

ADHÉSION THÉRAPEUTIQUE AUX ANTIAGRÉGANTS CHEZ LE PATIENT CORONARIEN

D. LEGRAND (1), V. LEGRAND (2)

RÉSUMÉ : Le traitement antiagrégant a prouvé son intérêt clinique chez les patients à haut risque cardiovasculaire, dans les suites d'un syndrome coronarien instable et après angioplastie. L'efficacité optimale est obtenue par l'association d'aspirine et d'une thiénoxyridine. Toutefois, la résistance à l'effet thérapeutique de l'un ou de l'autre médicament ou une mauvaise adhésion au traitement peut réduire considérablement les bénéfices cliniques. L'importance clinique de l'observance thérapeutique et de la résistance aux antiagrégants est primordiale chez les patients ayant présenté un syndrome coronarien instable durant les 6 premiers mois suivant son initiation. De même, l'adhésion au traitement est fondamentale chez les patients traités par angioplastie et pose d'un stent médicamenteux. En effet, le risque de thrombose de stent tardive (entre 1 mois et 1 an) ou très tardive (après 1 an) est étroitement lié à un manque d'observance thérapeutique. Cet article décrit les données récentes de la littérature sur ce sujet et précise les recommandations actuelles du traitement antiagrégant plaquettaire.

MOTS-CLÉS : *Antiagrégants - Observance - Résistance - Thrombose - Endoprothèse coronaire*

INTRODUCTION

Le traitement par antiagrégants plaquettaires, l'aspirine en particulier, s'accompagne d'une réduction de 25 % des événements cardiovasculaires (1). Vu la complexité des mécanismes qui aboutissent à l'activation, puis à l'agrégation plaquettaire, il est logique d'observer un risque thrombotique résiduel lors de la prise d'un seul médicament. Ce risque résiduel varie selon les populations étudiées. Ainsi, l'aspirine voit son efficacité réduite chez le patient diabétique et la femme de moins de 65 ans (2). De même, l'efficacité des thiénoxyridines est très variable en raison de leur métabolisme et/ou de facteurs génétiques entravant leur mécanisme d'action. Ces différences de protection ont donné naissance au concept de résistance aux antiagrégants que nous avons décrit dans un précédent article (3). Elle a également incité les cliniciens à associer des molécules agissant à des niveaux différents dans un but synergique. L'association la plus souvent employée est celle de l'aspirine et d'une thiénoxyridine (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel).

ADHERENCE TO ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

SUMMARY : Clinical benefit of antiplatelet therapy is established for cardiovascular disease and percutaneous coronary intervention (PCI). Dual antiplatelet therapy is used to optimize platelet inhibition. However, cardiovascular events still occur. Aspirin/ clopidogrel resistance and poor compliance are the main factors implied in recurrent events. Compliance to dual antiplatelet therapy is particularly relevant during the first 6 months following acute coronary syndromes and PCI. Furthermore, several studies have shown association between antiplatelet resistance and poor compliance. Additionally, late (1 month to 1 year) and very late (>1 year) stent thromboses are intimately linked to interruption of antiplatelet treatment. In this article we review the latest data about compliance, resistance and recommendations regarding antiplatelet therapy.

KEYWORDS : *Antiplatelet therapy - Compliance - Resistance - Thrombosis - Stent*

La résistance au traitement ne représente pas le seul facteur impliqué dans l'inefficacité du traitement. D'autres facteurs tels que le manque d'observance thérapeutique ou l'interruption inappropriée de ces médicaments interviennent dans les causes d'accidents ischémiques ou thromboemboliques aigus (4-11). De plus, la non-adhésion au traitement joue un rôle majeur dans le phénomène de résistance. Ainsi, une majorité des patients résistants à l'aspirine seraient, en fait, peu observants.

Le bénéfice d'une bi-thérapie antiagrégante est démontré chez les patients présentant un syndrome coronarien instable et chez ceux atteints d'athérosclérose compliquée d'accident thromboembolique. Plus encore, l'usage d'endoprothèses coronaires à enrobage médicamenteux (stents enrobés ou pharmaco-actifs) a révélé le rôle essentiel d'une bithérapie antiagrégante pour prévenir la thrombose de ces stents (12, 13).

Les causes de thrombose de stent sont multifactorielles. Elles peuvent être consécutives à des facteurs cliniques (diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque), anatomiques (lésion de bifurcation), procéduraux (dissection résiduelle, prothèse mal appliquée) ou biologiques (réaction inflammatoire ou allergique à l'encontre du polymère qui recouvre le stent ou du médicament fixé sur le stent). Les premiers facteurs cités sont généralement responsables des thromboses de stents observées en phase

(1) Assistante, (2) Chef de Service Adjoint, Service de cardiologie, CHU de Liège.

aiguë ou précoce (endéans le premier mois suivant l'intervention). L'absence d'endothélialisation du stent, la couverture de ce dernier par un endothélium anormal ou la persistance d'une réaction inflammatoire intense occasionnée par le polymère ou le médicament associé au stent sont les hypothèses avancées pour expliquer un risque accru et persistant d'activation et d'agrégation plaquettaire responsable des thromboses tardives (> 30 jours) et très tardives (après un an). Ces événements sont généralement associés à une non-adhésion au traitement ou à une résistance aux antiagrégants (Fig. 1, 2).

ADHÉSION AUX TRAITEMENTS

Le taux de non-adhésion au traitement pourrait atteindre 40 % chez les patients souffrant de pathologies cardiovasculaires (4). L'aspirine, en raison de ses effets secondaires digestifs et hémostatiques, serait un des premiers traitements interrompus par les patients.

Peu d'études évaluent de manière systématique les taux d'adhésion aux traitements. Ce manque d'information est dommageable, car il réduit la valeur des interprétations cliniques et peut conduire à des conclusions erronées. Contrairement à d'autres traitements, un contrôle de la prise effective des antiagrégants n'est pas aisé. Il n'y a pas de réduction de fréquence cardiaque comme avec les bêtabloquants ou de réduction du LDL comme avec les statines. Le praticien ne peut malheureusement que se fier à son nombre de prescriptions et aux informations fournies par le patient et son entourage. Sept pourcents des patients (6,9 % avec stent enrobé et 7,1 % avec stent nu) ne se rendraient pas à l'officine avec leur prescription à la sortie de l'hôpital (14). L'adhésion diminue avec le temps. Ainsi une personne sur quatre interromprait son traitement 6 mois après l'implantation du stent. Le taux de non-adhésion pourrait être supérieur à 20% (15, 16).

Les causes d'arrêt sont multiples : sentiment de guérison, coût, lassitude, conseil médical mal avisé, effets secondaires ou arrêt en raison d'une procédure médicale avec «risque hémorragique». L'interruption du traitement pour réduire le risque de saignement à l'occasion d'une intervention médicale est souvent injustifiée (voir plus loin). Une enquête française montre que 48 % des cardiologues (!) et 100 % des dentistes connaissent mal «les guidelines» (17). Il est donc essentiel d'informer les praticiens sur les risques cardiovasculaires qu'encourent ces patients en cas d'interruption inappropriée des antiagrégants (40).

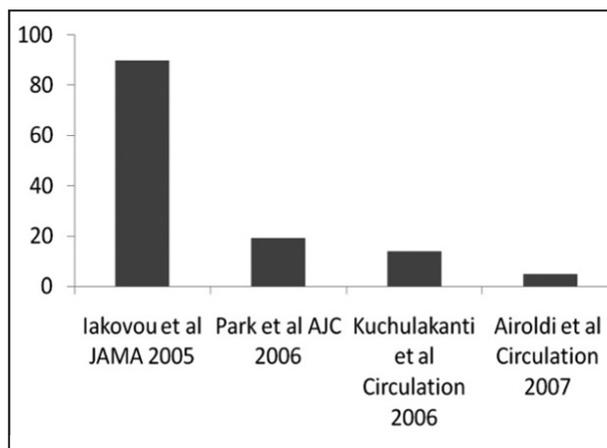


Figure 1. Odds ratio's (accroissement du risque) de thrombose de stent lié à l'interruption du clopidogrel chez les patients traités par mise en place d'un stent enrobé de première génération. On notera que ce risque est variable selon les séries présentées. Il est particulièrement élevé dans l'étude de Iakovou et al (37). Ce risque diminue dans les observations plus récentes (38-40).

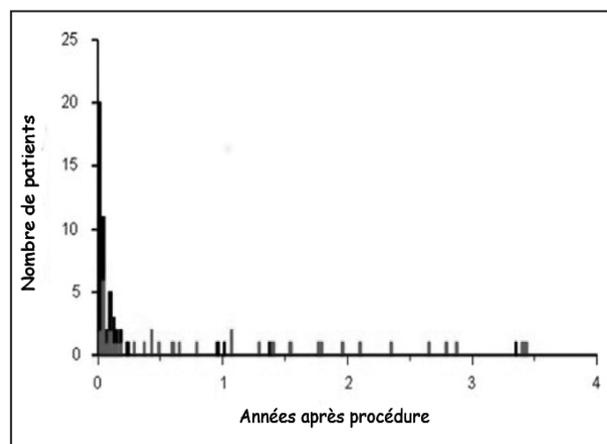


Figure 2. Illustration de la fréquence et du moment de survenue d'une thrombose de stent chez les patients traités par mise en place d'un stent actif. On remarquera que la plupart des thromboses de stent surviennent durant le premier mois. Des thromboses tardives, parfois plus de trois ans après angioplastie peuvent néanmoins survenir, le plus souvent chez des patients dont le traitement par clopidogrel était interrompu (en gris, patients sans traitement par clopidogrel, en noir, patients avec double antiagrégation plaquettaire). D'après Schulz et al (35).

L'importance de l'adhésion à une bithérapie antiplaquettaire est également bien démontrée chez les patients qui ont développé un syndrome coronarien instable. En effet, l'analyse des études cliniques montre que l'arrêt précoce du traitement par aspirine et/ ou clopidogrel (Plavix®) est associé à une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires (Fig. 3, 4). Ainsi, 60 % des accidents ischémiques surviennent durant les 3 mois qui suivent l'interruption du clopidogrel (quelle qu'ait été la durée du traitement : 3, 6, 9 ou 12 mois) (5). Une hyperactivation plaquettaire par effet rebond serait responsable de cette majoration du risque. Pour certains auteurs, l'effet rebond a été sous-estimé et assimilé à une résistance aux antiagrégants. Ils affirment, d'ailleurs, que la résistance à l'aspirine n'existe

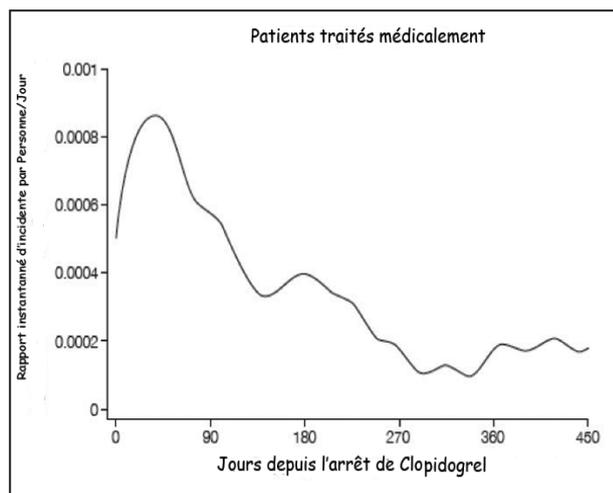


Figure 3. Illustration du risque de récurrence d'un accident coronarien aigu après interruption du clopidogrel chez les patients inclus dans l'étude CURE et traités médicalement. On remarquera que le bénéfice du traitement combiné à l'aspirine est important le premier mois pour diminuer progressivement et s'estomper après 9 mois. D'après Ho et al. (5).

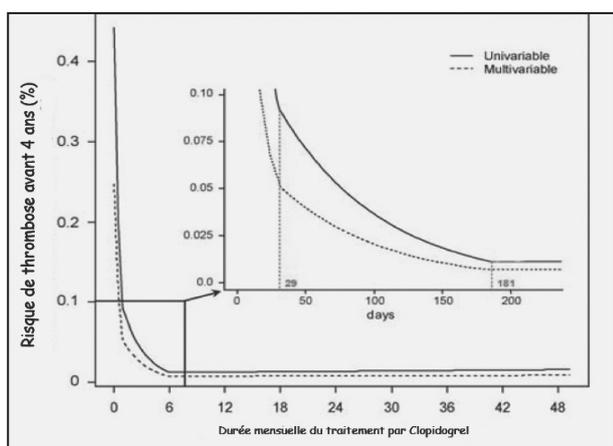


Figure 4. Risque de thrombose de stent lié à l'interruption du Plavix® exprimé en fonction du moment où le clopidogrel est interrompu. On observe que ce risque est important durant les six premiers mois qui suivent la dilatation pour se stabiliser ensuite à une valeur constante, voisine de 0,015%. D'après Schulz et al. (35).

pratiquement pas et n'est que le reflet d'une prise médicamenteuse inconstante (4, 6-11).

La proportion des patients présentant une «résistance» à l'aspirine paraît faible, en effet. Deux études soulignent une régression du nombre de patients résistants lors de l'administration contrôlée du médicament. Au terme des études, il ne subsistait qu'une personne résistante dans chacun des 2 essais (contre respectivement 17 sur 190 et 8 sur 223 au départ). Ces observations soulignent que l'inefficacité de l'aspirine

chez certains patients s'explique davantage par la non-adhésion que par la résistance au traitement (4, 18).

Les patients peu observants sont, par ailleurs, plus à risque de récurrences d'événements et d'hospitalisations que les «vrais» résistants à l'aspirine (respectivement 42 et 67% vs 11% pour les deux points considérés) (7). Le taux de résistance vraie à l'aspirine se chiffrerait aux alentours de 3 à 5% (4, 19).

Une méta-analyse, parue en 2008, ne montre aucun bénéfice, en termes de réduction des événements cardiovasculaires, lors du remplacement de l'aspirine par le clopidogrel chez les patients résistants à la première (19). Ce faible taux de protection supplémentaire apporté par les thiéno-pyridines serait dû à la persistance d'une faible adhésion au traitement de remplacement.

RÉSISTANCE AUX TRAITEMENTS

RÉSISTANCE À L'ASPIRINE

La résistance à l'aspirine répond à deux définitions très différentes (3, 20, 21). Il s'agit soit d'une définition de laboratoire, soit d'une définition clinique. La définition de laboratoire correspond à une non-inhibition plaquettaire *in vitro* suite à la stimulation par un agoniste adapté. La définition clinique correspond à une récurrence d'événement cardiovasculaire sous traitement.

En laboratoire, la résistance à l'aspirine est quasi inexistante lorsque les plaquettes sont stimulées à l'aide d'acide arachidonique (AA). L'absence d'agrégation après stimulation à l'AA prouve l'inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase. L'agrégation reste toutefois possible si les plaquettes sont stimulées à partir d'ADP, de sérotonine, de catécholamines ou d'autres agonistes. Cette possibilité résiduelle d'agrégation illustre l'existence de voies d'activation accessoires non dépendantes de la cyclo-oxygénase. Ces voies accessoires seraient surexprimées lors de différentes conditions cliniques (syndrome coronarien aigu, stress) et chez le patient diabétique. Face à cette persistance d'agrégation sous aspirine lors des tests n'utilisant pas d'AA, certains auteurs ont conclu abusivement à une résistance à cette dernière. Il n'en est rien, il s'agit simplement «d'un effet d'échappement» suite à l'activation de voies alternes.

Lors des situations d'hyperactivation plaquettaire, il semble licite d'associer une seconde molécule antiagrégante à l'aspirine. L'association de clopidogrel (Plavix®) et d'aspirine est ainsi recommandée en cas de syndrome coro-

TABLEAU I. EFFICACITÉ DE LA BITHÉRAPIE (CLOPIDOGREL + ASPIRINE) VS L'ASPIRINE SEULE DANS LES 6 ÉTUDES RÉALISÉES EN CARDIOLOGIE

ETUDES	Population	Critères d'évaluation	Evénements sous bithérapie (%)	Evénements sous monothérapie (%)	p
CHARISMA (27)	Population à haut risque vasculaire, prévention primaire et secondaire	Décès CV, infarctus, événements vasculaires à 28 mois	6,8	7,3	0,22
CLARITY (22)	Infarctus STEMI (avec fibrinolyse)	Occlusion de l'artère responsable du STEMI, décès, apparition d'un nouvel infarctus à 8 jours	15	21,7	<0.001
COMMITT (23)	Infarctus STEMI (avec ou sans fibrinolyse)	Décès de causes vasculaires, infarctus, événements vasculaires à 16 jours	9,3	10,1	0.002
PCI-CURE (13)	Infarctus NSTEMI avec angioplastie	Décès de causes vasculaires, infarctus à 8 mois	8,8	12,6	0.002
CURE (24)	Infarctus NSTEMI	Décès de causes vasculaires, infarctus, événements vasculaires à 12 mois	9,3	11,4	<0.001
CREDO (25)	Angioplastie	Décès de causes vasculaires, infarctus, événements vasculaires à 12 mois	8,5	11,5	0,02

narien aigu et/ou de mise en place de stent. L'association permet une réduction du risque d'événements cardiovasculaires compris entre 9 et 20 % après un an selon les études (critères et délai d'évaluation différents) (Tableau I).

Les études randomisées CLARITY (22), COMMIT (syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du ST) (23), CURE (24) et CURE PCI (13) (syndrome coronarien aigu sans sus-décalage ST), CREDO (angioplastie de patient stable) (25), et CHARISMA (prévention primaire et principalement secondaire) (26) ont ainsi démontré l'efficacité de l'association clopidogrel-aspirine dans les indications coronariennes chez plus de 50 000 patients (Tableau I).

RÉSISTANCE AU CLOPIDOGREL

La résistance au clopidogrel est, elle aussi, soumise aux définitions cliniques et biologiques (20, 21). Contrairement à l'aspirine, les vraies résistances (à la fois en laboratoire et en clinique) seraient plus fréquentes. Nous pouvons répartir les causes de résistance en 2 groupes :

- les causes extrinsèques : diminution de la biodisponibilité, mauvaise adhésion, dosage inapproprié, interactions médicamenteuses, défaut de conversion de la prodrogue en métabolite actif;
- les causes intrinsèques : turnover accéléré des plaquettes, polymorphismes génétiques au

niveau des récepteurs, situations de production majorée d'ADP, activation de voies parallèles (P2Y12, catécholamines, et autres voies non-dépendantes du P2Y12).

Le clopidogrel nécessite une activation par le cytochrome P450. Ce dernier intervient dans le métabolisme de nombreuses substances. Le clopidogrel est, dès lors, exposé à différentes interactions médicamenteuses. Si certaines n'ont pas de répercussion clinique (clopidogrel-statines), d'autres pourraient avoir un effet significatif (clopidogrel-oméprazole). Une polémique est actuellement en cours suite à la mise en évidence en janvier 2008 d'une moindre antiagrégation plaquettaire chez les sujets recevant un traitement par oméprazole et clopidogrel (27). Cet inhibiteur de la pompe à protons (IPP) inhiberait la métabolisation du clopidogrel au niveau du cytochrome P450 2C19. Il s'agirait d'un effet molécule et non d'un effet classe. Le pronostic vital serait moins favorable chez les patients sous IPP. Une réserve est émise vis-à-vis de ces résultats, car les patients sous IPP sont souvent plus âgés et plus enclin à interrompre leur traitement en raison de la récurrence d'événements digestifs (28). Une étude randomisée est attendue pour clarifier les résultats car une fréquence plus élevée d'événements avait déjà été observée chez les patients présentant un polymorphisme de ce cytochrome 2C19.

Les nouvelles molécules (prasugrel et ticagrelor) s'avèrent plus efficaces, car elles sont moins confrontées aux mécanismes extrinsèques de résistance. La métabolisation du prasugrel en substance active est moins complexe, et le ticagrelor agit directement. Elles ont ainsi une biodisponibilité et une activité plus constante que le clopidogrel.

DURÉE ET POSOLOGIE(S) DES TRAITEMENTS AVEC OU SANS STENT

DURÉE DU TRAITEMENT ANTIAGRÉGANT

Le traitement par aspirine est recommandé à vie en prévention primaire chez tout patient présentant un risque cardiovasculaire de plus de 5 % selon l'échelle SCORE et chez tout patient en prévention secondaire.

Depuis le 1^{er} novembre 2009, le traitement par clopidogrel, combiné à l'aspirine, est autorisé durant 1 an après un syndrome coronarien aigu (angor instable et infarctus du myocarde) ou après la mise en place d'un stent enrobé et durant quatre semaines après la mise en place d'un stent métallique classique. Ce traitement est soumis à l'accord du médecin conseil de la mutuelle du patient.

La durée optimale du traitement par clopidogrel demeure débattue. Elle variera selon le type de stent utilisé, le type de lésion, la situation clinique (infarctus aigu ou angor stable) et le type de patient (diabétique, insuffisant rénal, etc).

Des traitements de plus longue durée avaient été suggérés chez les patients traités par stents médicamenteux suite à la survenue de thromboses très tardives de stents enrobés. Cette observation est confirmée dans 3 études dont une méta-analyse (29-31). Cependant, la mortalité observée chez les patients porteurs d'un stent enrobé est légèrement inférieure à celle observée chez les sujets traités avec un stent nu. Le bénéfice clinique net est donc en faveur des endoprothèses enrobées, même si celles-ci exposent à un risque accru de thrombose tardive (32). De plus, nous ne disposons d'aucune preuve directe associant la prise de clopidogrel à la diminution du nombre de thromboses tardives. L'augmentation de survie observée sous les traitements par clopidogrel et aspirine au long cours serait indépendante de la présence d'un stent enrobé (33). Le débat à ce sujet reste donc ouvert. Par ailleurs, la reconnaissance d'un risque de thrombose tardive lié au polymère ou au médicament utilisé sur les stents enrobés a conduit au développement de nouvelles endoprothèses constituées d'agents

biodégradables ou biocompatibles qui semblent mieux tolérés (études en cours).

En fait, un traitement antiagrégant de longue durée aurait pour but de réduire le risque «global» de survenue d'événements cardiovasculaires. Une méta-analyse de 2008 étudiant l'association aspirine-clopidogrel *versus* aspirine seule a montré une réduction des infarctus, décès et accidents vasculaires cérébraux de 15 à 34 % sous traitement combiné (12). Cette réduction des événements s'accompagnait toutefois d'un risque presque doublé (OR 1.8) de saignements. Aucune donnée sur la mortalité globale n'était disponible (les études citées précédemment dans le chapitre sur la résistance à l'aspirine se focalisant sur les événements cardiovasculaires). Le bénéfice clinique net d'un traitement à long terme par bithérapie antiagrégante est donc loin d'être positif si l'on admet que la réduction des accidents ischémiques est en partie neutralisée par un nombre accru de complications hémorragiques, parfois graves. En termes d'économie de santé, le coût financier de la bithérapie excède largement les réductions de coûts liés aux complications prévenues par le traitement au-delà de l'année suivant un événement cardiovasculaire.

Des données récentes suggèrent que six mois de traitement semblent suffisants pour prévenir les thromboses subaiguës et tardives de stents enrobés (Fig. 4) (34-40). Cette durée de traitement impose une poursuite rigoureuse de l'aspirine et devra être confirmée dans d'autres études randomisées, en raison des possibles biais présents dans les études observationnelles.

INTERRUPTION FORCÉE DU TRAITEMENT

Elle est nécessaire en cas d'hémorragie grave, incontrôlable ou menaçant la vie du patient. Dans ces situations, l'antiagrégation doit être reprise dès que possible selon le site lésé (par exemple, après 4 à 6 semaines en cas d'hémorragie cérébrale).

En cas d'intervention chirurgicale planifiée, seule la neurochirurgie impose un arrêt du traitement. Les autres chirurgies requièrent des interruptions plus relatives (41).

Le risque associé à l'arrêt du traitement dépend des circonstances de prescription. En cas de prévention primaire, la chirurgie prime. En cas de prévention secondaire, le cœur prime d'autant plus qu'un événement est survenu récemment ou qu'un stent a été mis en place.

En pratique, on conseillera de postposer toute intervention au delà de 6 mois après la mise en place d'un stent enrobé et au-delà de 3 mois en cas de stent nu. Il est vivement conseillé de

contacter le cardiologue ayant réalisé l'intervention pour évaluer le risque de thrombose subaiguë du stent. De plus en plus d'interventions se réalisent sous aspirine, le clopidogrel (Plavix®) étant le seul traitement interrompu.

L'aspirine sera interrompue 48 à 72 h avant l'intervention et reprise dès le lendemain si possible. Cet arrêt bref est suffisant, car une agrégation efficace est déjà obtenue avec seulement 20 % du pool plaquettaire (pour rappel la vie de la plaquette est de 10 jours et 10 % du pool est renouvelé chaque jour). Cette notion nous permet d'insister sur l'adhésion vu le recouvrement rapide d'un statut plaquettaire quasi normal.

Le clopidogrel sera interrompu 5 à 10 jours avant l'intervention. Il sera également repris le lendemain de l'intervention.

La pratique montre que l'antiagrégation est souvent relayée par une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire. Ce relais est peu utile, car il expose le patient à un risque hémorragique et ne le protège pas de la survenue d'une thrombose de stent (prioritairement liée à une activation/agrégation plaquettaire et indépendante de la coagulation dans un premier temps). Si un relais devait absolument être réalisé, il faudrait utiliser une perfusion d'inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa (à débiter dès la cessation de l'antiagrégant oral et à interrompre 12 h avant l'acte chirurgical).

CONCLUSION

Le manque d'adhésion aux antiagrégants est malheureusement fréquent et intimement lié à la survie en pathologie coronarienne. Le manque d'observance explique, en grande partie, «la résistance» aux antiagrégants et la survenue d'événements thrombotiques dont les thromboses aiguës de stent.

L'association aspirine et clopidogrel (Plavix®) est actuellement recommandée durant 1 mois après mise en place d'un stent nu, durant 1 an après mise en place d'un stent enrobé et durant 1 an après un infarctus du myocarde. L'interruption du traitement est fortement déconseillée durant les 6 mois suivant la mise en place de l'endoprothèse. En cas de nécessité, une évaluation du rapport bénéfice/risque devrait être discutée avec l'aide du cardiologue.

Seule une communication efficace, l'explication claire des enjeux et un suivi rapproché en consultation permet une amélioration de l'adhésion au traitement.

Note : depuis le 1 juin 2010, le prasugrel (Efient®) est admis au remboursement après

angioplastie coronaire avec pose de stent chez les patients diabétiques ou en cas d'infarctus aigu. Les remarques et recommandations émises plus haut à propos du clopidogrel (Plavix®), s'appliquent, de la même façon, au prasugrel (Efient®).

BIBLIOGRAPHIE

1. Antithrobotic Trialist 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**, 71-86.
2. Legrand DA, Scheen AJ.— L'aspirine en prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez le patient diabétique. *Rev Med Liege*, 2007, **62**, 610-615.
3. Legrand DA, Scheen AJ.— La résistance à l'aspirine chez le patient diabétique : découverte de laboratoire ou réalité clinique. *Rev Med Liege*, 2006, **10**, 682-690.
4. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, et al.— Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2005, **95**, 973-975.
5. Ho P, Peterson E, Wang L, et al.— Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*, 2008, **299**, 532-539.
6. Von Pape KW, Strupp G, Bonzel T, Bohner J.— Effect of compliance and dosage adaptation of long term aspirin on platelet function with PFA-100 in patients after myocardial infarction. *Thromb Haemost*, 2005, **94**, 889-891.
7. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, et al.— Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J*, 2004, **147**, 293-300.
8. Komiya T, Kudo M, Urabe T, Mizuno Y.— Compliance with antiplatelet therapy in patient with ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*, 1994, **25**, 2337-2347.
9. Schwartz KA, Schwartz DE, Barber K, et al.— Minimal frequency of aspirin resistance after observed aspirin ingestion. *Blood*, 2005, **106**, 164.
10. Cuisset T, Frere C, Quiliti J, et al.— Aspirin non compliance is the major cause of aspirin resistance in patient undergoing coronary stenting. *Am Heart J*, 2009, **157**, 889-893.
11. Serebruany V, Cherala G, Craig W, et al.— Association of platelet responsiveness with clopidogrel metabolism: Role of compliance in the assessment of resistance. *Am Heart J*, 2009, **158**, 925-932.
12. Bowry AD, Brookhart MA, Choudhry NK.— Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am J Cardiol*, 2008, **101**, 960-966.
13. Mehta S, Yusuf S, Peters R, et al.— Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001, **358**, 527-533.
14. Ko D, Chiu M, Guo H, et al.— Pattern use of thienopyridine therapy after percutaneous coronary interventions with drug-eluting stents and bare-metal stents. *Am Heart J*, 2009, **158**, 592-598.

15. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al.— Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*, 2006, **113**, 2803-2809.
16. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, et al.— A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 29 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2006, **27**, 2667-2674.
17. Collet JP, Aout M, Alantar A, et al.— Real-life management of dual antiplatelet therapy interruption: the REGINA survey. *Arch Cardiovasc Dis*, 2009, **102**, 697-710.
18. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA.— Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation. *J Am Coll Cardiol*, 2005, **46**, 1705-1709.
19. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR.— Aspirin «resistance» and the risk of cardiovascular morbidity : systematic review and meta analysis. *Br Med J*, 2008, **336**, 195-198.
20. Sweeny JM, Gorog DA, Fuster V.— Antiplatelet drug 'resistance'. Part 1: mechanisms and clinical measurements. *Nat Rev Cardiol*, 2009, **6**, 273-282.
21. Gorog DA, Sweeny JM, Fuster V.— Antiplatelet drug 'resistance'. Part 2: laboratory resistance to antiplatelet drugs—fact or artefact? *Nat Rev Cardiol*, 2009, **6**, 365-373.
22. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson GM, et al.— Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics. The PCI-clarity study. *JAMA*, 2005, **294**, 1224-1232.
23. COMMIT (Clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction trial) collaborative group.— Addition to clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction : randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005, **366**, 1607-1621.
24. CURE Trial Investigators.— Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med*, 2001, **345**, 494-502.
25. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al, 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**, 2411-2420.
26. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al.— CHARISMA Investigators.— Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1706-1717.
27. Gillard M, Arnaud B, Cornily JC, et al.— Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirine) study. *J Am Coll Cardiol*, 2008, **51**, 256-260.
28. Sibbing D, Kastrati A.— Risk of combining PPIs with thienopyridines: fact or fiction? *Lancet*, 2009, **34**, 952-954.
29. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al.— Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 1030-1039.
30. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, et al.— A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 989-997.
31. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al.— Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*, 2007, **297**, 159-168.
32. Nyssen A, Legrand V, Scheen AJ.— Rapport bénéfice-risque des endoprothèses coronaires pharmaco-actives. 1^{ère} partie : analyse dans la population générale. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 542-548.
33. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, et al.— Effect of prolonged thienopyridine use after drug-eluting stent implantation (from the TAXUS landmark trials data). *Am J Cardiol*, 2008, **102**, 1017-1022.
34. Byrne RA, Schulz S, Mehilli J, et al, ISAR-SAFE Investigators.— Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 versus 12 months clopidogrel therapy after implantation of a drug-eluting stent: The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) study. *Am Heart J*, 2009, **157**, 620-624.
35. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, et al.— Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J*, 2009, **30**, 2714-2721.
36. Shin DH, Chae IH, Youn TJ, et al.— Reasonable duration of clopidogrel use after drug-eluting stent implantation in Korean patients. *Am J Cardiol*, 2009, **12**, 1668-1673.
37. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al.— Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 2005, **293**, 2126-2130.
38. Park DW, Park SW, Park KH, et al.— Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long term follow-up. *Am J Cardiol*, 2006, **98**, 352-356.
39. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al.— Correlates and long term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation*, 2006, **113**, 1108-1113.
40. Airoldi F, Colombo A, Morici N, et al.— Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*, 2007, **116**, 745-754.
41. Maeyns K, Legrand V, Piérard LA, Lancellotti P.— Antiagrégants : doit-on les arrêter avant un acte invasif ? *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 136-140.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr V. Legrand, Service de Cardiologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.