- KOURLABA G, FRAGOULAKIS V, MANIADAKIS N. Clopidogrel versus aspirin in patients with atherothrombosis : a CAPRIE-based cost-effectiveness model for Greece. Appl Health Econ Health Policy, 2012, 10(5), pp.331-342
- KRANTZ JS, MACK WJ, HODIS HN, LIU CR, LIU CH, KAUFMAN FR. Early onset of subclinical atherosclerosis in young persons with type 1 diabetes. J Pediatr, 2004, 145(4), pp.452-457
- KRETSCHMER G, WENZI E, PIZA F, POLTERAUER P, EHRINGER H, MINAR E, SCHEMPER M. The influence of anticoagulant treatment on the probability of function in femoropopliteal vein bypass surgery : analysis of a clinical series (1970 to 1985) and interim evaluation of a controlled clinical trial. Surgery, 1987, 102(3), pp.453-459
- KRETSCHMER G, HERBST F, PRAGER M, SAUTNER T, WENZI E, BERLAKOVICH GA, ZEKERT F, MAROSI L, SCHEMPER M. A decade of oral anticoagulant treatment to maintain autologous vein grafts for femoropopliteal atherosclerosis. Arch Surg, 1992, 127(9), pp.1112-1115
- LAGRUE G, MAUREL A. Tabagisme et maladies vasculaires. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Angéiologie, 2010, [19-0130]
- LANE R, ELLIS B, WATSON L, LENG GC. Exercise for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 7:CD000990
- LAU WC, WASKELL LA, WATKINS PB, NEER CJ, HOROWITZ K, HOPP AS, TAIT AR, CARVILLE DG, GUYER KE, BATES ER. Atorvastatin reduces the ability of

clopidogrel to inhibit platelet aggregation : a new drug-drug interaction. Circulation, 2003, 107(1), pp.32-37

- LECHAT P, PRIOLLET P. Prévention des évènements ischémiques majeurs au cours de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs : l'aspirine a-t-elle un rôle ? Journal des maladies vasculaires, 2006, 31(3), pp.129-134
- LEONI J. Physiopathologie de l'athérosclérose – Mécanismes et prévention de l'athérothrombose, Université de Franche Comté. [En ligne]. Disponible sur : www.123bio.net (Page consultée le 25 septembre 2014)
- LINNEMAN B, SCHWONBERG J, TOENNES SW, MANI H, LINDHOFF-LAST E. Variability of residual platelet function despite clopidogrel treatment in patients with peripheral arterial occlusive disease. Atherosclerosis, 2010, 209(2), pp.504-509
- LOGMAN JF, HEEG BM, HERLITZ J, VAN HOUT BA. Costs and consequences of clopidogrel versus aspirin for secondary prevention of ischaemic events in (high risk) atherosclerotic patients in Sweden : a lifetime model based on the CAPRIE trial and high-risk CAPRIE subpopulations. Appl Health Econ Health Policy, 2010, 8(4), pp.251-265
- MAHE H, CAULIN C, BERGMANN JF. Comment expliquer l'augmentation des thromboses chez le sujet âgé ? Presse médicale, 2005, 34(12), pp.887-895
- MANZO-SILBERMAN S, VARENNE O, SPAULDING C. Limites des stents actifs. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 2007, 56, pp.48-52
- MC COLLUM C, ALEXANDER C, KENCHINGTON G, FRANKS PJ, GREENHALGH R. Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypasses : a multicenter trial. J Vasc Surg, 1991, 13(1), pp.150-161
- MEHTA SR, YUSUF S, PETERS RJ, BERTRAND ME, LEWIS BS, NATARAJAN MK, MALMBERG K, RUPPRECHT H, ZHAO F, CHROLAVICIUS S, COPLAND I, FOW KA ; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention : the PCI-CURE study. Lancet, 2001, 358(9281), pp.527-533
- MOHLER ER, HIATT WR, CREAGER MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. Circulation, 2003, 108, pp.1481-1486
- MONACO M, DI TOMMASO L, PINNA GB, LILLO S, SCHLAVONE V, STASSANO P. Combination therapy with warfarine plus clopidogrel improves outcomes in femoropopliteal bypass surgery patients. J Vasc Surg, 2012, 56(1), pp.96-105

- MONDILLO S, BALLO P, BARBATI R, GUERRINI F, AMMATURO T, AGRICOLA E, PASTORE M, BORRELLO F, BELCASTRO M, PICCHI A, NAMI R. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med*, 2003, 114(5), pp.359-364
- MULLER C, CAILLARD S, HANNEDOUCHE T, GACHET C, MOULIN B, MOREL O. Altération majeure de la réponse au clopidogrel chez le patient insuffisant rénal dialysé. *Néphrologie et Thérapeutique*, 2011, 7(5), pp.281-282
- MURABITO JM, EVANS JC, NIETO K, LARSON MG, LEVY D, WILSON PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*, 2002, 143(6), pp.961-965
- NELVA A, GUY C, TARDY-PONCET B, BEYENS MN, RATREMA M, BENEDETTI C, OLLAGNIER M. Syndromes hémorragiques sous antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) – A propos de sept cas et revue de la littérature. *Revue de Médecine Interne*, 2000, 21(2), pp.152-160
- NORRIS L, HIATT WR, DORMANDY JA, NEHLER MR, FOWKES FG : TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*, 2007, 45(1), pp. S5-67
- OBERHANSLI M, LEHNER C, PURICEL S, LEHMANN S, TOGNI M, STAUFFER JC, BAERISWYL G, GOY JJ, COOK S. A randomized comparison of platelet reactivity in patients after treatment with various commercial clopidogrel preparations : the CLO-CLO trial. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012, 105(11), pp.587-592
- OOSTENBRIN JB, TANGELDER MJ, BUSSCHBACH JJ, VAN HOUT BA, BUSKENS E, ALGRA A, LAWSON JA, EIJKELBOOM BC : Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Cost-effectiveness of oral anticoagulants versus aspirin in patients after infrainguinal bypass grafting surgery. *J Vasc Surg*, 2001, 34(42), pp.254-262
- PAITA M, WEILL A. Les bénéficiaires d'affection de longue durée au 31 décembre 2006. CNAMTS, Points de repère n°9, 2007.
- PARK SH, KIM W, PARK CS, KANG WY, HWANG SH, KIM W. A comparison of clopidogrel responsiveness in patients with versus without chronic renal failure. *Am J Cardiol*, 2009, 104(9), pp.1292-1295
- PASTROMAS G, SPILIOPOULOS S, KATSANOS K, DIAMANTOPOULOS A, KITROU P, KARNABATIDIS D, SIABLIS D. Clopidogrel responsiveness in patients undergoing peripheral angioplasty. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36(6), pp.1493-1499.

- PEDERSEN TR, KIEKSHUS J, PYORALA K, OLSSON AG, COOK TJ, MUSLINER TA, TOBERT JA, HAGHFELT T. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study. *Am J Cardiol*, 1998, 81(3), pp.333-335
- POST S, KRAUS T, MULLER-REINARTZ U, WEISS C, KORTMANN H. Dacron vs polytetrafluoroethylene grafts for femoropopliteal bypass. A prospective randomised multicentre trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2001, 22(3), pp.226-231
- PRICE JF, MOWBRAY PI, LEE AJ, RUMLEY A, LOWE GD, FOWKES FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease : Edinburgh Artery Study. *Eur Heart Journal*, 1999, 20(5), pp.344-353
- PRICE JF, BERGER PB, TEIRSTEIN PS, TANGUAY JF, ANGIOLILLO DJ, SPRINGGS D, PURI S, ROBBINS M, GARRATT KN, BERTRAND OF, STILLABOWER ME, ARAGON JR, KANDZARI DE, STINIS CT, LEE MS. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention : the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*, 2011, 305(11), pp.1097-1105
- PRIOLLET P, DE POUOURVILLE G. Impact du choix d'un antiagrégante plaquettaire dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs sur les pertes de chances et sur les coûts médicaux. *Journal des maladies vasculaires*, 2007, 32(1), pp.8-14
- PUMPHREY CW, CHESEBRO JH, DEWANJEE MK, WAHNER HW, HOLLIER LH. In vivo quantification of platelet deposition on human peripheral arterial bypass grafts using indium-111-labeled platelets : effect of dipyridamole and aspirin. *Am J Cardiol*, 1983, 51(5), pp.796-801
- RADACK K, DECK C. Beta-Adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. *Arch Intern Med*, 1991, 151(9), pp.1769-1776
- RICCO JB, PROBST H. Revascularisation du carrefour fémoral et de l'artère fémorale profonde. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Techniques chirurgicales – chirurgie vasculaire, 2009, [43-029-E]
- RICCO JB, PROBST H. Revascularisation des artères de jambe et du pied en veine saphène. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Techniques chirurgicales – Chirurgie vasculaire, 2008, [43-029-G1]
- RICHARD S, TOUSSAINT-HACQUARD M, LECOMPTE T. Variabilité de réponse plaquettaire à l'aspirine et nouvelles cibles thérapeutiques. *Journal des maladies vasculaires*, 2009, 34(1), pp.16-25

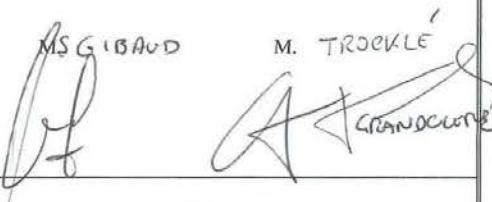
- ROBINSON BI, FLETCHER JP, TOMLINSON P, ALLEN RD, HAZELTON SJ, RICHARDSON AJ, STUCHBERY K. A prospective randomized multicentre comparison of expanded polytetrafluoroethylene and gelatin-sealed Dacron grafts for femoropopliteal bypass. *Cardiovasc Surg*, 1999, 7(2), pp.214-218
- ROSENTHAL D, MITTENTHAL MJ, RUBEN DM, JONES DH, ESTER JW, STANTON PE, LAMIS PA. The effects of aspirin, dipyridamole and warfarine in femorodistal reconstruction: long-term results. *Am Surg*, 1987, 53(9), pp.477-481
- ROUL C. Le dépistage de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs en médecine générale. Thèse de doctorat en médecine : Université de Poitiers, 2010.
- SAADEH C, SFEIR J. Discontinuation of preoperative clopidogrel is unnecessary in peripheral arterial surgery. *J Vasc Surg*, 2013, 58(6), pp.1586-1592
- SCHLEINITZ MD, WEISS JP, OWENS DK. Clopidogrel versus aspirin for second day prophylaxis of vascular events : a cost-effectiveness analysis. *Am J Med*, 2004, 116(12), pp.797-806
- SENOUF DB. Interactions statines – clopidogrel. Thèse de doctorat en médecine : Université de Genève, 2005
- SIXT S, ALAWIED AK, RASTAN A, SCHWARZWALDER U, KLEIM M, NOORY E, SCHWARZ T, FRANK U. Acute and long-term outcome of endovascular therapy for aortoiliac occlusive lesions stratified according to the TASC classification : a single-center experience. *J Endovasc Ther*, 2008, 15(4), pp.408-416
- STEINHUBL SR, BERFER PB, MANN JT, FRY ET, DELAGO A, WILMER C, TOPOL EJ ; CREDO Investigators, Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 288(19), pp.2411-2420
- STEINHUBL SR, BERGER PB, BRENNAN DM, TOPOL EJ; CREDO Investigators. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(5), pp.939-943
- STONE DH, GOODNEY PP, SCHANZER A, NOLAN BW, ADAMS JE, POWELL RJ, WALSH DB, CRONENWETT JL ; VASCULAR STUDY GROUP OF NEW ENGLAND. Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral arterial surgery. *J Vasc Surg*, 2011, 54(3), pp.779-784
- STROBL FF, BRECHTEL K, SCHMEHL J, ZELLER T, REISER MF, CLAUSSEN CD, TEPE G. Twelve-month results of a randomized trial comparing mono with dual antiplatelet therapy in endovascularly treated patients with peripheral artery disease. *J Endovasc Ther*, 2013, 20(5), pp.699-706

- TANGELDER MJ, ALGRA A, LAWSON JA, HENNEKES S, EIKELBOOM BC. Optimal oral anticoagulant intensity to prevent secondary ischemic and hemorrhagic events in patients after infrainguinal bypass graft surgery, Dutch BOA Study Group. J Vasc Surg, 2001, 33(3), pp.522-527
- TARIKULU AM, OZBEN B, KOC M, PAPILA-TOPAL N, OZBEN T, CAYMAZ O. Aspirin resistance in patients with chronic renal failure. J Nephrol, 2011, 24(5), pp.636-646
- TEPE G, BANTLEON R, BRECHTEL K, SCHMEHL J, ZELLER T, CLAUSSEN CD, STROBI FF. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy – the MIRROR study : a randomised and double-blinded clinical trial. Eur Radiol, 2012, 22(9), pp.1998-2006
- TOLEDANO A. Artériopathie des membres inférieurs. De Boeck Secundaire, 2001, 117 p.
- TOLEDANO B, SEGUIN A, MARTINOD E. Mesures de la pression transcutanée d'oxygène (T_cPO_2). EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Angéiologie , 2008, [19-1100]
- TREIMAN GS, TREIMAN RL, ICHIKAWA L, VAN ALLAN R. Should percutaneous transluminal angioplasty be recommended for treatment of infrageniculate popliteal artery or tibioperoneal trunk stenosis ? J Vasc Surg, 1995, 22(4), pp.464-465
- TSANTES AE, IKONOMIDIS I, PAPADAKIS I, BONOVAS S, GIALERAKI A, KOTTARIDI C. Impact of the proton pump inhibitors and CYP2C19*2 polymorphism on platelet response to clopidogrel as assessed by four platelet function assays. Thromb Res, 2013, 132(2), pp.105-111
- VALLIER N, SALANARE B, WEILL A. Coût des trente affections de longue durée pour l'assurance maladie, CNAMTS, Points de repère n°3, 2006.
- VEITH FJ, GUPTA SK, ASCER R, WHITE-FLORES S. Six-year prospective multicenter randomized comparison of autologous saphenous vein and expanded polytetrafluoroethylene grafts in infra inguinal arterial reconstructions. J Vasc Surg, 1986, 3(1), pp.104-114
- VINIK AI, ERBAS T, PARK TS, NOLAN R, PITTINGER GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes Care, 2001, 24(8), pp.1476-1485
- WATALA C, GOLANSKI J , PLUTA J, BONCLER M, ROZALSKI M, LUZAK B, KROPIWNICKA A, DRZEWOSKI J. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin) – its relations to metabolic control. Thromb Res, 2004, 113(2), pp.101-113

- YANNOUTSOS A, SAFAR M, BLACKER J. Retentissement vasculaire de l'hypertension artérielle. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Angéiologie, 2012, [19-0500]
- YUSUF S, SLEIGHT P, POQUE J, BOSCH J, DAVIES R, DAGENAIS G. 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, 342(3), pp.145-153
- ZARINS CK, GEWERTZ BL, SOURY P. Atlas de chirurgie vasculaire, Ed. Elsevier. 2007, 304 p.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 1^{er} avril 2015

<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Laura REIMERINGER</p> <p>Sujet : Place actuelle des anti-agrégants plaquettaires et des AVK dans l'artérite des membres inférieurs à partir d'une revue de la littérature</p> <p>Jury :</p> <p>Président : M. GIBAUD, Maître de Conférences Directeurs : M. TROCKLE, Maître de Conférences M. GRANDCLERE, Chirurgien vasculaire Juges : Mme DOHM, Pharmacien</p>	<p>Vu, Nancy, le 24/02/2015</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> 
<p>Vu et approuvé, Nancy, le 24.02.2015</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> 	<p>Vu, Nancy, le 12 MARS 2015</p> <p>Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p>Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 6839.</p>

N° d'identification :

TITRE

PLACE ACTUELLE DES ANTI-AGREGANTS PLAQUETTAIRES ET DES AVK DANS L'ARTERITE DES MEMBRES INFÉRIEURS A PARTIR D'UNE REVUE DE LA LITTERATURE

Thèse soutenue le 1^{er} avril 2015

Par Laura REIMERINGER

RESUME :

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est une maladie fréquente. Elle toucherait environ 11% des patients de plus de 40 ans. Il s'agit d'un véritable problème de santé publique. Sa prévalence est en augmentation régulière et ses conséquences sont coûteuses pour le système de santé. La cause principale de l'artérite des membres inférieurs est l'athérosclérose. Les patients diabétiques et fumeurs sont particulièrement à risque. Le traitement est basé en premier lieu sur la correction des facteurs de risque cardio-vasculaire. Il est recommandé chez tous les patients artéritiques d'associer un traitement par antiagrégant plaquettaire, statine et IEC. Ainsi, les antiagrégants plaquettaires constituent l'un des piliers du traitement médicamenteux de ces patients. Néanmoins, il n'existe pas de consensus concernant le choix et la durée des traitements antithrombotiques. L'objectif de ce travail est de réaliser une étude exhaustive de la littérature existante afin de permettre d'établir des recommandations de pratique professionnelle. Le but est d'adapter le traitement à chaque patient en fonction de ses pathologies associées, ses habitudes de vie et ses traitements associés afin d'améliorer au mieux les prescriptions et le pronostic des patients.

MOTS CLES : ARTERIOPATHIE OBLITERANTE DES MEMBRES INFÉRIEURS – THROMBOSE - ASPIRINE – CLOPIDOGREL – ANTICOAGULANTS – REVASCULARISATION - ANGIOPLASTIE

Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Christophe GRANDCLERE	Hôpitaux Privés de Metz	Expérimentale <input type="checkbox"/>
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie	Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle