

Les Agents Antiplaquettaires : Recommandations 2000

Médicaments inhibiteurs des fonctions plaquettaires

Quoi de neuf sur les inhibiteurs de fonction plaquettaire depuis 1996 ?

Depuis la précédente actualisation, plusieurs grands essais thérapeutiques, ainsi que le 5ème consensus nord-américain (1) ont été publiés. Il y a d'une part plusieurs études avec les inhibiteurs de la liaison du fibrinogène à son récepteur plaquettaire, le complexe glycoprotéique IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), inhibiteurs appelés couramment "anti-IIb/IIIa" (2). D'autre part des travaux importants ont été conduits avec aspirine: aspirine versus placebo à la phase aiguë de l'ischémie cérébrale (3, 4), et chez les hypertendus : essai de prévention primaire HOT (5) ; aspirine en association à de faibles doses d'AVK (6-8); aspirine versus clopidogrel, avec CAPRIE (9), la plus grande étude de comparaison directe entre 2 inhibiteurs plaquettaires jamais conduite; aspirine versus son association au dipyridamole forme retard (10); aspirine associée à ticlopidine versus son association à warfarine après implantation d'une prothèse endocoronaire (11-13). En outre une étude de comparaison directe de 4 doses étude dite ACE (ASA and Carotid Endarterectomy), vient d'être publiée dans le contexte de la chirurgie de la carotide.

Dans aucune de ces études cliniques un quelconque paramètre de l'hémostase primaire n'a été pris en compte ni même étudié.

Quels sont les produits disponibles en France et leur pharmacodynamie ?

Les produits disponibles en France sont présentés dans les tableaux I (acide acétylsalicylique, ou aspirine) et II (autres inhibiteurs des fonctions plaquettaires).

Aspirine et flurbiprofène inhibent la synthèse de thromboxane (TX). Clopidogrel agit au niveau de l'un des récepteurs plaquettaires à l'ADP (15,16). L'ADP et TX sont des activateurs plaquettaires. Abciximab inhibe l'interaction fibrinogène - complexe GPIIb/IIIa, mécanisme moléculaire de base de l'agrégation. Cet anticorps monoclonal interagit également avec le récepteur de la vitronectine, une protéine de l'adhésion, sans que l'on connaisse l'importance pratique de cette interaction. Dipyridamole ralentit la recapture de l'adénosine (17) par les globules rouges, les plaquettes et les cellules endothéliales, et augmente le taux intraplaquettaire d'AMP cyclique. L'AMPc est un messager intracellulaire inhibiteur de l'activation plaquettaire. Il semble que le degré d'élévation du taux intracellulaire obtenu après administration de dipyridamole soit relativement modeste

L'administration d'aspirine entraîne une inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase encore appelée prostaglandine H (PGH) synthase (1, 18). En conséquence la perturbation de l'hémostase primaire n'est complètement corrigée que lorsque toutes les plaquettes circulantes ont été renouvelées, c'est-à-dire en 7 à 10 jours. La PGH synthase est impliquée dans la voie commune de la synthèse des prostaglandines et du TX, ce dernier médiateur étant produit de manière très prédominante par les plaquettes. La durée de vie de l'aspirine dans la circulation est brève, moins de une demi-heure. L'essentiel de l'exposition plaquettaire a vraisemblablement lieu dans la circulation porte dans le cas courant de l'administration par voie orale. Pour ces raisons, la prise d'aspirine par voie orale réalise une inhibition préférentielle de la synthèse plaquettaire de TX, du moins avec des doses moyennes (325 mg) ou faibles (moins de 100 mg). Lorsqu'un plein effet doit être obtenu rapidement, il faut administrer plus de 100 mg d'une formulation à résorption digestive rapide (19-21), par exemple 160 mg, posologie qui a été testée dans les grands essais ISIS-2 et 3 menés à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (22-25).

De la même façon, l'effet anti-agrégant de flurbiprofène et de abciximab est rapide. Par contre le plein effet de ticlopidine n'est obtenu qu'après quelques jours de traitement (26). Il en va de même avec clopidogrel, même si son effet commence plus rapidement. Dans le contexte des prothèses endocoronaires non programmées, une dose de charge (ticlopidine : 500 mg ; clopidogrel : 300 mg) est souvent utilisée.

Aspirine, ticlopidine et clopidogrel sont des inhibiteurs irréversibles. Les délais précis de récupération après arrêt du traitement ne sont pas toujours connus avec précision ; Il convient de distinguer l'effet inhibiteur sur les fonctions plaquettaires ex vivo, sur le temps de saignement, et la "compétence hémostatique". Il est raisonnable de considérer qu'au bout d'une semaine après renouvellement d'une grande partie des plaquettes exposées l'effet résiduel de ces médicaments est faible.

Abciximab a un effet persistant sur les plaquettes, du fait de sa forte affinité pour le complexe GPIIb/IIIa et d'une redistribution de plaquette à plaquette. La récupération de 50 % de l'agrégation induite par une forte concentration d'ADP nécessite 24 heures après la fin de la perfusion (27). Flurbiprofène est un inhibiteur réversible de la PGH synthase ; sa demi-vie est de l'ordre de 5 heures, et on considère que son effet a disparu en 24 heures.

Qu'apportent les nouveaux inhibiteurs plaquettaires ?

Par ordre d'année de mise sur le marché français, les inhibiteurs de fonction plaquettaire récemment mis sur le marché sont les suivants : abciximab ou RéoPro® (1997) ; dipyridamole forme retard associé à aspirine ou Asasantine® (1998), et clopidogrel ou Plavix® (1999).

Pour l'aspirine, de plus petites posologies unitaires sont apparues en 1999: Kardégic® (sel de lysine en poudre) dosé à 75 mg et Cardiosolupsan® (carbasalate en poudre) avec 100 mg.

Abciximab est à ce jour la seule molécule anti-IIb/IIIa disponible en France. Deux petites molécules de synthèse, tirofiban, un peptido-mimétique dérivé de la tyrosine et eptifibatide, heptapeptide cyclique (2, 28), sont disponibles en Suisse et en Amérique du Nord. Le schéma d'administration de ces 3 produits comporte un bolus suivi d'une perfusion d'au moins 12 heures. La demi-vie d'élimination de tirofiban et celle d'eptifibatide sont courtes, et l'effet sur les plaquettes disparaît en quelques heures (29), contrairement à celui du Réopro®.

Les molécules réellement nouvelles mises sur le marché sont donc clopidogrel et abciximab.

Quel est l'effet biologique des inhibiteurs de fonction plaquettaire ?

Les deux nouvelles molécules, à savoir abciximab et clopidogrel, entraînent une inhibition plaquettaire décelable par les tests usuels d'agrégation plaquettaire. Les profils sont toutefois différents. L'administration du premier entraîne l'apparition d'un profil type thrombasthénie, c'est-à-dire que l'agrégation est inhibée quel que soit l'inducteur. Le profil observé après administration de clopidogrel est identique à celui observé sous ticlopidine, à savoir altération prédominante de l'agrégation induite par l'ADP (30).

Quelle que soit la dose administrée, l'aspirine réduit le phénomène de sécrétion plaquettaire dépendant du TX (31). Il ne semble pas que l'addition de dipyridamole modifie le profil obtenu ex vivo. Il a été vérifié que la posologie quotidienne de 50 mg entraînait, après quelques jours, une inhibition de plus de 95% de la capacité plaquettaire de synthèse de TX ex vivo.

L'administration d'abciximab (27) et de clopidogrel (30), s'accompagne d'un allongement du temps de saignement (TS). Clopidogrel à la posologie de 75 mg allonge autant le TS que ticlopidine 250 mg x 2 (30). Dans les conditions de la pratique clinique, un allongement du TS est plus fréquemment observé avec ticlopidine qu'avec aspirine (32).

L'administration d'abciximab rend l'ACT (activated clotting time) plus sensible à l'effet de l'héparine (33). L'ACT est un temps de coagulation réalisé sur sang total en présence d'un activateur, dans les salles de cathétérisme ou de chirurgie cardiaque. Toutefois il a été suggéré de s'en tenir aux schémas traditionnels d'héparinisation en cas de chirurgie cardiaque urgente avec CEC, au décours d'une procédure endovasculaire compliquée (34).

Quel bénéfice attendre des nouveaux inhibiteurs de fonction plaquettaire ?

Dans la prévention des récurrences d'ischémie cérébrale, l'essai ESPS2 (10) a montré que la combinaison aspirine + dipyridamole forme retard est supérieure (effet au moins

additif) à chacune des 2 molécules utilisées seules, et l'une et l'autre sont elles-mêmes supérieures au placebo.

Dans la prévention secondaire du décès de cause cardio-vasculaire, de l'infarctus du myocarde et de l'ischémie secondaire (critère composite), l'étude CAPRIE (9) a montré que clopidogrel (75 mg en une prise par jour) est supérieur à aspirine (325 mg comprimé en une prise par jour). Il n'y a pas plus de cytopénies (polynucléaires neutrophiles, plaquettes) dans le groupe clopidogrel que dans le groupe aspirine. La surveillance de l'hémogramme n'est donc pas requise avec clopidogrel. Cependant, la pharmacovigilance après mise sur le marché a suggéré pour ticlopidine d'autres effets indésirables comme aplasie (35) et purpura thrombotique thrombopénique (36, 37). Il faudra donc, comme pour toute nouvelle molécule, rester attentif avant d'affirmer l'innocuité de clopidogrel.

Le tableau IV présente les principales molécules "anti-IIb/IIIa" administrées par voie IV ayant fait l'objet d'essais thérapeutiques avec des effectifs importants. Les plus importantes études conduites avec abciximab sont les suivantes: EPIC (36), EPILOG (39,40), EPISTENT (41, 42) et CAPTURE (43).

Les "anti-IIb/IIIa" se sont révélés efficaces pour diminuer la mortalité, la survenue d'infarctus du myocarde ou la nécessité d'une réintervention en urgence, chez des malades pour lesquels une intervention endocoronaire est réalisée. Dans cette indication, les données cliniques avec abciximab sont les plus fournies et les plus convaincantes. Les "anti-IIb/IIIa" sont indiqués en addition au traitement antithrombotique de base, à savoir aspirine plus héparine standard non fractionnée (2, 28). Il n'a pas été réalisé de comparaison entre un anti-IIb/IIIa seul et l'aspirine seule. Un effet classe est probable (44). Abciximab a également en France l'indication pour angor instable avec revascularisation endocoronaire programmée dans les 24 heures (43).

Compte tenu du coût des médicaments, une des questions posées avec cette classe, est l'identification de sous-groupes de malades susceptibles de bénéficier le plus de leur administration (45). L'utilisation en sauvetage alors que la procédure endocoronaire est en cours limite le nombre de malades traités mais n'est pas formellement validée. Des observations encourageantes de reperméabilisation de l'artère responsable de l'infarctus, à la phase aiguë, ont été publiées (46). Des études cliniques sont en cours à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (2, 28) en complément de l'administration d'un activateur du plasminogène (47), ou d'une angioplastie primaire (48). Les autres problèmes avec les anti-IIb/IIIa sont le risque hémorragique, le maniement de l'héparine, les thrombopénies, la continuation d'un traitement anti-IIb/IIIa en utilisant un médicament actif par voie orale. Les 3 premiers problèmes seront envisagés plus bas.

Existe-t-il des données nouvelles sur aspirine et notamment sur la posologie optimale ?

Tous les documents disponibles sont favorables aux petites doses, le plus souvent inférieures à 100 mg par jour. Ces petites doses ont un effet clinique bénéfique (53) tout

en sachant que, même à ces doses, il persiste un surcroît de risque hémorragique et de pathologie gastrique (54).

Dans le contexte particulier de l'endartériectomie carotidienne (14), l'étude (ACE) de comparaison directe de 4 posologies d'aspirine vient d'être publiée. La comparaison des 2 plus faibles doses groupées (81 et 325 mg) aux 2 plus fortes doses groupées (650 et 1300 mg) est favorable aux premières.

En plus de l'étude ACE mentionnée ci-dessus de nombreuses études récentes ont réévalué l'effet de l'aspirine.

A la phase aiguë de l'infarctus cérébral, les résultats des 2 études (3,4) ont permis de formuler les recommandations suivantes (55) : l'administration d'aspirine (160 ou 325 mg par jour) doit être débutée dans les 48 premières heures d'un accident ischémique cérébral ; la combinaison avec une dose prophylactique d'héparine standard sous-cutanée est possible, mais pas avec le t-PA, ou l'héparine forte dose, ou un traitement anticoagulant oral.

Pour la prévention secondaire des accidents ischémiques cérébraux, l'étude ESPS 2 (10) a montré que la dose de 25 mg d'aspirine deux fois par jour, en association avec dipyridamole donnait des résultats supérieurs à chacun des médicaments administrés isolément et au placebo. L'effet de l'association est additif.

Dans le domaine des prothèses endo-coronaires, plusieurs études (11-13) ont comparé l'effet protecteur de l'association aspirine-ticlopidine et du traitement classique aspirine-antivitamine K. Ces études sont favorables à l'association aspirine-ticlopidine. Cette association va probablement être supplantée dans un proche avenir par celle de l'aspirine au clopidogrel. L'étude de tolérance CLASSICS (56) a donné des résultats favorables, et une série consécutive comparée à un groupe historique a été publiée (57) avec une fréquence de thrombose du stent et d'événements majeurs faible dans les 2 groupes, et moins d'effets indésirables (neutropénie, diarrhée, éruption cutanée) dans le groupe aspirine + clopidogrel (4 semaines) par rapport au groupe aspirine + ticlopidine (2 semaines). Enfin la durée de l'utilisation de l'association pourrait être réduite à 2 semaines (58).

L'essai TPT a étudié la prévention primaire des événements ischémiques cardiaques par l'addition d'une faible dose d'aspirine à la warfarine, titrée pour obtenir un INR compris entre 1,3 et 1,8. Il existe une augmentation modeste du bénéfice obtenu avec la warfarine seule, au prix d'une majoration du saignement (7). Dans l'étude AFASAK 2, l'addition de 300 mg/j d'aspirine à une petite dose fixe de warfarine (1,25 mg/j) a donné de moins bons résultats que la warfarine ajustée pour un INR cible compris entre 2 et 3 ; il y a eu peu d'hémorragies graves dans les différents groupes (8).

Peut-on opérer un malade sous inhibiteur plaquettaire? Quels sont les gestes possibles?

La méta-analyse réalisée en 1994 par l'Antiplatelet Trialists' Collaboration sur les essais randomisés étudiait essentiellement l'aspirine pour le maintien de la perméabilité d'artères ou de greffons vasculaires après interventions de reperméabilisation (58): une augmentation non significative du nombre d'hémorragies fatales (1 en plus pour 1000 malades traités), et une augmentation significative du nombre d'hémorragies majeures mais non fatales, nécessitant le recours à la transfusion (13 en plus pour 1000 malades traités), a été notée lorsque le traitement est débuté avant l'intervention. En revanche, si le traitement est débuté dans les 24 heures après la procédure, il n'y a pas d'augmentation du nombre d'hémorragies graves et fatales. Le même travail consacré aux anciens essais de prévention de la thrombose veineuse post-opératoire avec des inhibiteurs plaquettaires va dans le même sens, mais l'étude du saignement a été moins rigoureuse que dans les essais mentionnés ci-dessus (59).

Il est donc habituellement considéré (60) que le risque hémorragique entraîné par la prise pré-opératoire d'aspirine est faible, de sorte qu'une intervention urgente est possible, sans transfusion plaquettaire prophylactique et qu'il n'est pas obligatoire de suspendre le traitement 7 à 10 jours avant le geste s'il est programmé.

Il existe cependant des situations chirurgicales où il convient sûrement d'être plus prudent: chirurgie endo-buccale et ORL, chirurgie ophtalmologique, chirurgie de la prostate et neurochirurgie.

Bien que les comparaisons directes entre aspirine et ticlopidine (61) ou clopidogrel n'indiquent pas que ces deux derniers soient plus hémorragipares que l'aspirine, en l'absence de données spécifiques, les recommandations concernant l'aspirine ne sont pas extrapolables à ces deux médicaments.

Il convient de prendre en compte d'une part le risque thrombotique que pourrait faire courir la suspension du traitement plusieurs jours avant l'intervention et d'autre part la majoration du risque hémorragique qui serait le fait de perturbations associées de l'hémostase.

Un rapport sur la chirurgie cardiaque urgente pour des malades qui viennent de recevoir Reopro® en association à aspirine, suggère que le risque hémorragique est faible (62). Bien que l'utilisation de la transfusion de plaquettes avant chirurgie ait été recommandée, tous les opérés n'ont pas été transfusés au préalable et il n'est pas démontré que la transfusion ait apporté une protection contre le saignement (63). Plus récemment toutefois, l'attention a été de nouveau attirée sur le risque hémorragique; l'utilisation d'un dispositif de récupération sanguine avec hémofiltration a été suggérée (64).

Quelle est la conduite à tenir pour les anesthésies médullaires?

Le risque d'hématome avec complication neurologique est très faible, et il n'est rapporté que quelques cas anecdotiques (65). De plus les données de l'étude CLASP sont rassurantes à cet égard (66).

Les experts ne considèrent pas que l'aspirine ou un autre AINS (67) contre-indique l'anesthésie loco-régionale rachidienne. Toutefois des précautions doivent être strictement suivies. Les mêmes experts sont en général beaucoup plus réservés si le traitement inhibiteur plaquettaire consiste en ticlopidine ou clopidogrel. En bref, les recommandations sont les suivantes :

- * l'indication de l'ALR médullaire doit être forte, et la balance bénéfique/risque bien prise en compte;
- * à l'interrogatoire, il n'est pas suspecté d'anomalie surajoutée de l'hémostase ;
- * le patient ne reçoit aucun traitement anticoagulant ;
- * les tests usuels de coagulation (TQ, TCA, numération plaquettaire) sont normaux ;
- * la rachianesthésie sans cathéter est préférée à la péridurale ;
- * la règle de la ponction unique est bien respectée ;
- * le médecin doit être expérimenté et le geste bien maîtrisé ;
- * la surveillance neurologique postopératoire est rigoureuse et prolongée pendant au moins 3 jours après le geste.

Nous suggérons en outre que soit inscrit dans le dossier du malade que ce choix est effectué après prise en compte du rapport bénéfice/risque et information du malade.

Quelle est la conduite à tenir en cas d'hémorragie sous inhibiteur plaquettaire?

En dehors d'un acte vulnérant, les hémorragies graves sous traitement inhibiteur plaquettaire sont très rares, même avec la combinaison aspirine et anti-GPIIb/IIIa ou la combinaison aspirine et ticlopidine ou clopidogrel.

Si l'hémorragie est menaçante, le seul recours est la transfusion plaquettaire (60). La posologie est d'un concentré plaquettaire standard (CPS) pour 7 kg de poids corporel, ou d'un concentré plaquettaire d'aphérèse (CPA) de richesse suffisante pour avoir une quantité totale de plaquettes équivalente. Les hémorragies aux sites d'abord vasculaire doivent être prévenues, ou réduites par des mesures locales.

Dans le cas particulier des anti-GPIIb/IIIa, il faut vérifier en urgence la numération plaquettaire, du fait de la possibilité de thrombopénies aiguës et marquées. Il existe une base rationnelle particulière de la transfusion plaquettaire pour abciximab, compte-tenu de la persistance prolongée de l'anticorps, associé aux plaquettes. La transfusion plaquettaire à la posologie usuelle induit une redistribution de l'anticorps, avec un taux d'occupation des GPIIb/IIIa par plaquette qui devient inférieure à 50 %, ce qui permet alors une agrégation normale (63).

Le contrôle des autres facteurs, dont l'hématocrite, et les traitements associés tels que l'héparine et les hydroxyéthylamidons, est probablement utile.

Faut-il surveiller (avec un test biologique explorant l'hémostase primaire) un traitement inhibiteur plaquettaire?

Aucune étude clinique n'a montré que le fait de disposer d'un quelconque paramètre biologique, et de s'en servir pour déterminer une attitude clinique particulière, ne changeait le résultat clinique.

Le TS n'est pas suffisamment sensible pour détecter la prise d'aspirine. En ce qui concerne le test d'agrégation plaquettaire, s'il existe un profil typique pour la plupart des médicaments utilisés, un test d'agrégation plaquettaire normal ne peut être assimilée sans réserve à la disparition totale de l'effet biologique et à l'absence de risque hémorragique. Il existe des données (68) concernant le retentissement des médicaments antiplaquettaires sur l'appareil appelé PFA100 (platelet filtration assay) qui reproduit in vitro les mécanismes du temps de saignement. Les remarques ci-dessus sont également valables pour ce nouveau test.

Pour les "anti-IIb/IIIa", une surveillance de la numération plaquettaire est requise, du fait du risque de thrombopénie majeure (< 50 Giga/L) et suraiguë, survenant dans les toutes premières heures (69-73). Une analyse particulière des thrombopénies dans l'étude PURSUIT (étude de l'eptifibatide au cours des syndromes coronaires aigus sans élévation du segment ST) indique que globalement chez environ un malade sur 14 une thrombopénie est détectée, aux alentours du 4ème jour, définie par un chiffre inférieur à 100 Giga/L ou une diminution de 50% par rapport à la valeur initiale. Pour ces malades le risque de saignement modéré à grave est augmenté d'un facteur 2. Certains préconisent d'étudier le retentissement biologique individuel sur le fonctionnement plaquettaire, notamment parce qu'il semble exister une importante variation interindividuelle de l'effet inhibiteur. Toutefois l'intérêt clinique d'une telle surveillance reste à établir (74,75)

Comment gérer l'administration d'héparine chez un malade recevant un "anti-IIb/IIIa"?

L'administration d'héparine associée au Reopro® fait l'objet de recommandations précises. En effet l'excès d'hémorragies, localisées de manière très prédominante aux sites d'accès vasculaires liés à la procédure interventionnelle, a été attribuée à une trop forte dose d'héparine utilisée (39, 76, 77). La posologie doit être adaptée au poids (bolus de 70 U / kg), avec suivi par l'ACT (activated clotting time ou temps de coagulation du sang total natif, avec activation de la phase contact), déterminé en salle de cathétérisme. L'ACT doit être maintenu >200 secondes. Curieusement les différences entre deux

appareils différents permettant de déterminer l'ACT (HémoTec et HémoChron), ne sont pas prises en compte dans ces recommandations.

Si le TCA est utilisé, il est recommandé de cibler un temps de coagulation compris entre 60 et 85 secondes. Le saignement au niveau du/des accès vasculaire(s) peut-être aussi limité par des mesures locales (39, 77).

Peut-on utiliser les inhibiteurs plaquettaires pendant la grossesse ou l'allaitement?

Actuellement, Il semble que la seule indication reconnue d'un antiplaquettaire au long cours soit les syndromes dits des antiphospholipides (79). L'intérêt de l'aspirine pour l'hypertension artérielle gravidique est beaucoup plus discuté. Selon les recommandations officielles en France, l'administration d'aspirine est contre-indiquée à partir du 6ème mois. Toutefois, au cours des syndromes des antiphospholipides, par extension des données rassurantes sur le plan de la tolérance foetale obtenues au cours des essais dans l'hypertension artérielle gravidique (79), la prolongation du traitement au 3ème trimestre paraît possible. Selon ces mêmes recommandations officielles l'allaitement est déconseillé, l'aspirine passant dans le lait maternel.

L'utilisation de ticlopidine et de clopidogrel est déconseillée pendant la grossesse, et contre-indiquée en cas d'allaitement.

Références

- 1 Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114 (Suppl): 470s-488s.
- 2 Vorchheimer DA, Badimon JJ, Fuster V. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in cardiovascular disease. *JAMA* 1999; 281:1407-1414.
- 3 CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1641-1649.
- 4 International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569-1581.
- 5 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-1762.
- 6 Meade TW, Roderick PJ, Brennan PJ, Wilkes HC, Kelleher CC. Extra-cranial bleeding and other symptoms due to low dose aspirin and low intensity oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 1992; 68:1-6.

- 7 The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis Prevention Trial: randomised trial of low intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351:233-241.
- 8 Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998; 158:1513-1521.
- 9 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet* 1996; 348:1329-1339.
- 10 Diener H, Cunha L, Forbes C. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1993; 143:1-13.
- 11 Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339:1665-1671.
- 12 Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334:1084-1089.
- 13 Bertrand M, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) Study. *Circulation* 1998; 98:1597-1603.
- 14 Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB, et al. Low-dose and high dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:2179-2184.
- 15 Herbert J, Frehel D, Vallée E, et al. Clopidogrel: a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1993; 11:180-198.
- 16 Hechler B, Eckly A, Ohlmann P, Cazenave J, Gachet C. The P2Y1 receptor, necessary but not sufficient to support full ADP-induced platelet aggregation, is not the target of the drug clopidogrel. *Br J Haematol* 1998; 103:858-866.
- 17 Gresele P, Zoja C, Deckmyn H, Arnout J, Vermynen J, Verstrate M. Dipyridamole inhibits platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 1983; 50:852-856.
- 18 Patrono C, Ciabattoni G, Patrignani P, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985; 72:1177-1184.
- 19 Clarke RJ, Mayo G, Price P, FitzGerald GA. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N Engl J Med* 1991; 325:1137-1141.
- 20 Kearon C, Hirsh J. Optimal dose for starting and maintaining low dose aspirin (Review). *Arch Intern Med* 1993; 153:700-702.
- 21 Buerke M, Pitroff W, Meyer J, Darius H. Aspirin therapy: optimized platelet inhibition with different loading and maintenance doses. *Am Heart J* 1995; 130:465-472.

- 22 The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management (Guidelines). *Eur Heart J* 1996; 17:43-63.
- 23 Anonyme. Aspirin. In: Martindale, ed. The complete drug reference. London: The Pharmaceutical Press, 1999:16-19.
- 24 ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; ii:349-360.
- 25 ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339.
- 26 Steinhubl SR, Lauer MS, Mukherjee DP, et al. The duration of pretreatment with ticlopidine prior to stenting is associated with the risk of procedure-related non-Q-wave myocardial infarctions. *JACC* 1998; 32: 1366-1370.
- 27 Tcheng JE, Ellis SG, George BS, et al. Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein IIb/IIIa integrin antiplatelet antibody Fab 7E3 in high-risk coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 90: 1757-1764.
- 28 Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999; 353:227-231.
- 29 Scarborough RM, Kleiman NS, Philipps DR. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists. What are the relevant issues concerning their pharmacology and clinical use ? *Circulation* 1999; 100: 437-444.
- 30 Boneu B, Destelle G, on behalf of the Study Group. Platelet anti-aggregating activity and tolerance of clopidogrel in atherosclerotic patients. *Thromb Haemost* 1996; 76: 939-943.
- 31 Lecompte T. Médicaments antiplaquettaires (inhibiteurs des fonctions plaquettaires). In: Sampol J, Arnoux D, Boutière D, eds. Manuel d'hémostase. Paris: Editions scientifiques et médicales Elsevier, 1995: 677-689.
- 32 Lecrubier C, Lecompte T, Horellou M, Conard J, Galleyrand J, Samama M. Allongement du temps de saignement et traitement anti-agrégant plaquettaire. *STV* 1991; 3: 393-394.
- 33 Amar T, Scudder L, Collier B. In vitro effects of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist c7E3 on the activated clotting time. *Circulation* 1997; 95: 614-617.
- 34 Levy J, Kelley A. In vitro effects of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist c7E3 Fab on the activated clotting time (Letter). *Circulation* 1997; 96: 3793-3794.
- 35 Lesesve JF, Noblet C, Stamatoullas A, Gueit I, Moore N, Monconduit M. Effets hématologiques indésirables de la ticlopidine. *Thérapie* 1995; 50: 463-484.
- 36 Page Y, Tardy B, Zeni F, Comtet C, Terrana R, Bertrand JC. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. *Lancet* 1991; 337: 774-776.

- 37 Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998; 128:541-544.
- 38 The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-961.
- 39 The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336:1689-1696.
- 40 Lincoff A, Tcheng J, Califf R, et al. Sustained suppression of ischemic complications of coronary intervention by platelet GPIIb/IIIa blockade with abciximab - One-year outcome in the EPILOG trial. *Circulation* 1999; 99:1951-1958.
- 41 The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
- 42 Lincoff A, Califf R, Moliterno D, et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. *N Engl J Med* 1999; 341: 319-327.
- 43 The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-1435.
- 44 Kong D, Califf R, Miller D, et al. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. *Circulation* 1998; 98: 2829-2835.
- 45 Popma J, Weitz J, Bittl J, et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing coronary angioplasty. *Chest* 1998; 114 (Suppl): 728s-741s.
- 46 Gold H, Garabedian S, Dinsmore R, et al. Restoration of coronary flow in myocardial infarction by intravenous chimeric 7E3 antibody without exogenous plasminogen activators: observations in animals and humans. *Circulation* 1997; 95: 1755-1759.
- 47 Antman E, Giugliano R, Gibson C, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 14 trial. *Circulation* 1999; 99: 2720-2732.
- 48 Brener S, Barr L, Burchenal J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 734-741.
- 49 UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. *Br Med J* 1988; 296: 316-320.
- 50 The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261-1266.

51 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106.

52 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Br Med J* 1994; 308: 159-168.

53 Forster W, Paratt J. The case for low-dose aspirin for the prevention of myocardial infarction: but how low is low ? *Cardiovasc Drug Ther* 1996; 10: 727-734.

54 Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin : an overview of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 219-226.

55 Albers G, Easton J, Sacco R, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 1998; 114 (Suppl): 683s-698s.

56 Ferguson JJ. Meeting highlights. Highlights of the 48th scientific sessions of the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100:570-575.

57 Moussa I, Oetgen M, Roubin G, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 99: 2364-2366.

58 Berger PB, Bell MR, Hasdai D, Grill DE, Melby S, Holmes DR. Safety and efficacy of ticlopidine for only 2 weeks after successful intracoronary stent placement. *Circulation* 1999; 99: 248-253.

59 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J* 1994; 308: 235-246.

60 Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, Groupe de Travail pour l'Elaboration des Recommandations sur les Transfusions de Plaquettes, Bellucci S, et al. Indications et contre-indications des transfusions de plaquettes. In: AFS-ANAES, ed. Indications et contre-indications des transfusions de PSL. Paris: Editions EDK, 1998: 99-147.

61 Hass WK, Easton JD, Adams HP, et al, for the Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *N Engl J Med* 1989; 321: 501-507.

62 Boehrer JD, Kereiakes DJ, Navetta FI, Califf RM, Topol EJ, for the EPIC Investigators. Effects of profound platelet inhibition with c7E3 Fab before coronary angioplasty on complications of coronary bypass surgery. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1166-1170.

63 Coller B. Pharmacologic and transfusion strategies to alter function and production : c7E3 (Abciximab). *Blood* 1995; Educational Suppl: 45-47.

64 Poullis M, Manning R, Haskard D, Taylor K. ReoPro removal during cardiopulmonary bypass using a hemoconcentrator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 1032-1034.

- 65 Vandermeulen EP, van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79:1165-1177.
- 66 CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343: 619-626.
- 67 Horlocker T, Wedel D, Schroeder D, et al. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 80: 303-309.
- 68 Marshall P, Williams A, Dixon R, et al. A comparison of the effects of aspirin on bleeding time measured using the Simplate-TM method and closure time measured using the PFA-100-TM, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 151-155.
- 69 Jubelirer SJ, Koenig BA, Bates MC. Acute profound thrombocytopenia following c7E3 Fab (abciximab) therapy: case reports, review of the literature and implications for therapy. *Am J Hematol* 1999; 61: 205-208.
- 70 Berkowitz SD, Sane DC, Sigmon KN, et al. Occurrence and clinical significance of thrombocytopenia in a population undergoing high-risk percutaneous coronary revascularization. *JACC* 1998; 32: 387-392.
- 71 Ferrari E. Correspondence - Acute profound thrombocytopenia after c7E3 Fab therapy. *Circulation* 1997; 96: 3809-3810.
- 72 Pinton P. Thrombopénie sous abciximab dans le traitement des syndromes coronariens aigus par angioplastie. *Ann Cardiol Angéiol* 1998; 47: 351-358.
- 73 McClure MW, Berkowitz SD, Sparapani R, et al. Clinical significance of thrombocytopenia during a non-ST-elevation acute coronary syndrome. The Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) trial experience. *Circulation* 1999; 99: 2892-2900.
- 74 Mascelli M, Worley S, Veriabo N, et al. Rapid assessment of platelet function with a modified whole-blood aggregometer in percutaneous transluminal coronary angioplasty patients receiving anti-GPIIb/IIIa therapy. *Circulation* 1997; 96:3860-3866.
- 75 Smith J, Steinhubl S, Lincoff A, et al. Rapid platelet-function assay. An automated and quantitative cartridge-based method. *Circulation* 1999; 99: 620-625.
- 76 Aguirre FV, Topol EJ, Ferguson JJ, et al. Bleeding complications with the chimeric antibody to platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1995; 91: 2882-2890.
- 77 Mandak JS, Blankenship JC, Gardner LH, et al. Modifiable risk factors for vascular access site complications in the IMPACT II trial of angioplasty with versus without eptifibatide. *JACC* 1998; 31: 15718-15724.
- 78 Hezard N, Metz D, G P, et al. Monitoring the effect of heparin bolus during percutaneous coronary angioplasty (PTCA): assessment of three bedside coagulation monitors. *Thromb Haemost* 1998; 80: 865-866.

79 Ginsberg J, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998; 114(Suppl): 524s-530s.