



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2012

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES
DES PATIENTS PRESENTANT UN INFARCTUS CEREBRAL
SOUS TRAITEMENT ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE
DE L'INTERET DE LA RECHERCHE SYSTEMATIQUE
D'UNE RESISTANCE BIOLOGIQUE EN UNITE NEURO-VASCULAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2012

au Pôle Formation de la Faculté

Par *Clémence JACQUET*

Jury

Président : Monsieur le Professeur D.LEYS

Asseseurs : Monsieur le Professeur R. BORDET
Monsieur le Professeur P. HAUTECŒUR
Monsieur le Professeur JL. DEMORY
Madame le Professeur C. CORDONNIER

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur A. MACKOWIAK

Résumé :

Un accident ischémique cérébral (AIC) peut survenir chez un patient déjà sous antiagrégant plaquettaire (AAP). Peut-on parler de résistance aux AAP alors que l'AIC est une entité clinique hétérogène de par sa diversité étiologique ? Nous avons comparé les caractéristiques épidémiologiques des patients présentant un AIC sans et avec AAP afin de mieux appréhender ce concept de résistance clinique et étudié la pertinence de la recherche systématique d'une résistance biologique.

Du 1^{er} décembre 2011 au 30 juin 2012, ont été inclus tous les patients hospitalisés en Unité Neuro-vasculaire pour un AIC confirmé en imagerie cérébrale. Les données concernant les antécédents et facteurs de risque vasculaire (FDRV), la prise antérieure ou non d'un AAP, l'imagerie cérébrale, les détails de l'hospitalisation et les résultats du bilan étiologique étaient colligées de manière prospective. Certains patients du groupe AAP ont bénéficié d'un test de résistance aux AAP à l'aide du test simple d'évaluation de la fonction plaquettaire Multiplate®.

Notre étude comportait 174 patients, 88 (50,6 %) étaient sous AAP à l'entrée avec comme indication : prévention secondaire d'un AVC ou d'une coronaropathie (60,2 %), prévention primaire dans le cadre de FDRV (17 %), fibrillation auriculaire (17 %) et artériopathie symptomatique des membres inférieurs (5,7 %). Le groupe AAP était plus âgé que le groupe sans AAP ($p < 0,01$), présentait plus d'HTA (OR, 2,22 ; IC 95 %, 1,18-4,16 ; $p = 0,01$) et d'hypercholestérolémie (OR, 2,32 ; IC 95 %, 1,23-4,35 ; $p < 0,01$). Les AIC survenant sous AAP étaient plus graves avec un score NIHSS d'entrée plus élevé que le groupe sans AAP ($p = 0,001$) et un taux de décès plus élevé (OR, 6,66 ; IC 95 %, 1,66-25 ; $p = 0,001$). Concernant l'étiologie des AIC, la cause cardio-embolique était plus représentée dans le groupe AAP (OR, 2,63 ; IC 95 %, 1,32-5,26 ; $p < 0,01$) et l'origine lacunaire dans le groupe sans AAP (OR, 4,49 ; IC 95 %, 1,33-15,14 ; $p < 0,01$). Le test de résistance aux AAP a été réalisé chez 37 des 88 patients du groupe AAP. La prévalence de la résistance aux AAP était de 29,7 %.

Le concept de résistance clinique ne peut s'appliquer qu'à certaines causes d'AIC, en excluant la cause cardio-embolique, les AAP n'étant pas l'antithrombotique de référence dans cette indication. Aussi, la recherche d'une résistance biologique dans les suites d'un AIC sous AAP doit être réservée à une population ciblée après réalisation du bilan étiologique.

Abstract :

Ischemic strokes can affect patient being administered an antiplatelet therapy (APT). Can we say it exists APT resistance, whereas ischemic strokes form a heterogeneous clinical entity, due to its etiological diversity? We have compared epidemiological criteria of patients suffering from an ischemic stroke being administered an APT (APT group) and not being administered such a therapy (no APT group), in order to better understand the concept of clinical resistance, and we have examined the relevance of a systematical research of a biological resistance.

From December 1st 2011 to June 30th 2012, all the patients hospitalized in neurovascular unit for an ischemic stroke diagnosed by brain imaging were included in the study. Data regarding medical history and vascular risk factors, antiplatelet therapy, brain imaging, details about hospitalization and results of etiological check were prospectively colligated. We tested some patients of APT group by the easy test of platelet function estimation Multiplate® in order to evaluate their APT resistance.

Our study focused on 174 patients, 88 (50,6 %) of them had an APT on their arrival at hospital, and the indication was : secondary prevention of stroke or coronary artery disease (60,2 %), primary prevention in vascular risk factors (17 %), atrial fibrillation (17 %) and symptomatic arterial of lower limbs (5,7 %). The APT group was older than the no APT group ($p < 0,01$), had more hypertension (OR, 2,22 ; CI 95 %, 1,18-4,16 ; $p = 0,01$) and hypercholesterolemia (OR, 2,32 ; CI 95 %, 1,23-4,35 ; $p < 0,01$). Ischemic strokes occurring under APT were more serious than no APT group ($p = 0,001$) with a higher NIHSS and mortality rate (OR, 6,66 ; CI 95 %, 1,66-25 ; $p = 0,001$). Concerning ischemic strokes etiology, cardio-embolic origin was more frequent in the APT group (OR, 2,63 ; IC 95 %, 1,32-5,26 ; $p < 0,01$) and the lacunar origin was over represented in the no APT group (OR, 4,49 ; CI 95 %, 1,33-15,114 ; $p < 0,01$). The APT's resistance test was performed on 37 patients out of 88 patients treated with APT. The prevalence of APT resistance was 29,7 %.

The concept of clinical resistance only applies to certain causes of ischemic strokes, excluding the cardio-embolic cause, since APT is not the referential antithrombotic in this case. Consequently, the seeking of biological resistance after an ischemic stroke with an antiplatelet therapy must be reserved to a population targeted after the results of an etiological diagnosis.

TABLE DES MATIÈRES

I. Introduction.....	1
A. Généralités : accident vasculaire cérébral et antiagrégants plaquettaires.....	1
B. Bénéfice des AAP en pathologie vasculaire	2
C. Concept de résistance aux AAP	3
D. Les différents tests d'évaluation de la fonction plaquettaire	4
E. Problématique des AIC sous AAP	7
F. Objectifs de l'étude	8
II. Matériel et méthode	10
A. Critères d'inclusion.....	10
1. <i>Facteurs de risque et antécédents vasculaires</i>	11
2. <i>Antiagrégation plaquettaire</i>	12
3. <i>Imagerie cérébrale</i>	13
4. <i>Détails de l'hospitalisation</i>	13
5. <i>Traitement de sortie</i>	14
6. <i>Etiologie de l'AIC</i>	14
C. Test de résistance aux AAP.....	14
1. <i>Présentation générale du test de résistance utilisé</i>	14
2. <i>Population concernée</i>	20
3. <i>Déroulement du test en pratique</i>	20
D. Analyses statistiques	21
E. Ethique	21
III. Résultats.....	22
A. Présentation générale de la population totale et des groupes.....	22
1. <i>Sexe</i>	22
2. <i>Âge</i>	22
B. Facteurs de risque et antécédents neuro et cardio-vasculaires	23
1. <i>Facteurs de risque vasculaire</i>	23
2. <i>Antécédents neuro-vasculaires et cardio-vasculaires</i>	24
C. Traitements à l'entrée	25
1. <i>Traitement AAP</i>	25

2.	<i>Motifs de prescription des AAP</i>	26
D.	Données de l'imagerie cérébrale	27
1.	<i>Type d'imagerie</i>	27
2.	<i>Séquelles d'AVC</i>	28
3.	<i>Nombre d'AVC</i>	29
4.	<i>Taille de l'AVC</i>	29
5.	<i>Leucopathie</i>	29
6.	<i>Microbleeds</i>	29
E.	Evolution durant l'hospitalisation	30
1.	<i>Thrombolyse</i>	30
2.	<i>Scores NIHSS</i>	30
3.	<i>Transformation hémorragique</i>	30
4.	<i>Durée d'hospitalisation</i>	31
5.	<i>Mortalité</i>	31
F.	Traitement de sortie.....	31
G.	Classification TOAST	32
H.	Test de résistance aux AAP.....	34
1.	<i>Description de la population testée</i>	34
2.	<i>Prévalence de la résistance aux AAP</i>	35
3.	<i>Observance et interaction médicamenteuse chez les positifs</i>	35
4.	<i>Classification TOAST dans le groupe résistant aux AAP</i>	36
IV.	Discussion	37
A.	Caractéristiques épidémiologiques	37
1.	<i>Les AIC sous AAP : une population bien réelle</i>	37
2.	<i>Les patients sous AAP : plus âgés, plus à risque vasculaire</i>	37
3.	<i>Répartition des AAP à l'arrivée</i>	39
4.	<i>Discussion sur l'indication des AAP</i>	39
5.	<i>Inobservance et interaction médicamenteuse : facteurs favorisant de</i>	40
6.	<i>AIC sous AAP : sévérité et mortalité accrues</i>	41
7.	<i>FA et anticoagulation</i>	42
8.	<i>Importance d'un diagnostic précoce de FA</i>	43
9.	<i>Classification TOAST</i>	43
10.	<i>Enjeu de la recherche d'une résistance aux AAP</i>	44

B. La résistance biologique	46
1. Comparaison de la fréquence aux données de la littérature.....	46
2. Importance de l'inobservance.	47
3. Interaction médicamenteuse : alternatives possibles ?	47
4. Place de la réalisation du test en fonction de l'étiologie.	47
5. Résistance biologique et phase aiguë.....	48
V. Conclusion	49
ANNEXES.....	51
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	57

I. Introduction

A. Généralités : accident vasculaire cérébral et antiagrégants plaquettaires

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est un problème majeur de santé publique. Il représente la première cause de handicap acquis de l'adulte, la troisième cause de mortalité dans les pays industrialisés après l'infarctus du myocarde et les cancers et la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer [1].

En France, son incidence est de 130 000 nouveaux cas par an (prévalence estimée à 400 000 patients). Dans le Nord-Pas-de-Calais, il s'agit de 12 000 individus par an. Son poids financier pour l'assurance maladie et la société est considérable : la dépense annuelle en France est estimée à 8,3 milliards d'euros [2].

Quatre-vingt pour cent des AVC sont ischémiques et l'étiologie la plus fréquente est alors l'athérosclérose. En association au contrôle strict des facteurs de risque vasculaire (FDRV), la prévention primaire et secondaire chez les sujets à risque accru d'accident ischémique constitué (AIC) repose principalement sur la prescription d'antiagrégant plaquettaire (AAP).

L'aspirine (acide acétylsalicylique), synthétisée depuis 1887, reste le traitement anti-thrombotique de référence le plus utilisé dans le monde, en raison de son efficacité, sa simplicité d'emploi et son faible coût [3].

D'autres antiagrégants sont néanmoins prescrits en pratique quotidienne. L'Asasantine®, association d'aspirine et de dipyridamole, a vu son bénéfice rapporté dans l'étude ESPS-2, avec une réduction du risque relatif d'AVC de 23 % comparativement à l'aspirine seule ($p = 0,001$) [4].

Le clopidogrel (Plavix®) est également largement utilisé notamment depuis l'étude CAPRIE qui a démontré que le risque cumulatif d'accidents cérébraux ischémiques, d'infarctus du myocarde ou de décès d'origine vasculaire était réduit de façon significative (réduction du risque relatif de 8,7%) avec le clopidogrel par rapport à l'aspirine chez des patients aux antécédents d'infarctus du myocarde, d'AVC ou de maladie vasculaire périphérique [5].

Le bon usage des antithrombotiques qu'il s'agisse des AAP ou des anticoagulants oraux, est du ressort des différents prescripteurs que sont le médecin traitant, le cardiologue et le neurologue vasculaire. Chacun de ces acteurs intervient cependant à un temps différent de la prévention des événements vasculaires, le neurologue n'intervenant quasi exclusivement qu'en prévention secondaire d'un nouvel AIC. Son rôle n'en demeure pas moins capital, puisque le risque de récurrence après un premier AVC est élevé, estimé entre 30 et 43 % à cinq ans.

B. Bénéfice des AAP en pathologie vasculaire

Dans le cadre de la prévention primaire, les AAP réduisent le risque de survenue d'un accident vasculaire sévère de 12 %, sans bénéfice significatif sur les AVC et la mortalité vasculaire [6].

Prescrits en prévention secondaire, les AAP diminuent de 22 % le risque relatif de récurrence d'événements ischémiques [7]. Antérieurement, Johnson et al. publiaient dans une autre méta-analyse retenant 11 essais randomisés et contrôlés que l'aspirine permettait une diminution relative du risque d'AVC de 15 % chez les patients avec un antécédent d'AIC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) [8].

Si ce bénéfice semble modeste, son impact est réel. En effet, l'interruption d'un traitement par aspirine prescrit en prévention secondaire d'un AIC ou d'un AIT double le risque de récurrence d'AVC [9].

Cependant, le risque de récurrence sous traitement existe également. Le risque absolu de récurrence d'accident vasculaire chez les patients traités par un AAP varie entre 6 et 18 % dans les 2 ans qui suivent le premier accident, en fonction de la localisation de l'événement initial [7,10]. Aux Etats-Unis, chaque année, environ 185 000 patients présentent une récurrence d'AVC malgré la prise d'un AAP chez plus d'un tiers d'entre eux [11].

La survenue d'événements thrombotiques malgré l'utilisation d'un traitement AAP a fait naître le concept de résistance aux AAP [12].

C. Concept de résistance aux AAP

La résistance aux AAP au sens strict du terme se réfère à l'insuffisance d'inhibition de l'agrégation plaquettaire par des agents antiplaquettaires in vitro, mise en évidence par des tests de fonction plaquettaire réalisés chez des patients sous AAP : il s'agit donc d'une résistance biochimique aux AAP.

Par ailleurs, la résistance clinique aux AAP désigne l'échec de ces traitements dans la protection des patients contre la survenue d'événements thrombotiques malgré une observance régulière à dose appropriée [13,14].

Résistance clinique et résistance biologique ne sont donc pas obligatoirement corrélées et l'expression clinique d'une résistance biologique aux AAP reste une notion encore aujourd'hui controversée [15,16].

Pour exemple, différentes études affirment que les patients résistants biologiquement aux AAP ont un risque accru de présenter un événement ischémique [17,18,19,20] alors que d'autres vont à l'encontre de cette conclusion [21,22]. Gum et al. ont montré que la résistance à l'aspirine multipliait par 4 le risque de présenter un accident vasculaire chez des patients souffrant d'une pathologie cardiovasculaire stable [17]. Concernant le clopidogrel, sa résis-

tance a été associée à un odds ratio de 8,0 pour la survenue de complications cardiovasculaires [23].

La résistance aux AAP a surtout été appréciée et étudiée dans les pathologies cardiovasculaires et les études en pathologie neuro-vasculaire sont beaucoup moins nombreuses. Les premiers travaux concernant la résistance biologique à l'aspirine chez les patients présentant un AVC datent néanmoins de 1993 [18,24].

La prévalence de la résistance biologique à l'aspirine dans l'AIC varie de 5 à 60 % selon les études et de 8 à 28 % pour le clopidogrel [25,26]. Dans une méta-analyse de 12 études incluant un total de 1813 patients, la moyenne de la prévalence de la résistance à l'aspirine, toute pathologie vasculaire confondue, était de 27 % [27]. Quant à la résistance au clopidogrel, une revue de 25 études publiées conclut à une prévalence moyenne de non réponse de 21 % [23].

Cette variabilité de prévalence dans les différentes publications est principalement imputable à la multiplicité des tests utilisés pour la mesure de l'activité plaquettaire [28].

D. Les différents tests d'évaluation de la fonction plaquettaire

Bien que de nombreux tests d'évaluation de la fonction plaquettaire soient disponibles pour déterminer la résistance biologique aux AAP, aucun n'est recommandé en pratique clinique courante en raison du manque d'études randomisées démontrant que l'adaptation d'un traitement AAP basée sur les conclusions des tests de fonction plaquettaire améliore les résultats cliniques. Cependant, la recherche dans ce domaine avance et les preuves issues d'études utilisant des tests plus récents, moins contraignants et facilement applicables sont maintenant disponibles.

Il existe deux grandes catégories de test : les spécifiques et les non spécifiques.

Les tests globaux mesurent une hyperréactivité résiduelle non spécifiquement liée à la production de thromboxane A2 (TxA2) plaquettaire c'est-à-dire qu'ils ne mesurent pas une voie d'amplification de la plaquette en particulier mais plutôt une réactivité plaquettaire globale alors que les autres évaluent spécifiquement la production de TxA2 par les plaquettes.

Parmi les tests non spécifiques, le temps de saignement est un test simple, réalisé au lit du malade mais peu reproductible [29].

L'agrégométrie par transmission lumineuse (LTA) est le gold standard pour l'évaluation de la fonction plaquettaire et est toujours utilisée pour la validation de nouveaux tests. Elle mesure les modifications de la transmission de la lumière apparaissant lors de l'agrégation plaquettaire en réponse à l'adjonction d'agonistes. Bien qu'utilisé comme référence, il s'agit d'un test long, de réalisation délicate, opérateur dépendant et peu reproductible [30]. Il nécessite le prélèvement d'une grande quantité de sang et une comparaison à des témoins normaux au moment de l'analyse.

Le dosage de métabolites du TxA2 plaquettaire dans le sérum (TxB2) ou dans les urines (11-dehydroTxB2) permet également d'évaluer l'effet antiplaquettaire de l'aspirine [29]. Cependant, les métabolites du TxA2 proviennent aussi de la production de TxA2 indépendant de la cyclo-oxygénase 1(COX-1) (ex : monocytes et macrophages) et ne sont donc pas le strict reflet de la production plaquettaire [31].

La cytométrie en flux est principalement utilisée pour l'étude de la résistance au clopidogrel. Elle mesure la phosphorylation de la protéine intra plaquettaire vasodilatator-stimulated phosphoprotein (VASP). Elle ne nécessite qu'un volume restreint de sang mais il s'agit d'un test complexe qui requiert des techniciens expérimentés [32].

Des tests plus récents permettent une évaluation rapide de la fonction plaquettaire en sang total. Le PFA-100® est un test non spécifique qui mesure une réactivité plaquettaire globale.

Le test consiste en l'injection de sang total à travers une cartouche réactive dans des conditions de flux artériel à travers l'orifice d'une membrane de collagène et d'adrénaline ou de collagène et d'ADP. Le test mesure le temps d'occlusion de cet orifice. Les patients ayant un allongement du temps d'occlusion sont considérés comme « répondeurs » à l'aspirine. La sensibilité de ce test est limitée ainsi que sa fiabilité et il existe une grande variabilité dans les mesures [33]. De plus, il s'agit d'un test rhéologique sensible aux variations de l'hématocrite. Son application nécessite l'absence d'anémie ou d'hyperviscosité. Il s'agit d'un test de choix pour le diagnostic de maladie de Willebrand.

Le test rapide VerifyNow® aussi connu sous le nom Ultegra-Rapid Platelet Function Analyzer (RPFA) est un test simple totalement automatisé utilisant une méthode d'agrégométrie turbidimétrique. Il est également réalisé en sang total et le volume de sang nécessaire est faible [32].

Enfin, le Multiplate® est une méthode prometteuse d'évaluation de la fonction plaquettaire sur sang total citraté [32]. Nous en détaillerons le principe et les nombreux avantages par la suite puisqu'il s'agit du test choisi pour la recherche de résistance aux AAP dans notre travail.

Le plus souvent, les tests spécifiques retrouvent des taux de résistance plus bas en comparaison aux non spécifiques [34].

En pratique, l'interprétation d'un test biologique doit rester prudente. En effet, comme le montrent diverses études publiées, il existe une mauvaise corrélation entre les résultats fournis par l'ensemble de ces tests [35,36].

Par ailleurs, la variabilité des taux de résistance retrouvés dans la littérature semble liée à l'absence de seuils standardisés pour chaque test, permettant de définir l'existence ou non d'une réponse suffisante à un AAP [37].

E. Problématique des AIC sous AAP

Des études observationnelles ont montré que 10 à 20 % des patients recevant un AAP en prévention secondaire d'un accident ischémique présentaient une récurrence d'évènement [38]. Plusieurs essais cliniques ont, en complément, rapporté que 30 à 40 % des patients présentant un AVC étaient sous aspirine au moment de leur accident [39,40].

Cependant, peu d'études se sont intéressées aux spécificités de cette population de patients alors qu'il apparaît primordial de connaître au mieux leurs caractéristiques épidémiologiques [41]. En effet, une meilleure connaissance des patients présentant une résistance clinique aux AAP pourrait possiblement nous permettre d'anticiper cet événement.

A ce jour, la très grande majorité des publications sur la résistance clinique aux AAP provient d'études menées chez des patients présentant une coronaropathie. Les données sur la résistance clinique dans l'AIC sont pauvres voire inexistantes.

Malgré des similitudes en pathologie neuro et cardio-vasculaire en terme de facteurs de risque et de physiopathologie, il faut se garder d'appliquer sans distinction les données et enseignements de la littérature cardiologique à l'infarctus cérébral [42].

En effet, l'AVC est une entité clinique hétérogène liée notamment à la diversité de ses causes et de ses mécanismes. Alors que l'athérosclérose domine quasi exclusivement les causes d'infarctus du myocarde, l'étiologie des AIC est variée. La classification TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) individualise les différentes causes possibles d'AIC dont la représentation varie par ailleurs en fonction de l'âge [43]. Les 5 causes potentielles sont définies ainsi : athérosclérose des gros vaisseaux, causes cardio-emboliques, maladie des petits vaisseaux (lacunes), autres causes déterminées et cause indéterminée.

Un test d'évaluation de l'activité plaquettaire par agrégométrie sur sang total citraté (Multi-plate®) est disponible au sein de l'Hôpital Saint Philibert depuis avril 2011. Ses applications pratiques jusqu'alors sont l'étude de la fonction plaquettaire dans les thrombopénies à l'héparine, les syndromes hémorragiques et les thrombocytémies ainsi que la recherche d'une inobservance en cas de résistance clinique aux AAP. Le choix quant à l'acquisition de ce type d'appareil s'est imposé du fait de sa sensibilité, sa simplicité d'utilisation, sa rapidité de réalisation et donc de la valeur du résultat fourni. Nous avons souhaité tirer profit de ce test biologique accessible au sein de notre établissement en réfléchissant à son application possible en pathologie vasculaire cérébrale.

A ce jour, aucune recommandation n'a été validée quant à la réalisation systématique ou non de la recherche d'une résistance biologique aux AAP dans l'AIC [44].

Il semblerait licite et pertinent de ne l'envisager qu'après avoir déterminé si possible au préalable une cause à l'AIC.

F. Objectifs de l'étude

Notre étude avait pour objectif principal d'estimer sur une période donnée, la proportion de patients déjà sous AAP parmi ceux hospitalisés pour un AIC au sein de l'Unité Neuro-Vasculaire (UNV) de notre établissement dont le bassin de vie couvre la métropole Lilloise, le canton d'Armentières, la vallée de la Lys et la Flandre intérieure (Annexe 1).

Nous souhaitons identifier et comparer les caractéristiques épidémiologiques des patients sans et avec traitement AAP antérieur puis rediscuter de la définition de résistance clinique, au vue de l'étiologie finalement retenue.

Par ailleurs, grâce à un outil validé pour la mesure de la fonction plaquettaire, nous avons réalisé un test simple de recherche d'une résistance biologique chez certains patients déjà sous AAP en phase aiguë de leur événement.

Ce travail préliminaire à une éventuelle étude à plus large échelle, avait également pour but de vérifier la concordance de la fréquence de la résistance biologique aux AAP obtenue avec notre test avec les données de la littérature.

Enfin, nous souhaitons observer s'il se dégageait une population cible pour laquelle cette recherche pourrait à l'avenir avoir un réel impact thérapeutique dans notre pratique quotidienne.

II. Matériel et méthode

Il s'agissait d'une étude pilote, mono centrique, observationnelle et prospective menée chez des patients hospitalisés en Unité de Soins Intensifs Neuro-Vasculaire (USINV) de l'hôpital Saint Philibert du Groupe Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille (GHICL). Les patients intégraient ainsi la Filière AVC Lille Flandre Lys dont le recrutement est issu des urgences de l'hôpital Saint Philibert à Lomme, de l'hôpital Saint Vincent à Lille, du Centre Hospitalier (CH) d'Armentières et du CH d'Hazebrouck.

A. Critères d'inclusion

Ont été inclus tous les patients âgés de plus de 18 ans hospitalisés en USINV durant la période du 1^{er} décembre 2011 au 30 juin 2012 pour une symptomatologie compatible avec un AIC récent confirmé par la suite en neuro imagerie.

L'imagerie cérébrale réalisée était une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale en 1^{ère} intention ou un scanner cérébral en cas de contre-indication à l'IRM.

Étaient donc exclus les AIT, les AVC hémorragiques et les diagnostics différentiels d'AIC ou « stroke mimics » (aura migraineuse, épilepsie partielle, pathologie ORL, tumeur cérébrale...).

B. Recueil des données

Une fiche était remplie de manière prospective durant l'hospitalisation du patient par un neurologue ou un interne du service (Annexe 2). Elle était complétée au fur et à mesure de l'obtention des informations médicales après entretien avec l'entourage ou le médecin traitant dans le cas où l'interrogatoire du patient lui-même n'était pas contributif (troubles phasiques,

dysarthrie marquée ou troubles cognitifs) et parallèlement à l'avancée du bilan diagnostique et étiologique. Le recueil des données était finalisé le jour de la sortie du patient.

Cette fiche renseignait sur le sexe et l'âge des patients, leurs facteurs de risque vasculaire et les antécédents vasculaires.

1. Facteurs de risque et antécédents vasculaires

Les facteurs de risque vasculaire colligés étaient :

- Hypertension artérielle (HTA) (PA \geq 140/90 mmHg sur 2 mesures avant l'évènement clinique ou traitement anti-hypertenseur en cours)
- Diabète (glycémie \geq 1,26 g/l sur 2 prélèvements ou traitement anti-diabétique en cours) et son caractère insulino-requérant ou non
- Hypercholestérolémie (cholestérol total $>$ 2,3 g/l ou traitement en cours par statines pour une indication autre que coronarienne)
- Tabagisme actif (tous les jours ou cessation depuis moins d'un mois)
- Obésité (Indice de Masse Corporelle (IMC) $>$ 30)

Les pathologies cardio-vasculaires renseignées étaient :

- Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI)
- Coronaropathie
- Fibrillation Auriculaire (FA) connue ou diagnostiquée durant l'hospitalisation

Etait également précisée l'existence ou non d'un antécédent personnel d'AVC (constitué ischémique, hémorragique ou transitoire).

2. Antiagrégation plaquettaire

Nous interrogeons le patient sur la prise ou non d'un traitement AAP antérieure à l'hospitalisation.

Le cas échéant, le type d'AAP était caractérisé (aspirine, clopidogrel, association aspirine-dipyridamole ou double AAP), la dose s'il s'agissait d'un traitement par aspirine (75 mg, 160 mg ou 300 mg) et le motif de prescription de ce traitement.

Les motifs de prescription individualisés étaient les suivants :

- Prévention primaire d'un accident ischémique cardiaque ou cérébral compte tenu de la présence de FDRV
- Prévention primaire dans le cadre d'une FA
- Prévention primaire dans un contexte d'AOMI symptomatique
- Prévention secondaire suite à un IDM, une pose de stent ou un pontage coronarien
- Prévention secondaire suite à la survenue d'un AVC.

L'observance du traitement était évaluée, et un patient était considéré comme inobservant s'il avait oublié la prise de son traitement plus d'une fois par semaine sur le dernier mois.

La prise d'un traitement pouvant interagir avec le traitement AAP (Anti Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS) et Inhibiteur de la Pompe à Protons (IPP)) était spécifiée.

La prise d'un traitement anticoagulant était également précisée.

3. Imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale était interprétée initialement par un radiologue quelle que soit sa spécialisation, puis une relecture était réalisée par un neurologue vasculaire. Les données suivantes étaient recueillies :

- Type d'imagerie : scanner ou IRM cérébrale
- Caractère unique ou multiple des lésions
- Taille de l'AVC : lacunaire (inférieure à 15 mm) ou non lacunaire
- Existence d'une leucopathie
- Présence de brain microbleeds
- Présence de séquelles d'AVC, leur type (lacunaire ou territoriale) et leur nombre (unique ou multiples)

4. Détails de l'hospitalisation

Nous détaillons le National Institute of Health Stroke Score (NIHSS, Annexe 3) d'entrée et de sortie et la durée d'hospitalisation qui comprenait le temps d'hospitalisation en USINV puis le temps de séjour dans les lits de neurologie vasculaire conventionnelle.

Nous précisons si le patient avait bénéficié d'une thrombolyse et si l'évolution avait été compliquée d'une transformation hémorragique et/ou d'un décès.

En cas de décès, le délai de survenu par rapport à l'entrée en hospitalisation était noté ainsi que la cause (mortalité de cause neurologique ou extra neurologique).

La mortalité de cause neurologique regroupait l'ensemble des facteurs précipitant le décès en lien direct avec l'évènement ischémique actuel (infarctus cérébral malin responsable d'un engagement, état de mal épileptique, transformation hémorragique...).

5. Traitement de sortie

Le traitement de prévention secondaire (AAP, double AAP ou anticoagulation) choisi à la sortie était spécifié en précisant le type s'il s'agissait d'un AAP.

Concernant l'anticoagulation, l'indication était posée durant l'hospitalisation mais le traitement n'était le plus souvent pas mis en place immédiatement. En effet, le délai d'introduction du traitement anticoagulant était évalué en fonction du risque hémorragique (taille de l'infarctus, existence d'un remaniement hémorragique) et variait en général de 2 semaines à 1 mois après la survenue de l'accident ischémique. Dans l'intervalle, un AAP ou une double antiagrégation était prescrit.

6. Etiologie de l'AIC

La cause de l'AIC était spécifiée selon la classification TOAST [43] (Annexe 4) :

- Athérosclérose des grosses artères
- Cardiopathies emboligènes
- Occlusion des petites artères perforantes (lacunes)
- Autres causes déterminées
- AVC de cause indéterminée (plusieurs causes identifiées, bilan étiologique négatif ou incomplet)

C. Test de résistance aux AAP

1. Présentation générale du test de résistance utilisé

La méthode d'évaluation de la fonction et de l'inhibition plaquettaire utilisée était le Multiple PLATElet function analyser (Multiplate®, Munich, Germany) (Fig. 1) introduit en Europe en 2005.

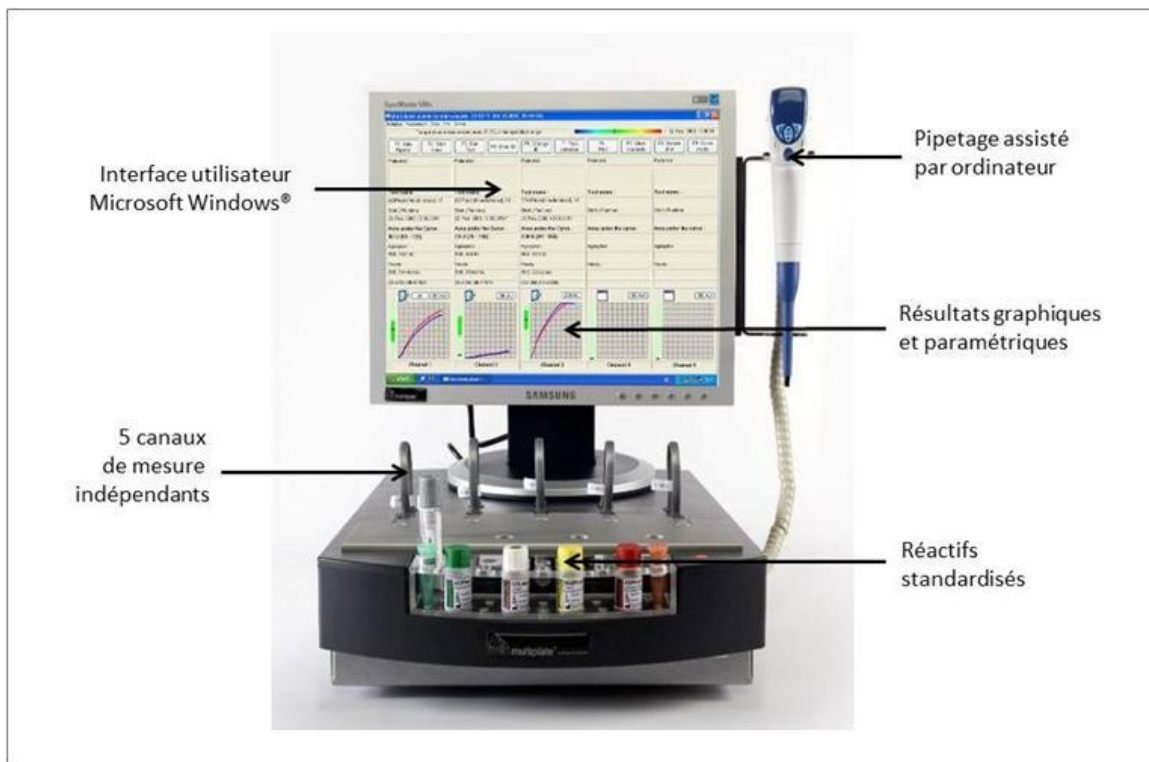


Figure. 1 : Présentation du Multiplate®

Le principe de cette agrégométrie sur sang total repose sur la mesure de l'impédance entre 2 électrodes plongées dans du sang total citraté (Fig. 2). L'adhésion et l'agrégation des plaquettes à la surface des électrodes accroissent la résistance électrique entre celles-ci.

La montée de l'impédance lors de la mesure est exprimée en unités d'agrégation arbitraires (Aggregation Units = AU). La saisie de l'agrégation pendant 6 minutes donne une courbe d'agrégation (Fig. 5).

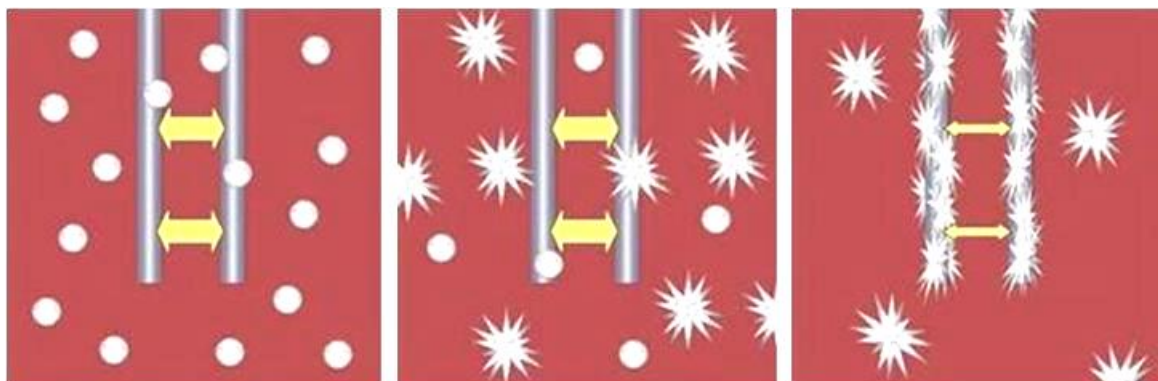


Figure. 2 : L'adhésion et l'agrégation des plaquettes à la surface des électrodes accroissent la résistance électrique entre les électrodes

Il est possible de pratiquer 5 tests en parallèle par l'intermédiaire de 5 canaux d'analyse indépendants. Seuls 300 µl de volume de sang total sont nécessaires par analyse.

Multiplate® fonctionne avec un ordinateur intégré et un logiciel d'exploitation sous Windows XP (Fig. 1).

Ce test a pour avantages sa simplicité d'utilisation (les analyses sont automatisées, le pipetage est électronique assisté par ordinateur) et sa rapidité (le temps total de la réalisation du test est de 10 min) : le test étant réalisé sur sang total citraté, il n'y a pas de nécessité de centrifugation du sang.

Le test sur sang total permet de respecter l'environnement physiologique dans lequel la fonction plaquettaire s'inscrit in vivo. Il est standardisé, compétitif en terme de coût en comparaison à d'autres méthodes sur la marché (Cotation B Hors Nomenclature ; = ~ 27 €). Il permet de tester la résistance à l'aspirine mais aussi au clopidogrel, au prasugrel et aux antagonistes des récepteurs IIb/IIIa.

Enfin, il existe une double paire de capteurs (Fig. 3) pour un contrôle de qualité interne pendant chaque analyse par une comparaison des 2 mesures ce qui lui confère une reproductibilité satisfaisante.

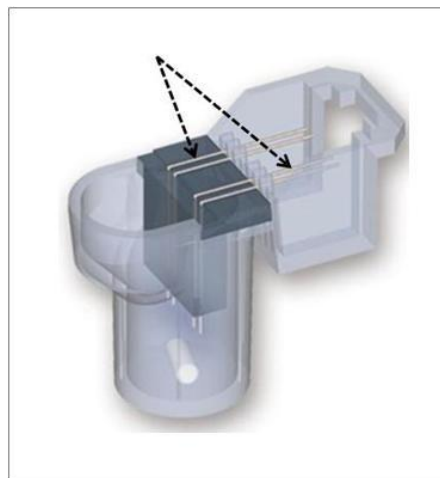


Figure. 3 : Cellule de mesure jetable avec double paire de capteurs intégrés (flèches noires) pour un contrôle de qualité interne pendant chaque analyse

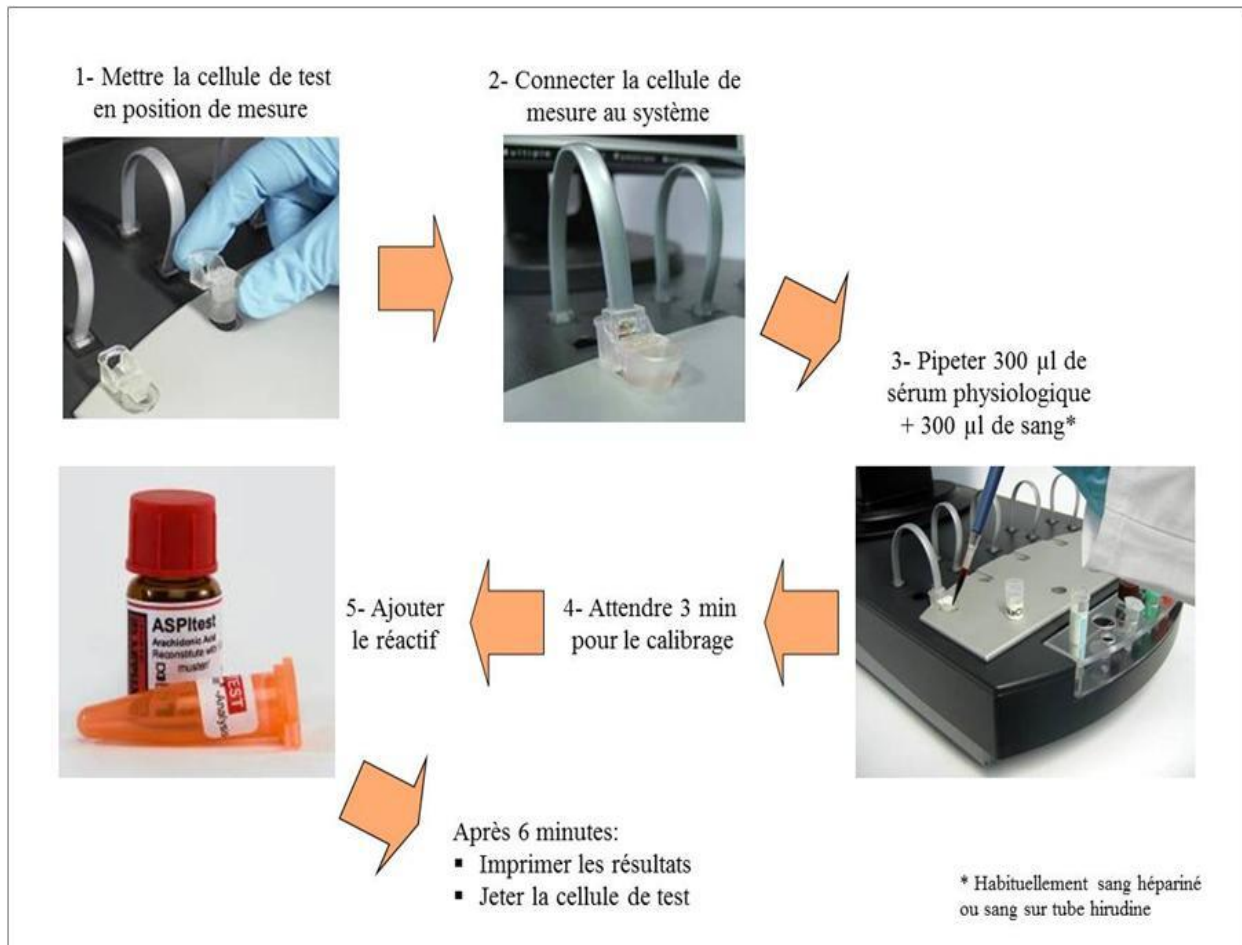


Figure 4 : Déroulement d'un test Multiplate®

Différents réactifs standardisés sont utilisés : acide arachidonique (ASPItest®), ADP (ADP-test®), ADP + prostaglandine E1 (ADPtestHS®), collagène (COLtest®), peptide activateur des récepteurs de la thrombine (TRAPtest®) et ristocétine (RISTOtest®) en fonction du traitement que l'on veut tester (Annexe 5).

L'effet de l'aspirine peut être testé avec l'ASPItest® et le COLtest®. Le clopidogrel quant à lui est testé par l'intermédiaire de l'ADPtest® ou de l'ADPtestHS® (Fig. 4)

Le résultat du test se présente sous la forme d'une courbe d'agrégation (Fig. 5 et 6) où deux paramètres sont à analyser:

- L'agrégation (en AU) qui correspond au maximum d'intensité d'agrégation obtenu (haut de la courbe).
- La vélocité qui est la vitesse d'atteinte de ce maximum (AU/min).

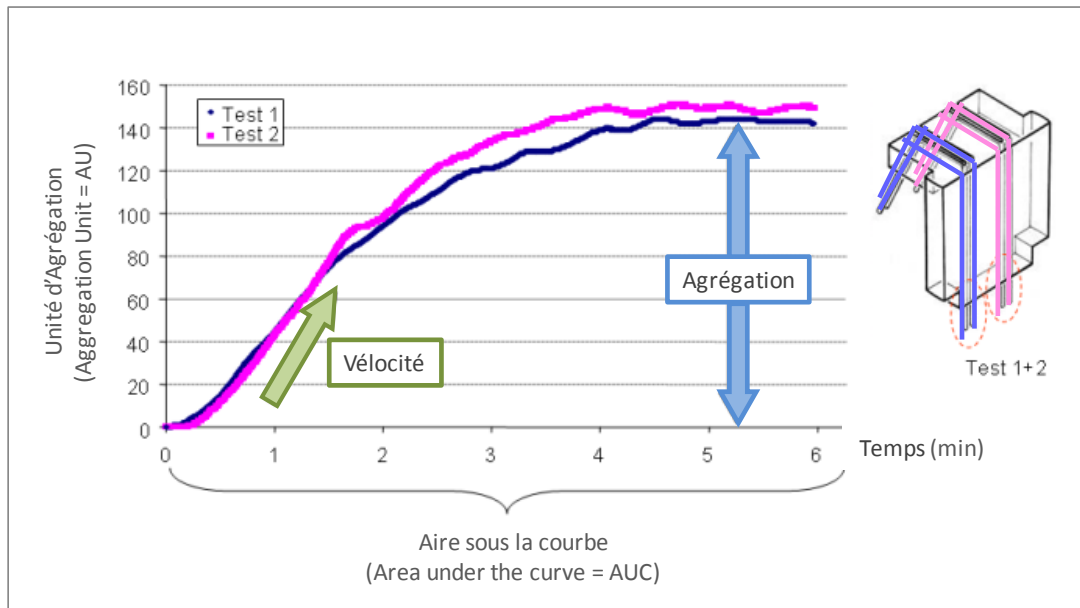


Figure 5 : Paramètres de la courbe d'agrégation

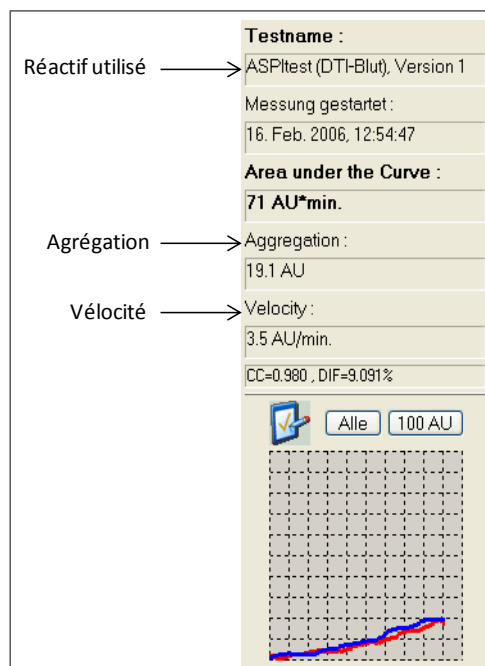


Figure 6 : Présentation du résultat à l'écran

Si après adjonction du réactif l'intensité d'agrégation obtenue reste supérieure à 25 % de l'agrégation de référence, le patient est défini comme résistant à l'AAP testé ou suspect d'une mauvaise observance de son traitement (Fig. 7 et 8).

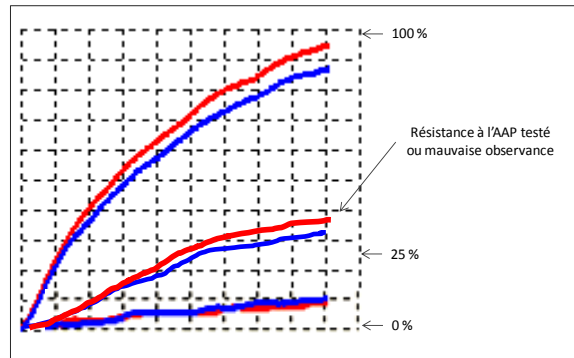


Figure 7 : Interprétation des courbes d'agrégation

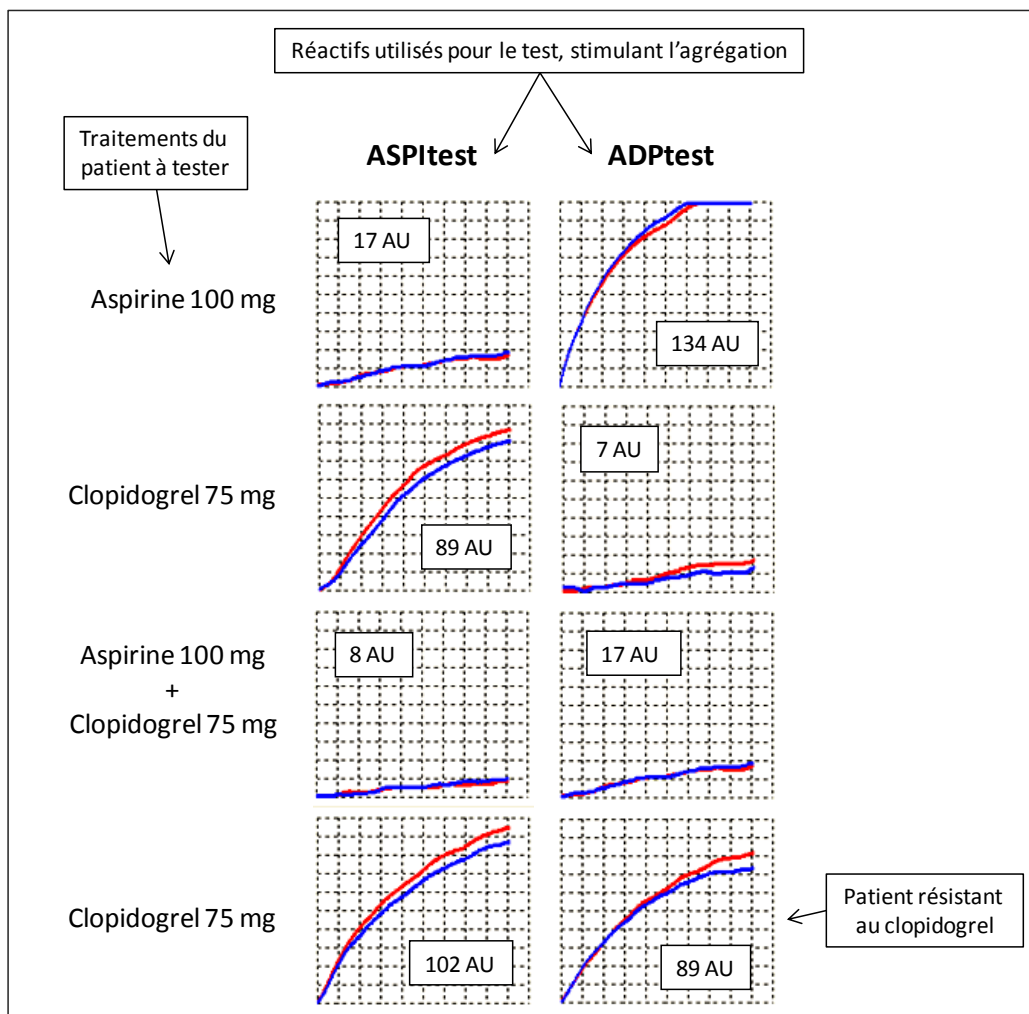


Figure 8 : Exemples de résultats de différents tests de résistance aux AAP

2. Population concernée

Durant les trois derniers mois de l'étude, soit du 1^{er} avril 2012 au 30 juin 2012, le test à la recherche d'une résistance biologique aux AAP a été réalisé chez tous les patients sous AAP avant leur hospitalisation remplissant les critères d'inclusion de l'étude.

3. Déroulement du test en pratique

Le test était prescrit dès la confirmation de l'existence d'un AIC sur l'imagerie cérébrale et était réalisé dans les 24 à 72 h suivant l'établissement du diagnostic.

Le test n'était réalisable que les jours ouvrables c'est à dire du lundi au vendredi puisqu'il nécessitait la présence d'un technicien de laboratoire formé à la réalisation de ce test.

Trois millilitres de sang total étaient prélevés dans notre service au lit du patient à l'occasion d'un autre bilan biologique systématique. Le prélèvement était réalisé à 14h par un(e) Infirmier(e) Diplômé(e) d'État (IDE) du service par ponction veineuse directe à l'aide d'une aiguille épicroânienne de taille 0.7 x 19 mm sur tube citraté. Le prélèvement était acheminé puis remis en main propre au laboratoire. Le test était obligatoirement réalisé sur plaquettes fraîches, le prélèvement devait donc dater de moins de 2h et les prélèvements congelés ne convenaient pas.

Le test était ensuite réalisé et les courbes obtenues étaient secondairement interprétées en simple aveugle par un hématologue de l'établissement. Les intervalles dits de normalité avaient été validés antérieurement à notre travail dans notre laboratoire par l'analyse des résultats de 30 sujets témoins sains. Le résultat définitif était disponible via notre logiciel informatique de mise en ligne des résultats de laboratoire Bioweb. Il était communiqué de manière dichotomique : test de résistance positif ou test de résistance négatif.

D. Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du programme Statistica 9.0 (Statsoft, France).

Pour les variables quantitatives, la moyenne et l'écart type étaient calculés et exprimés ainsi : moyenne \pm écart type. Les comparaisons de ces données ont été réalisées avec le test de Student ou un test non paramétrique.

Les variables dichotomiques étaient présentées en pourcentage.

Les variables catégorielles concernant les groupes AAP et sans AAP ont été comparées à l'aide du test de χ^2 de Pearson ou du test exact de Fisher. Pour les résultats significatifs, le lien entre le facteur et le groupe a été exprimé par l'Odds Ratio (OR) et son intervalle de confiance (IC).

Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

Sauf mention contraire, la comparaison des résultats fait toujours apparaître ceux du groupe AAP en première position.

E. Ethique

Nous avons requis l'avis du président du Comité de Protection des Personnes (CPP) Nord-Ouest IV : s'agissant d'une étude observationnelle sans retour vers les patients, elle n'entrait pas dans le champ de la Recherche Biomédicale et ne nécessitait donc pas de dépôt de dossier en commission du CPP.

III. Résultats

A. Présentation générale de la population totale et des groupes

Nous avons inclus 174 patients. Quatre-vingt-huit patients sur les 174 inclus (50,6 %) étaient sous AAP avant leur hospitalisation et représentaient le groupe AAP. Le groupe sans AAP était constitué des 86 autres patients (49,4 %) ne prenant pas de traitement antiagrégant au préalable.

1. Sexe

La population totale comprenait 91 femmes et 83 hommes.

Le groupe AAP était constitué de 45 femmes et 43 hommes ; le groupe sans AAP comprenait 46 femmes et 40 hommes. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes sur la répartition hommes/femmes ($p = 0,75$).

2. Âge

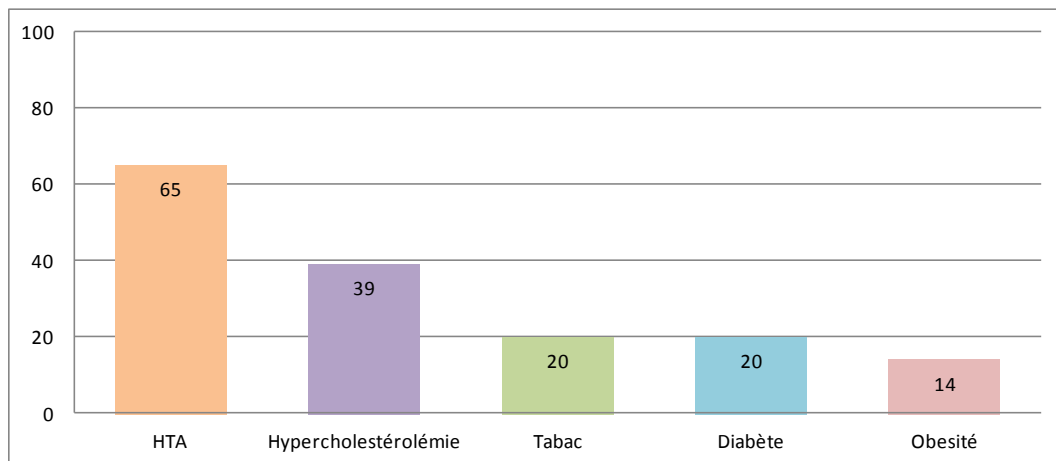
La moyenne d'âge dans la population totale était de 73,5 ans ($\pm 13,4$). Elle était de 76,5 ans ($\pm 14,4$) chez les femmes et de 70,3 ans ($\pm 11,6$) chez les hommes avec une différence significative ($p < 0,01$).

Le groupe AAP était significativement plus âgé que le groupe sans AAP ($p < 0,01$) avec une moyenne d'âge pour le 1^{er} groupe de 78,3 ans (± 10) contre 68,6 ans ($\pm 14,8$) dans le 2^{ème} groupe.

B. Facteurs de risque et antécédents neuro et cardio-vasculaires

1. Facteurs de risque vasculaire

L'hypertension artérielle concernait 64,9 % de notre population et 39,1 % des patients avaient une hypercholestérolémie. Le diabète (diabète de type 2 exclusivement, aucun patient ne présentait de diabète de type 1) concernait 20,1 % de l'ensemble des patients parmi lesquels 22,8 % étaient insulino-requérants ; 19,5 % étaient tabagiques et 14,4 % présentaient une obésité (Graph.1).



Graphique.1 : Facteurs de risque vasculaire dans la population totale (%).

Si on considérait la présence d'au moins un FDRV, il n'y avait pas de différence significative de prévalence entre les 2 groupes ($p = 0,11$).

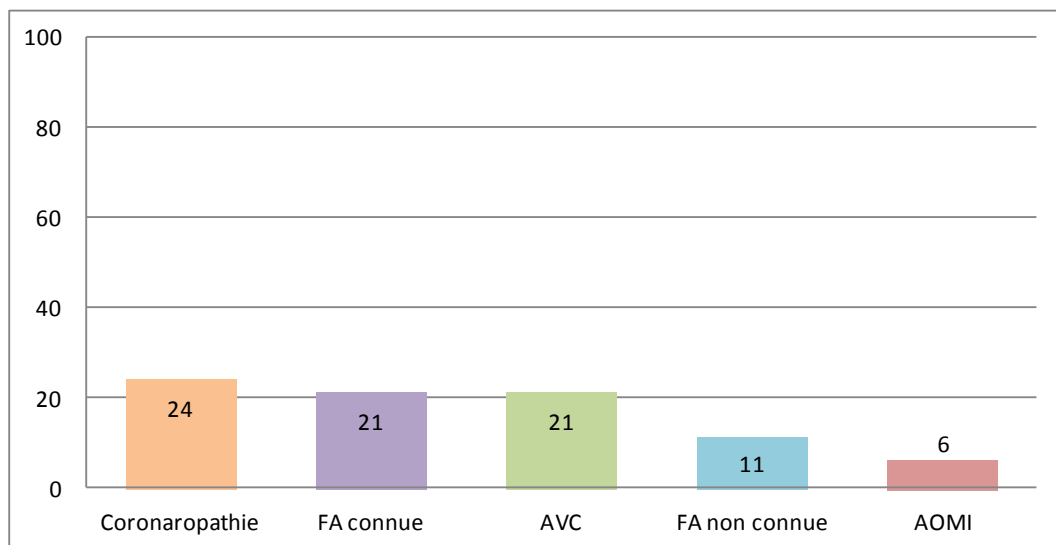
Les facteurs de risque suivants pris séparément : tabagisme, obésité et diabète n'étaient pas significativement plus représentés dans un groupe comparativement à l'autre. En effet, 15,9 % des patients du groupe AAP fumaient contre 23,3 % dans le groupe sans AAP ($p = 0,22$), 13,6 % des patients sous AAP avaient un IMC > 30 contre 15,1 % des patients de l'autre groupe ($p = 0,78$) et 23,9 % des patients du groupe AAP étaient diabétiques de type 2 contre 16,3 % chez les patients sans AAP à l'arrivée ($p = 0,21$).

En revanche, l'hypercholestérolémie était significativement plus représentée (48,9 % vs 29,1%) dans le groupe AAP (OR, 2,32 ; IC 95 %, 1,23-4,35 ; $p < 0,01$) ainsi que l'HTA (73,9 % vs 55,8 %) (OR, 2,22 ; IC 95 %, 1,18-4,16 ; $p = 0,01$).

2. Antécédents neuro-vasculaires et cardio-vasculaires

Il s'agissait d'une récurrence d'AVC pour environ 1 patient sur 5 puisque 20,7 % de notre population (36/174) étaient concernés par un antécédent d'AVC clinique (26 patients avaient déjà présenté un AIC, 9 patients un AIT et 1 patient un AVC hémorragique) (Graph.2).

Il y avait significativement plus d'antécédent d'AVC (31,8 % vs 8,1 %) dans le groupe AAP en comparaison au groupe sans AAP (OR, 5 ; IC 95 %, 2,38-12,5 ; $p < 0,001$).



Graphique. 2 : Antécédents neuro et cardio-vasculaires dans la population totale (%).

Les comorbidités cardio-vasculaires intéressaient 51,1 % de la population totale (89/174) : 23,6 % (41/174) avaient un antécédent de coronaropathie, 21,3 % (37/174) de FA et 6,3 % (11/174) d'AOMI symptomatique. Durant l'hospitalisation, 19 patients se sont vus découvrir une FA non connue auparavant (10,9 %) (Graph. 2) et parmi ces 19 patients, 4 avaient un antécédent d'AIC ou d'AIT (21,1 %).

L'antécédent de coronaropathie était plus représenté dans le groupe AAP (42 % vs 4,7 %) de manière significative (OR, 14,29 ; IC 95 %, 4,76-33,33 ; $p < 0,001$). De même, il y avait significativement plus de patients présentant une AOMI symptomatique (10,2 % vs 2,3 %) dans le groupe AAP (OR, 4 ; IC 95 %, 0,97-16,66 ; $p = 0,03$).

Il y avait plus de patients avec un antécédent de FA connue dans le groupe AAP avec une différence à la limite de la significativité (27,3 % vs 15,1 %, $p = 0,05$).

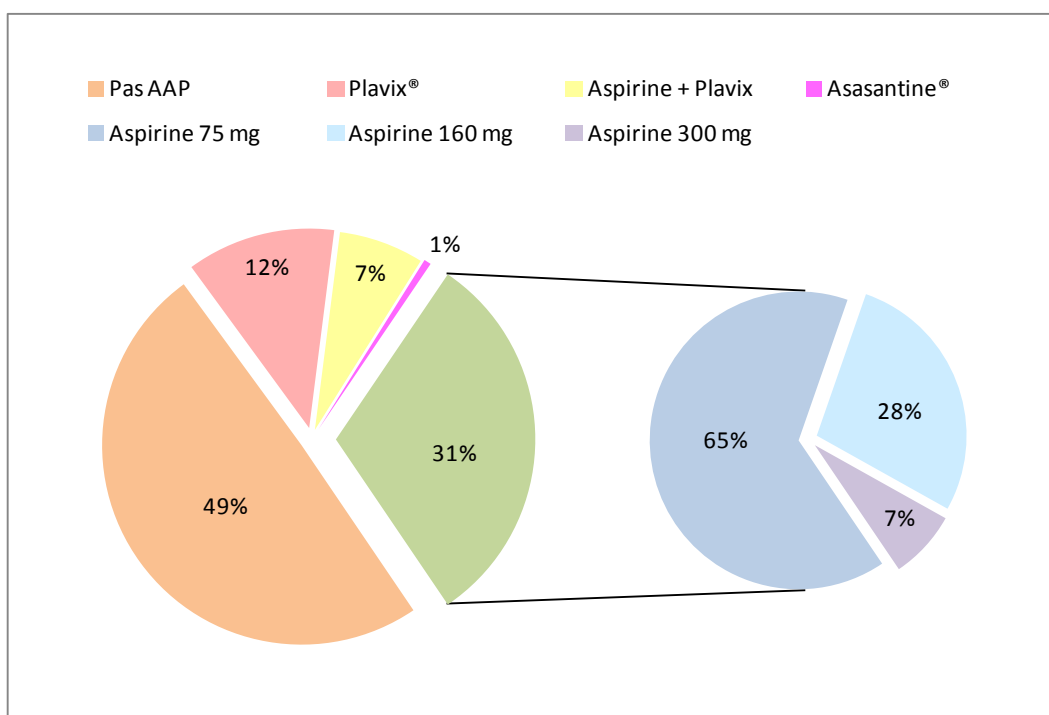
De même, il y avait plus de diagnostics de FA réalisés durant l'hospitalisation chez les patients sous AAP mais de manière non significative (13,6 % vs 8,1 %, $p = 0,24$).

C. Traitements à l'entrée

1. Traitement AAP

À l'entrée, les différents traitements AAP étaient répartis ainsi : 54 patients prenaient de l'aspirine (31 % de la population totale et 61,4 % des patients sous AAP), 21 étaient sous Plavix® (12,1 % de l'ensemble des patients et 23,9 % des patients sous AAP), 12 étaient traités par une double antiagrégation plaquettaire (6,9 % de la population totale et 13,6 % du groupe AAP) et 1 patient prenait de l'Asasantine® (0,6 % de la totalité des patients et 1,1 % du groupe AAP).

Parmi les 54 patients prenant de l'aspirine, le dosage était de 75 mg chez 35 d'entre eux (64,8 %), de 160 mg chez 15 patients (27,8 %) et la dose de 300 mg était prescrite chez 4 patients (7,4 %) (Graph. 3).

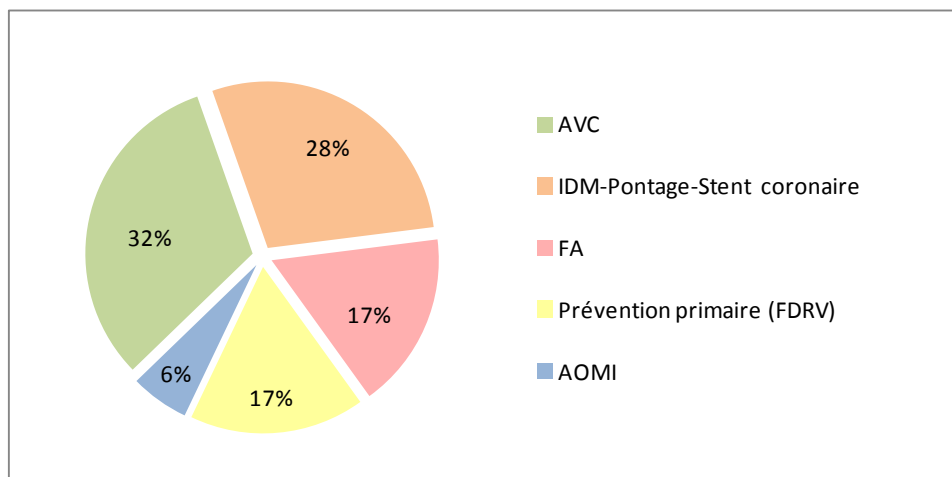


Graphique. 3 : Répartition des AAP dans la population totale (%).

2. Motifs de prescription des AAP

Chez les 88 patients concernés : 28 patients étaient traités en prévention secondaire d'un AVC (31,8 %) ; 25 (28,4 %) suivaient cette prescription en prévention secondaire d'un IDM, d'un pontage ou suite à la pose de stent coronaire. Quinze patients (17 %) était sous antiagrégation en raison d'un diagnostic de FA, 15 (17 %) en prévention primaire compte tenu de la présence de FDRV et 5 dans le cadre d'une AOMI symptomatique (5,7 %) (Graph.4). Le traitement par AAP était donc prescrit en prévention primaire dans 39,7 % des cas et en prévention secondaire dans 60,2 % des cas.

Treize patients (14,8 %) rapportaient une mauvaise observance de leur traitement AAP.



Graphique.4 : Motifs de prescription des AAP (%).

3. Interaction médicamenteuse

Dans le groupe AAP, 30 patients prenaient au moins un traitement pouvant interagir avec les AAP (34,1 %). Vingt-neuf de ces patients étaient traités par IPP (96,7 %) et 1 patient suivait un traitement par AINS (3,3 %).

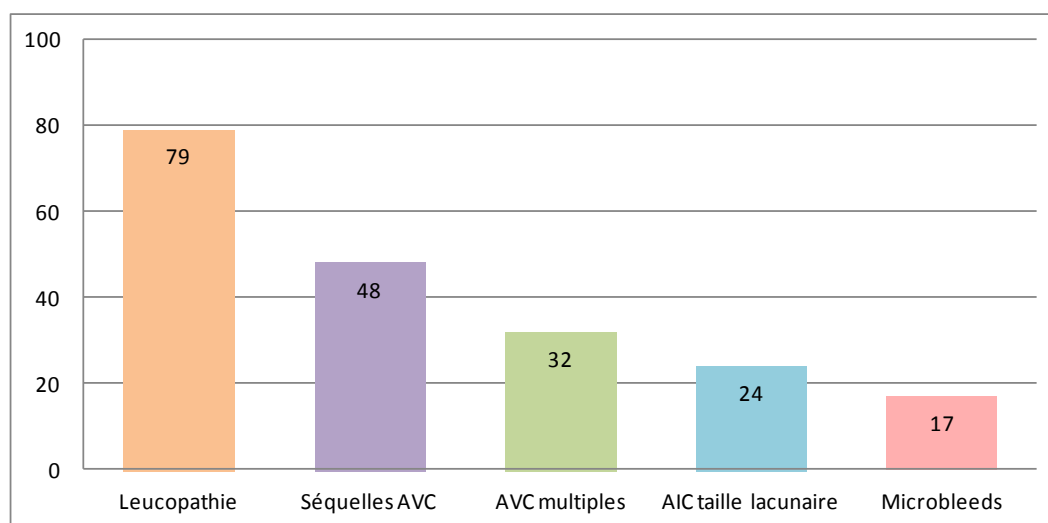
D. Données de l'imagerie cérébrale

1. Type d'imagerie

Douze patients parmi les 174 de notre population totale n'ont pas eu d'IRM et de ce fait les données ont été recueillies à partir du scanner. Parmi ces 12 patients, 2 étaient porteurs d'un pace maker, 2 étaient claustrophobes, 4 sont décédés avant la réalisation de l'IRM, 2 étaient instables hémodynamiquement, 1 a été transféré dans un autre établissement peu après son hospitalisation et 1 était porteur d'un clou gamma mis en place moins de 6 semaines auparavant.

2. Séquelles d'AVC

Quatre-vingt-quatre patients dans la population totale (48,3 %) présentaient des séquelles d'AVC réparties ainsi : 61,9 % (52/84) de séquelles d'AIC multiples, 34,5 % (29/84) de séquelles d'AIC unique, 2,4 % (2/84) de séquelles d'AVC hémorragique unique et 1,2 % (1/84) de séquelles d'AVC hémorragiques multiples. Les séquelles d'AIC ischémique pouvaient être territoriales, lacunaires ou mixtes (Graph. 5).



Graphique. 5 : Données de l'imagerie cérébrale dans la population totale (%).

Le groupe AAP présentait significativement plus de séquelles d'AVC (hémorragiques et ischémiques confondus) (56,8 % vs 38,4 %) comparativement au groupe sans AAP (OR, 2,08 ; IC 95 %, 1,15-3,85 ; p = 0,01).

La différence était significative toujours en faveur du groupe AAP (37,5 % vs 22,1 %) concernant la prévalence des séquelles ischémiques multiples (OR, 2,08 ; IC 95 %, 1,57-4 ; p = 0,02) mais ne l'était pas pour les séquelles ischémiques uniques (17 % vs 16,3 %, p = 0,89) et les séquelles hémorragiques uniques et multiples (1,1 % vs 1,2 %, p = 0,99 ; 1,1 % vs 0 %, p = 0,32).

En s'intéressant au type de séquelles ischémiques, on remarquait à la fois pour les séquelles lacunaires et territoriales, une plus grande représentation dans le groupe AAP sans significativité (32,9 % vs 24,4 %, $p = 0,21$; 30,7 % vs 18,6 %, $p = 0,06$).

3. Nombre d'AVC

Environ un tiers de la population totale (32,2 %) présentait des AVC multiples (dans le même territoire artériel ou dans des territoires différents) (Graph.5).

Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le caractère unique ou multiple de l'AIC. La proportion d'AIC multiples dans le groupe AAP était de 34,1 % contre 30,2 % dans le groupe sans AAP ($p = 0,58$).

4. Taille de l'AVC

Il s'agissait d'un AIC de taille lacunaire chez 24,1 % de l'ensemble des patients (Graph. 5).

Il y avait significativement plus d'AIC de taille lacunaire (31,4 % vs 17 %) dans le groupe ne prenant pas d'AAP comparativement à l'autre groupe (OR, 2,19 ; IC 95 %, 1,08-4,46 ; $p = 0,02$).

5. Leucopathie

Elle était présente dans 78,7 % des cas (Graph. 5). Son degré n'a pas été colligé.

Il y avait plus de leucopathie vasculaire chez les patients sous AAP comparativement à l'autre groupe mais sans différence significative (82,9 % vs 74,4 %, $p = 0,16$).

6. Microbleeds

Nous n'avons pas pu évaluer la présence de microbleeds chez 15 patients en raison de l'absence de réalisation d'IRM chez 12 patients et de séquences T2* interprétables chez 3

patients. Nous avons noté la présence d'un ou plusieurs microbleeds chez 27 des 159 patients restants (17 %) (Graph. 5).

La présence de microbleeds était plus fréquemment observée dans la population de patients sans AAP mais de manière non significative (21 % vs 12,8 %, $p = 0,17$).

E. Evolution durant l'hospitalisation

1. Thrombolyse

Dix-huit patients sur l'ensemble des patients ont bénéficié d'un traitement par thrombolyse (10,3 %) sans différence significative entre les 2 groupes (11,4 % vs 9,3 %, $p = 0,65$).

2. Scores NIHSS

La moyenne du NIHSS d'entrée sur l'ensemble des patients était de 6,3 ($\pm 6,6$), celle du NIHSS de sortie était de 3,3 (± 5).

Pour le NIHSS d'entrée, la moyenne dans le groupe AAP était significativement plus élevée que celle du groupe ne prenant pas d'AAP à leur arrivée ($7,8 \pm 7,3$ vs $4,7 \pm 5,4$; $p = 0,001$).

En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le NIHSS de sortie ($3,7 \pm 5$ vs $3 \pm 4,9$; $p = 0,36$).

3. Transformation hémorragique

Une transformation hémorragique est survenue chez 24 patients (13,8 %).

La transformation hémorragique n'était pas symptomatique chez 17 patients (70,8 %), était associée au décès dans 5 cas (20,8 %) et était responsable d'une aggravation du NIHSS chez 2 patients (8,3 %). La survenue d'une transformation hémorragique était plus fréquente chez les patients sans AAP sans différence significative (16,3 % vs 11,4 %, $p = 0,34$).

4. Durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation dans notre service était de 9,8 jours ($\pm 8,1$).

Les orientations de sortie possibles étaient : un autre service de neurologie pour rapprochement familial, un transfert en soins de suite ou rééducation, ou un retour à domicile. La durée d'hospitalisation était comparable dans les 2 groupes ($p = 0,99$).

5. Mortalité

Sur l'ensemble des patients, 16 sont décédés (9,2 %), 7 en lien direct avec leur AVC, 9 d'une cause extra neurologique telle que : pneumopathie d'inhalation, œdème aigu du poumon, IDM, embolie pulmonaire, troubles ioniques ou appendicite.

Le décès survenait dans un délai moyen de 7,9 jours ($\pm 6,2$).

Le taux de mortalité était significativement plus élevé (15,9 % vs 2,3 %) dans le groupe AAP (OR, 6,66 ; IC 95 %, 1,66-25 ; $p = 0,001$) mais la différence n'était pas significative concernant la moyenne du délai de survenue du décès ($8,1 \pm 6,7$ vs $6,5 \pm 2,1$; $p = 0,74$).

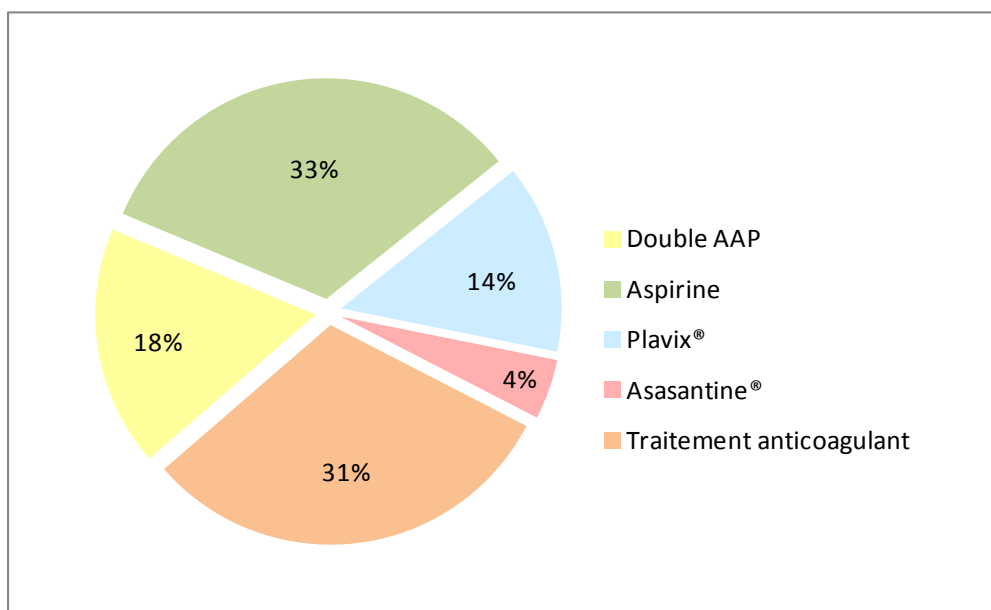
F. Traitement de sortie

Sur les 158 patients non décédés, 49 (31 %) sortaient avec une indication de traitement anti-coagulant ou sous traitement anticoagulant : 47 pour le traitement étiologique de leur AVC (cause cardio-embolique) et 2 pour une phlébite (Graph. 6).

Parmi ces 49 patients : 7 (14,3 %) étaient déjà sous traitement anticoagulant à l'entrée et 30 (61,2 %) étaient sous AAP. Vingt-six (53,1%) avaient un diagnostic de FA connue parmi lesquels 6 (23,1 %) étaient anti-coagulés antérieurement, 15 (57,7 %) prenaient un traitement AAP et 1 (3,8 %) était à la fois sous anticoagulant et sous AAP.

Toujours dans ce groupe de 49 patients avec prescription de traitement anticoagulant à la sortie, 14 (28,6 %) se sont vus découvrir une FA durant l'hospitalisation.

Le traitement de prévention secondaire à la sortie comprenait de l'aspirine seule chez 52 patients (32,9 %), une double antiagrégation plaquettaire chez 28 patients (17,7 %), un traitement par clopidogrel dans 13,9 % des cas (22/158) et 7 patients (4,4 %) sortaient sous Asasantine® (Graph. 6).



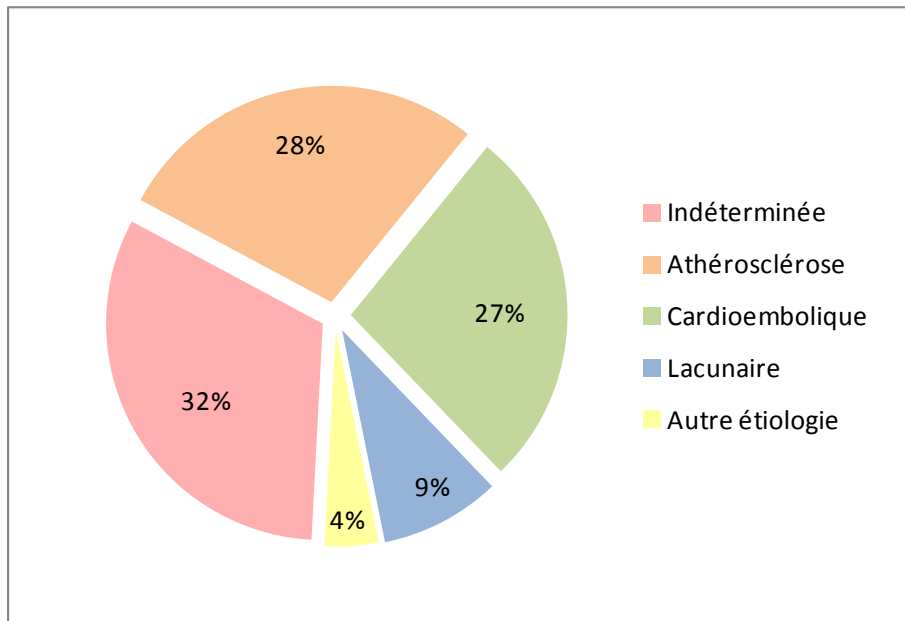
Graphique. 6 : Répartition des traitements de prévention secondaire à la sortie (%).

G. Classification TOAST

La cause de l'AVC se répartissait ainsi sur l'ensemble des patients inclus : 31,6 % (55/174) des AVC étaient de cause indéterminée, 28,2 % (49/174) de cause athéromateuse, 27 % (47/174) des patients présentaient un AVC de cause cardio-embolique, 9,2 % (16/174) des AVC étaient d'origine lacunaire et 4 % (7/174) étaient en lien avec une autre étiologie.

Parmi les 7 AVC correspondant à la classification « autre étiologie » : 2 étaient en lien avec une vascularite, 3 étaient dus à une dissection, 1 était la complication d'une angiopathie amyloïde et 1 était la conséquence d'une embolie paradoxale.

Dans le groupe AAP, la cause la plus représentée était la cause cardio-embolique (36,4 %) devant l'athéromatose des gros vaisseaux (30,7 %) et l'origine indéterminée (27,3 %). L'origine lacunaire ne concernait que 3,4 % des patients et une autre étiologie d'AVC était mise en cause dans 2,3 % des cas.



Graphique. 7 : Répartition des causes d'AIC selon la classification TOAST (%).

En comparant les 2 groupes, il n'y avait pas de différence significative de prévalence pour la cause athéromateuse (30,7 % vs 25,6 %, $p = 0,45$), pour la catégorie « autre étiologie » (2,3 % vs 5,9 %, $p = 0,23$) ainsi que pour l'étiologie indéterminée (27,3 % vs 36 %, $p = 0,21$).

La différence de prévalence était significative pour la cause cardio-embolique (OR, 2,63 ; IC 95 %, 1,32-5,26 ; $p < 0,01$) puisque 36,4 % des patients sous AAP étaient concernés contre 17,4 % dans le groupe sans AAP. La différence était également significative pour les AVC d'origine lacunaire en faveur du groupe sans AAP puisque 15,1 % des patients ne prenant pas d'AAP au préalable ont présenté un AIC lacunaire contre 3,4 % des patients sous AAP (OR, 4,49 ; IC 95 %, 1,33-15,14 ; $p < 0,01$).

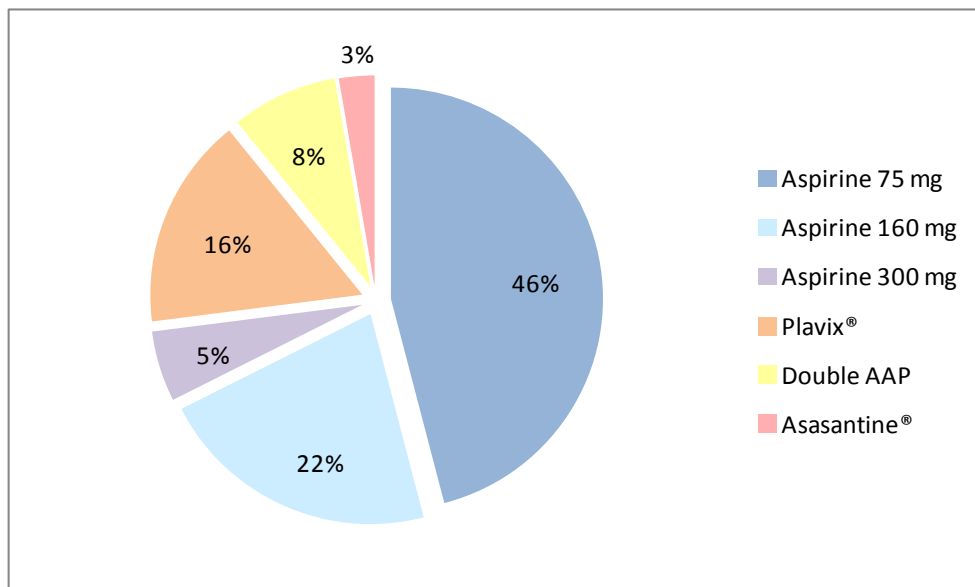
H. Test de résistance aux AAP

1. Description de la population testée

Nous avons réalisé le test de résistance aux AAP chez 37 patients sur les 88 sous AAP à l'entrée (42 %).

Parmi ces 37 patients, 17 (45,9 %) prenaient de l'aspirine à la dose de 75 mg, 8 (21,6 %) prenaient de l'aspirine 160 mg, 6 (16,2 %) étaient sous clopidogrel, 3 (8,1 %) étaient sous double AAP, 2 (5,4 %) prenaient de l'aspirine à la dose de 300 mg et 1 (2,7 %) suivaient un traitement par Asasantine® (Graph. 8).

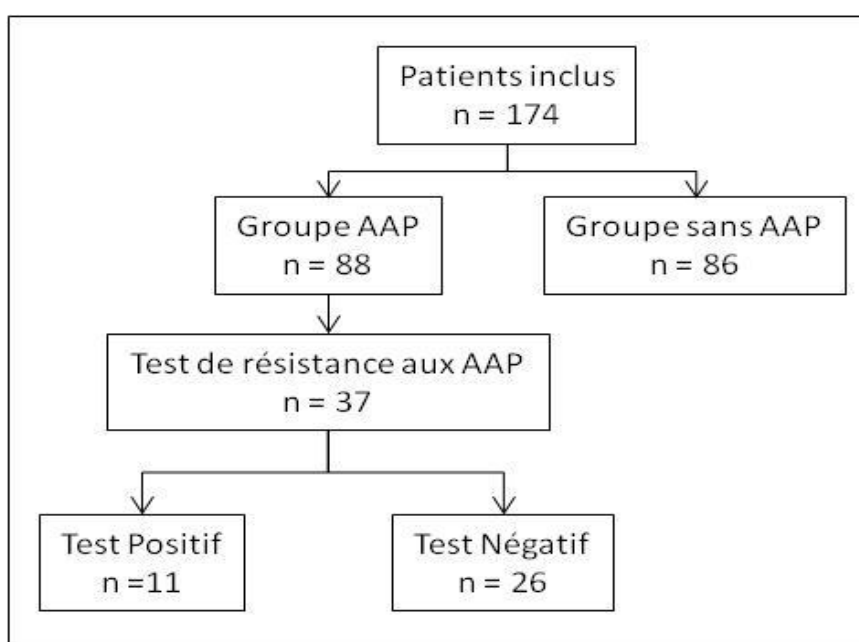
Trente et un patients (83,8 %) étaient sous traitement comprenant de l'aspirine (aspirine quelle que soit la dose, double AAP ou Asasantine®) et 9 patients prenaient un traitement comprenant du clopidogrel (24,3 %).



Graphique. 8 : Répartition des traitements AAP chez les patients ayant bénéficié du test de résistance (%).

2. Prévalence de la résistance aux AAP

Le test était positif chez 11 patients parmi les 37 soit dans 29,7 % des cas. Sur ces 11 patients, 6 prenaient initialement un traitement par aspirine 75 mg (54,5 %), 2 un traitement par aspirine 160 mg (18,2 %) et 3 un traitement par Plavix® (27,3 %). En distinguant le type d'AAP, la prévalence de résistance était de 25,8 % pour l'aspirine (8/31) et de 33,3 % pour le Plavix® (3/9).



Graphique. 9 : Récapitulatif du déroulement de l'étude.

3. Observance et interaction médicamenteuse chez les positifs

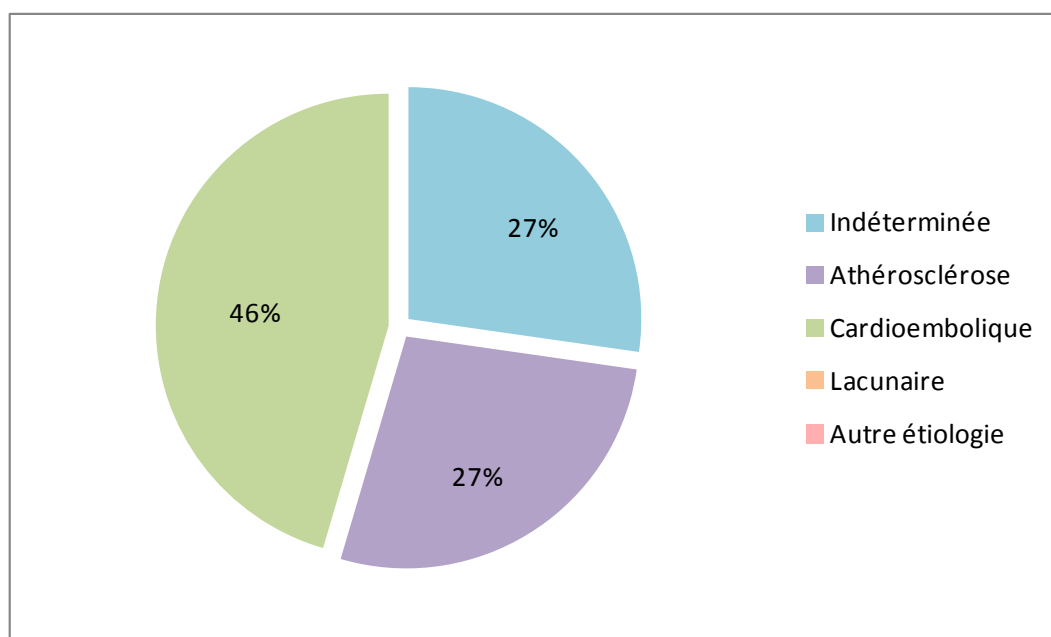
Il existait une mauvaise observance chez 3 patients (27,3 %) sur les 11 résistants aux AAP. Sur ces 3 patients, 2 prenaient un traitement par Plavix® et 1 était sous aspirine.

Parmi les 11 patients dont la réponse au test de résistance aux AAP était positive, 3 prenaient des IPP et 1 était sous AINS. Ainsi, 4 patients (36,4 %) prenaient un traitement pouvant interagir avec les AAP.

4. Classification TOAST dans le groupe résistant aux AAP

Parmi le groupe de patients positif au test de résistance aux AAP, 5 (45,4 %) ont présenté un AVC d'origine cardio-embolique, 3 (27,3 %) ont présenté un AVC d'origine athéromateuse et 3 (27,3 %) un AVC d'origine indéterminée.

Dans ce groupe, aucun patient n'a présenté d'AVC d'origine lacunaire ou en lien avec une autre étiologie (Graph. 10).



Graphique. 10 : Répartition des causes d'AVC dans la population résistante aux AAP.

IV. Discussion

A. Caractéristiques épidémiologiques

1. Les AIC sous AAP : une population bien réelle

Plus de la moitié de notre population (50,6 %) était sous AAP au moment de la survenue de leur accident ischémique. Ce chiffre est supérieur à ceux retrouvés dans la littérature puisque la proportion de patients présentant un infarctus cérébral sous AAP varie de 30 à 40 % selon les études [39,40]. Plus récemment, l'équipe de Saint Etienne montrait que sur 395 patients consécutifs hospitalisés pour AIC entre janvier 2009 et janvier 2010, 107 patients (27,1 %) étaient sous AAP avant l'AIC [45]. Cette différence est peut-être à rapporter à notre bassin de vie puisqu'il existe un gradient Nord-Sud concernant la prévalence des facteurs de risque vasculaire en France comme l'ont montré les données du registre MONICA et de la cohorte GAZEL [46,47]. En effet, l'HTA, l'obésité et l'hypercholestérolémie ont une prévalence plus importantes dans les régions du Nord de la France ce qui explique la surmortalité de 50 % due aux maladies cardio-vasculaires par rapport à la moyenne française annoncée récemment par l'Agence Régionale de Santé (ARS) du Nord-Pas-de-Calais. Ainsi, une prévalence accrue d'AOMI, d'IDM et d'AVC dans le Nord en comparaison aux autres régions françaises explique aisément la prescription plus importante d'AAP dans notre région de recrutement.

2. Les patients sous AAP : plus âgés, plus à risque vasculaire

La moyenne d'âge de notre cohorte était de 73,5 ans ($\pm 13,4$), elle était de 76,5 ans ($\pm 14,4$) chez les femmes et 70,3 ans ($\pm 11,6$) chez les hommes. Ces chiffres sont parfaitement comparables à ceux de la littérature puisqu'une étude parue dans Stroke en 2006 rapportait des moyennes d'âge de survenue d'AIC de 75,6 ans chez les femmes et de 71 ans chez les hommes [48].

Le groupe AAP était significativement plus âgé que le groupe sans AAP. En 2011, l'équipe de Pujol Lereis a également étudié les caractéristiques cliniques et épidémiologiques des patients présentant un 1^{er} AIC ou une récurrence d'AIC sous aspirine [41]. Les 206 patients sous aspirine parmi les 709 inclus au total avaient également une moyenne d'âge plus élevée que les patients sans AAP mais sans différence significative. Cette tendance se justifie par le fait que les motifs de prescription des AAP concernent des pathologies du sujet âgé et la prévalence de ces affections vasculaires augmente avec l'âge. L'incidence de l'AVC notamment double par tranche de 10 ans après 55 ans chez l'homme et chez la femme [49].

Des études portant sur la résistance biologique à l'aspirine ont également montré que les patients résistants étaient plus âgés que les patients répondeurs [50,51].

Concernant les FDRV, la prévalence de l'HTA et de l'hypercholestérolémie était significativement plus importante dans le groupe AAP en comparaison au groupe sans AAP et le diabète était plus représenté dans le groupe AAP sans différence significative. Ces résultats sont en accord avec les observations des études précédentes qui concluent que la population présentant un AIC sous AAP est plus à risque vasculaire que les patients sans anti-thrombotique [41,45]. Cette surreprésentation des FDRV dans le groupe AAP était attendue puisque l'existence de ces FDRV entraîne la survenue de complications vasculaires justifiant la prescription d'AAP. Aussi, le groupe AAP avait significativement plus d'antécédent d'AVC, de coronaropathie et d'AOMI.

Chez les patients avec une résistance biologique aux AAP, il a également été montré que tous les FDRV (diabète, HTA, dyslipidémie, tabagisme et obésité) sont significativement associés à cette résistance biologique [51,52,53,54].

Ainsi, ces observations montrent bien le rôle majeur des FDRV dans la résistance clinique et biologique aux AAP et rappellent l'importance d'un équilibre optimal de ces FDRV [52,55].

Les données de l'imagerie cérébrale renforcent la notion selon laquelle le groupe AAP est plus à risque vasculaire puisque l'existence d'une leucopathie était plus fréquente dans le groupe AAP.

3. Répartition des AAP à l'arrivée

La répartition des AAP à l'arrivée était comparable à celle de la cohorte de Saint-Etienne concernant la prise d'aspirine puisque 61,4 % des patients de notre étude sous AAP étaient sous aspirine contre 61 % dans leur population de patients. En revanche, la prescription de Plavix® concernait 23,9 % des patients sous AAP dans notre étude contre 31 % de leur population sous AAP, 13,6 % de notre groupe sous AAP prenaient une double antiagrégation plaquettaire contre 8 % dans leur étude et aucun de leur patient ne suivait de traitement par Asasantine® alors qu'un de nos patients suivait ce traitement. Le motif de prescription des AAP dans notre étude était la prévention secondaire d'une coronaropathie dans 28,4 % des cas ce qui peut expliquer la proportion du double traitement par AAP dans la répartition des AAP à l'entrée. En effet, les indications d'un double traitement antithrombotique restent dominées par l'IDM avec ou sans stenting, le stenting hors infarctus et le pontage post IDM.

4. Discussion sur l'indication des AAP

Parmi les 88 patients sous AAP, 60,2 % l'étaient en prévention secondaire après un AVC ou dans le cadre d'une coronaropathie et cette prescription faisait suite à un diagnostic d'AOMI symptomatique dans 5,7 % des cas. La prescription d'un AAP chez 17 % des patients du fait de la présence de FDRV est discutable puisque la prescription d'AAP en prévention primaire n'a pas d'AMM. Elle peut être proposée si le risque cardiovasculaire est élevé (risque de décès supérieur à 5 % à 10 ans) selon les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [56].

Quinze patients soit 17 % du groupe AAP prenaient cette thérapeutique en prévention primaire compte tenu de l'existence d'une FA. Cette prescription est également discutable puisque l'European Society of Cardiology (ESC) a revu en 2010 les recommandations pour la prise en charge de la FA et établi un nouveau score CHA₂DS₂-VASc permettant de définir le risque thromboembolique des patients [57] (Annexe 6). Un score ≥ 2 est une indication stricte à un traitement anticoagulant et un score = 1 indique la prescription d'une anticoagulation orale ou d'un traitement par aspirine avec une préférence pour les anticoagulants oraux. Or, notre population de patients du fait au moins de son âge répondait aux critères de traitement par une anticoagulation.

Ainsi, chez près d'un tiers de notre population sous AAP, le choix d'un traitement par AAP ne semblait pas le plus adéquat. Ainsi, la résistance clinique aux AAP devrait éventuellement être redéfinie en tenant compte de la notion des « fausses résistances ». En effet, un AIC d'origine cardio-embolique survenant sous AAP n'est pas stricto sensu synonyme d'échec du traitement puisqu'une méta-analyse de 2007 montrait que la prise d'un traitement par warfarine dans le cadre d'une FA réduisait le risque relatif de survenue d'un infarctus cérébral de 64 % alors que ce risque n'était réduit que de 22 % sous traitement AAP [58].

5. Inobservance et interaction médicamenteuse : facteurs favorisant de résistance clinique.

Une mauvaise observance du traitement par AAP était rapportée par 14,8 % des patients sous AAP à l'admission. Il s'agit d'une donnée importante à prendre en compte puisque de nombreuses études désignent la mauvaise adhérence au traitement comme une des causes principale de résistance clinique et biologique aux AAP [59,60].

Les AINS peuvent interagir pharmacodynamiquement avec l'aspirine par compétition d'accès au site d'action [61]. Plusieurs études ont montré que la consommation concomitante

d'aspirine et d'AINS était défavorable concernant la prévention d'évènements ischémiques [62,63]. Seul 1 patient de notre groupe AAP prenait des AINS ce qui traduit une évolution des habitudes de prescription des AINS chez les sujets âgés en lien très probablement avec une meilleure connaissance des effets gastro-intestinaux et hémorragiques des AINS. La survenue d'AIC sous aspirine dans notre étude n'est donc pas imputable à la prise d'AINS. Les IPP peuvent également annuler l'effet antiplaquettaire du clopidogrel et de l'aspirine et sont liés à un risque accru de survenue d'accidents vasculaires lorsque leur prise est associée [64]. Un tiers des patients du groupe AAP étaient sous IPP. Dans l'idée d'une résistance clinique aux AAP, la co-prescription d'IPP doit donc être prise en compte.

D'autres molécules ont été décrites comme pouvant altérer l'effet antiagrégant des AAP telles que les statines [65], les antagonistes des canaux calciques [66] et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [67]. La prise de ces traitements n'a pas été relevée dans notre étude mais devra l'être dans les études futures afin de mieux évaluer l'influence des interactions médicamenteuses dans la résistance aux AAP.

6. AIC sous AAP : sévérité et mortalité accrues.

Nos résultats montrent que les AIC survenant sous AAP sont graves. En effet, le score NIHSS d'entrée est significativement plus élevé dans le groupe AAP et les patients du groupe AAP décèdent plus fréquemment que les patients sans antithrombotiques au préalable. Cette notion avait déjà été abordée par l'équipe de Hankey qui concluait que la récurrence d'AVC est particulièrement dangereuse [68].

D'autres études ont également montré qu'une résistance biologique aux AAP est associée à un risque plus élevé de mortalité et à un score NIHSS plus sévère [50,69].

Il y avait significativement plus de séquelles d'AVC dans le groupe AAP ce qui traduisait une fragilité des patients au moment de la survenue de leur accident. Ceci rappelle l'intérêt d'études permettant de mieux guider le choix des AAP en prévention secondaire d'un AIC afin d'éviter cette surmortalité dans le groupe AAP du fait de cet état précaire préalable.

7. FA et anticoagulation.

L'anticoagulation orale comme traitement de prévention secondaire concernait un tiers de notre population. Plus de la moitié de ces patients (53,1 %) avaient un diagnostic de FA connu avant leur hospitalisation parmi lesquels seulement 1 patient sur 3 était anticoagulé. Un traitement par AAP était prescrit en prévention primaire chez 57,7 % des patients. Ces chiffres reflèteraient-ils une réticence de certains médecins concernant la prescription d'anticoagulants oraux chez des patients âgés ou très âgés du fait du risque hémorragique ? En effet, le risque de chutes est incontestablement plus élevé dans cette population de patients à l'instar du risque d'erreur dans la prise des traitements lorsque s'y greffe un syndrome démentiel. Cependant, le risque de complications ischémiques est triplé en cas de traitement par AAP dans le cadre d'une FA en comparaison à une anticoagulation orale. La mise sur le marché de nouveaux anticoagulants oraux comme par exemple le dabigatran pourrait être une alternative prometteuse aux AVK. L'efficacité et la tolérance du dabigatran ont été comparées à celles de la warfarine dans l'étude clinique RELY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) [70]. La non infériorité du dabigatran par rapport à la warfarine a été démontré concernant la prévention des AVC ainsi que sa supériorité à un certain dosage. Il a été montré une diminution du risque hémorragique par le dabigatran en dehors des hémorragies gastro-intestinales. Enfin, dans les conditions actuelles de prescription, la prise de dabigatran ne nécessite pas de surveillance biologique de l'hémostase ni d'ajustement posologique.

8. Importance d'un diagnostic précoce de FA

Une FA a été mise en évidence chez 19 patients soit 10,9 % de la population totale durant l'hospitalisation. Cette constatation suggère une insuffisance diagnostique de cette pathologie et expose de ce fait aux complications ischémiques. Les prescriptions d'holter ECG devraient possiblement être plus fréquentes ou renouvelées en cas de résultat négatif à la recherche d'une FA paroxystique d'autant plus que 4 de ces patients (21,1 %) avaient un antécédent d'AIC ou d'AIT et qu'il a été montré que 60 à 70 % des récurrences d'AVC ont le même mécanisme que l'accident initial [71]. Un diagnostic précoce de FA est nécessaire car le risque d'AIC en cas de FA augmente avec l'âge [72] et cette étiologie représente 24% à 31% des AIC chez les plus de 70 ans et jusqu'à 36% dans la tranche d'âge 80-89 ans [39,73].

9. Classification TOAST

Concernant la répartition des causes d'AIC dans notre population totale, la proportion de cause athéromateuse (28,2 %) et d'autre étiologie (4 %) est compatible avec les données de la littérature [39]. En revanche, la proportion de 27 % pour la cause cardio-embolique et de 31,6 % pour la cause indéterminée est discrètement plus élevée et le chiffre de 9,2 % pour la cause lacunaire est sensiblement en dessous des 20 % à 25 % attendus habituellement.

Notre étude s'est attachée à définir la cause de l'infarctus selon la classification TOAST or trop peu d'études sur la résistance aux AAP se sont intéressées à cette donnée. La cause prédominante dans le groupe AAP était la cause cardio-embolique qui concernait 36,4 % des patients de ce groupe. Sa prévalence était significativement plus élevée que dans le groupe sans AAP. Cette conclusion rejoint les résultats montrant que 15 des 88 patients sous AAP (17 %) avaient un diagnostic de FA connu. Douze des 19 patients (63,2 %) pour lesquels le diagnostic de FA a été réalisé en cours d'hospitalisation étaient sous AAP à l'admission. Les 2 causes les moins représentées dans le groupe AAP étaient l'origine lacunaire (3,4 %) et la

catégorie « autre étiologie » (2,3 %). Il y avait significativement plus d'AVC d'origine lacunaire dans le groupe sans AAP en comparaison au groupe AAP. L'origine indéterminée était la plus retenue dans le groupe sans AAP avec une fréquence de 36 % dans ce groupe.

La faible représentation des AIC d'origine lacunaire dans le groupe AAP peut surprendre. En effet, la maladie des petites artères est le plus souvent secondaire à une artériopathie locale : la lipohyalinose. La physiopathologie de l'infarctus dans cette affection reste encore imparfaitement connue, plus complexe et différente de l'athérosclérose. Plusieurs mécanismes pourraient ainsi être intriqués : thrombotique, thromboembolique, et vasospastique. L'absence de certitude sur l'imputabilité et l'importance de ces mécanismes est sans doute à l'origine des interrogations persistantes quant au bénéfice réel des AAP dans cette pathologie.

Ces chiffres sont compatibles avec ceux de la cohorte stéphanoise concernant les causes prédominantes puisque l'équipe d'Epinat montrait également que la cause cardio-embolique était la plus fréquente dans le groupe AAP (29 %) et que l'étiologie indéterminée était la plus répandue dans le groupe sans AAP (28 %) [45]. En revanche, nos conclusions diffèrent de celles de Pujol Lereis et al. En effet, ils montraient que la cause lacunaire était significativement plus fréquente dans le groupe AAP en comparaison au groupe sans AAP lorsqu'il s'agissait d'un 1^{er} AIC et que la cause « autre étiologie déterminée » était significativement plus répandue dans le groupe sans AAP dans le cas d'un 1^{er} événement ischémique cérébral [41]. De même, une étude anglaise s'intéressant à la résistance à l'aspirine étudiée par thomboélastographie chez 45 patients présentant un AIC montrait que la résistance biologique à l'aspirine était significativement plus fréquente dans les AIC lacunaires [69].

10. Enjeu de la recherche d'une résistance aux AAP.

Il n'y a actuellement pas de recommandations sur l'utilisation des AAP en prévention secondaire d'un infarctus cérébral [44]. Le choix de la prescription d'un AAP plutôt qu'un autre, le

switch d'un antiplaquettaire pour un autre ou l'association de 2 antiplaquettaires est laissé à l'appréciation du neurologue en fonction des antécédents et FDRV du patient, des traitements reçus antérieurement, des allergies et effets secondaires potentiels et de l'étiologie de l'AIC. Il n'a pas été montré de bénéfice à l'augmentation des doses d'aspirine [7,74].

Plus récemment, dans une étude s'intéressant aux infarctus cérébraux lacunaires, l'adjonction d'un traitement par clopidogrel à l'aspirine n'a pas montré de réduction du risque de récurrence d'AIC mais était significativement associée à une augmentation du risque d'hémorragies et de décès [75]. L'équipe de Depta s'est intéressé aux conséquences des modifications du traitement AAP chez des patients ayant présenté un AIC ou un AIT et définis comme non répondeurs au Plavix® ou à l'aspirine après test d'évaluation plaquettaire, La modification du traitement AAP correspondait à l'augmentation de dose de l'AAP initial, à l'association à un autre agent AAP ou au changement pour un autre AAP. Elle était associée à une augmentation significative du taux de décès, d'évènements ischémiques et de complications hémorragiques [76]. Comme le montrent les chiffres de notre étude, la résistance au clopidogrel est autant voire plus souvent observée que celle à l'aspirine et la plupart des non répondeurs à l'aspirine le sont également pour le clopidogrel [77].

Ces difficultés sur la gestion des AAP en prévention secondaire confirment la nécessité de mieux identifier la population présentant un AIC sous AAP afin d'avoir une meilleure action en amont, c'est-à-dire dans le cadre de la prévention primaire.

B. La résistance biologique

1. Comparaison de la fréquence aux données de la littérature.

La prévalence de la résistance biologique aux AAP recherchée par le test Multiplate® dans notre étude était de 29,7 % (11/37). En distinguant les types d'AAP, elle était de 25,8 % pour l'aspirine et de 33,3 % pour le Plavix®.

Ces chiffres sont à manier avec prudence du fait du nombre restreint d'individus dans notre cohorte. Cependant, nos premiers résultats sont intéressants car ils sont superposables aux données de la littérature pour l'aspirine. La méta analyse de 2007 rapportait une moyenne de prévalence de résistance à l'aspirine de 27 % toute pathologie vasculaire confondue et toute méthode de recherche de résistance confondue [23]. Concernant le clopidogrel, la moyenne mise en évidence dans la méta analyse de 2008 était de 21 % [27].

Une étude plus récente s'intéressant plus spécifiquement à la résistance aux AAP dans l'infarctus cérébral montrait des chiffres de résistance de 28 % pour l'aspirine et de 28 % également pour le clopidogrel [26]. Le test utilisé était la LTA.

Une étude menée chez des patients porteurs d'une coronaropathie mais utilisant le même test d'évaluation de la fonction plaquettaire Multiplate® que celui que nous avons utilisé dans notre étude rapportait une prévalence de résistance à l'aspirine de 22,7 % et de résistance au Plavix® de 21,2 % [78]. Ainsi, la prévalence de résistance biologique au Plavix® dans notre étude est d'une part plus élevée que celle de la résistance à l'aspirine et d'autre part supérieure aux chiffres habituellement retrouvés.

Il est important de rappeler l'hétérogénéité des tests d'évaluation de la fonction plaquettaire utilisés dans les différentes études sur la résistance biologique aux AAP et surtout le peu de corrélation entre les différents résultats fournis par chaque test [35,36]. Ainsi, il apparaît né-

cessaire dans le futur de définir un nouveau gold standard pour la recherche de résistance biologique aux AAP afin d'établir des comparaisons fiables.

2. Importance de l'observance.

Une réponse biologique inadéquate aux AAP parmi les patients positifs au test de résistance pouvait être rapportée à une mauvaise observance chez 27,3 % de ces patients. La bonne observance du traitement par AAP chez les autres patients n'était pas vérifiée biologiquement. Lorsqu'il persiste un doute sur une observance aléatoire chez certains patients, il est possible de vérifier le taux de métabolite de l'aspirine ou du clopidogrel dans le plasma [79]. Cependant, cette mesure, afin d'être le reflet strict de l'observance du traitement à domicile, doit être réalisée en début d'hospitalisation avant que la prise d'AAP ne soit encadrée.

3. Interaction médicamenteuse : alternatives possibles ?

Parmi les patients biologiquement résistants aux AAP, 36,4 % prenaient un traitement pouvant modifier l'effet antiplaquettaire. Cependant, d'autres traitements pouvant interagir avec les AAP n'avaient pas été pris en compte. Cette proportion d'éventuelle interaction médicamenteuse est donc sous-estimée. Afin de limiter ces possibles interactions, dans les situations où la prise du traitement incriminé ne peut être interrompue, certaines alternatives sont possibles. En effet, certains AINS comme le diclofenac semblent ne pas interférer avec l'aspirine et pourraient ainsi être préférés aux autres [80]. De même, parmi les IPPs, la prescription de pantoprazole doit être préférée à celle d'omeprazole [81].

4. Place de la réalisation du test en fonction de l'étiologie.

Sur les 11 patients dont la réponse au test était positive, 5 ont présenté un AIC d'origine cardio embolique. Aussi, dans ce groupe de patients, la résistance biologique n'est pas le seul facteur favorisant de la survenue d'un accident ischémique sous AAP. En revanche, 6 patients

résistants biologiquement aux AAP ont présenté un AIC d'origine athéromateuse ou indéterminée. C'est dans cette population de patients, et en particulier chez les athéromateux dont les FDRV sont contrôlés, que la réalisation du test de résistance paraît être la plus pertinente. Si dans le futur, la réalisation d'un test de résistance aux AAP doit intégrer un bilan dit « systématique », elle devrait être réalisée a posteriori, c'est-à-dire après réalisation du bilan étiologique de cet AIC.

5. Résistance biologique et phase aiguë.

Une augmentation de la réactivité plaquettaire est observée à la phase aiguë d'un AIC. Il n'est pas clairement défini si ce phénomène est la cause ou la conséquence de l'évènement aigu [24]. L'évaluation de la résistance biologique à l'aspirine peut donc être surévaluée à la phase précoce de l'infarctus cérébral [82]. Un futur travail de plus grande envergure devrait comporter plus d'une mesure de résistance aux AAP. Il nous semblerait de la réaliser durant l'hospitalisation faisant suite à la survenue de l'accident aigu et de la réitérer lors de la consultation de contrôle à 3 mois.

V. Conclusion

Nous avons montré que les patients sous AAP représentaient une part importante des patients hospitalisés pour un AIC dans notre unité.

En comparant cette population de patients à celle ne prenant pas d'AAP antérieurement, nous avons identifié certaines caractéristiques épidémiologiques spécifiques de cette population. Il s'agit d'une population plus âgée, plus à risque vasculaire du fait d'une fréquence significativement plus élevée d'HTA et d'hypercholestérolémie dans ce groupe et dont les AVC sont plus graves (score NIHSS d'entrée plus élevée, nombre de décès plus important).

Comme l'avait suggéré l'équipe de Topçuoglu, l'infarctus cérébral se caractérise par sa diversité étiologique : ceci ne nous permet pas d'appliquer à l'AVC les données de la littérature concernant la résistance aux AAP issues de la pathologie coronarienne [42].

Le terme de résistance clinique ne peut s'appliquer dans le cadre d'un AIC sous AAP quelle que soit l'étiologie et doit être nuancé, voire peut-être même être remis en question, lorsque l'origine est cardio-embolique.

Le test d'évaluation de la fonction plaquettaire Multiplate® pourrait peut-être permettre de « vulgariser » et faciliter les demandes de recherche d'une résistance biologique aux AAP dans notre pratique médicale en raison de sa simplicité d'utilisation, sa rapidité de réalisation et son faible coût. Les premiers chiffres de prévalence de résistance à l'aspirine et au clopidogrel obtenus chez certains patients du groupe AAP semblent concordants avec ceux issus de la littérature.

Néanmoins, la notion de résistance biologique nécessite également d'être redéfinie au vu de la fréquence des mal-observances thérapeutiques, des multiples interactions médicamenteuses possibles et des modifications de la réactivité plaquettaire à la phase aiguë d'un AIC.

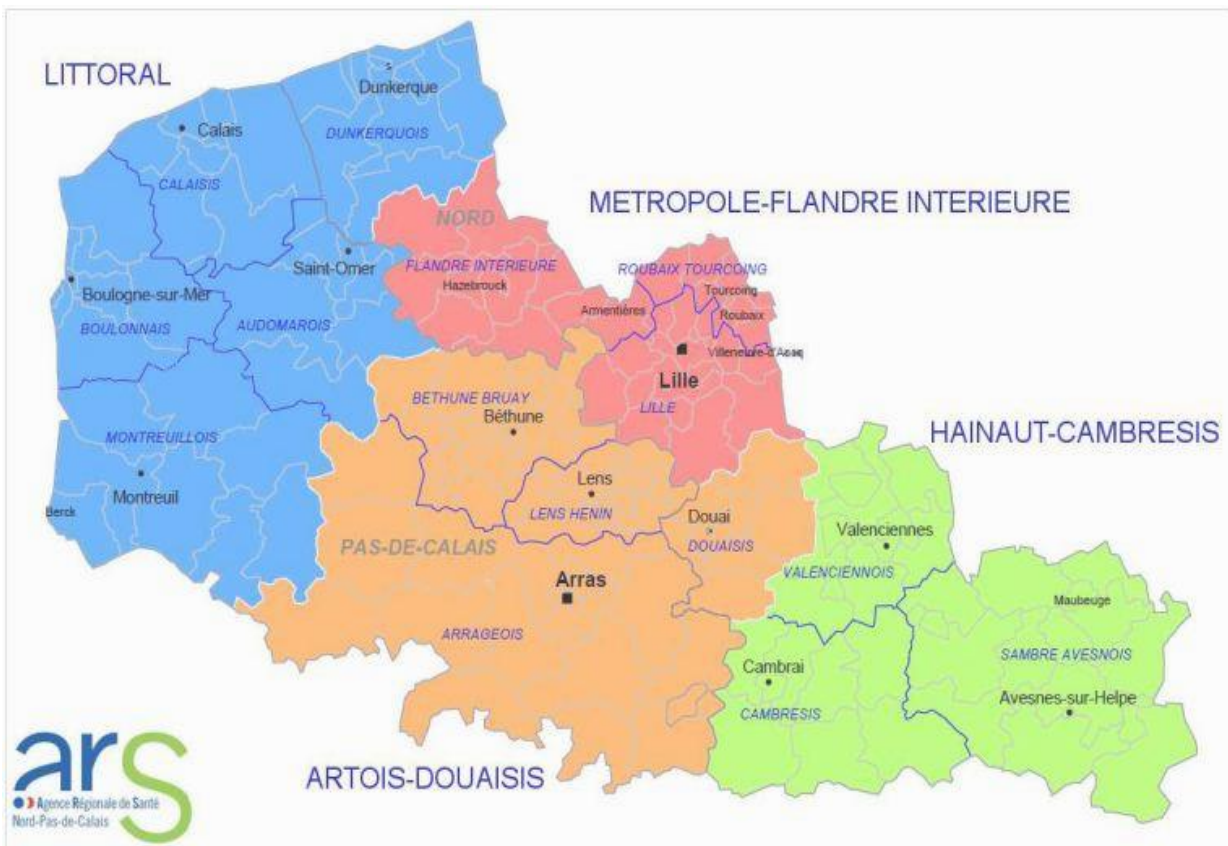
La réalisation d'un test de résistance aux AAP en UNV ne semble donc vraisemblablement pas indiquée de manière systématique chez tout patient hospitalisé pour un AIC sous AAP. Il doit être proposé à une population ciblée dont le bilan étiologique a été réalisé et conclu à une cause autre que cardio embolique. Le test devrait alors être renouvelé lors d'une consultation de contrôle à 3 mois compte tenu des variations de la réactivité plaquettaire dues à l'infarctus cérébral lui-même ; le même test permettant également de vérifier la bonne adhérence au traitement AAP en cas de doute.

Nos résultats préliminaires se doivent donc d'être confirmés par d'autres études épidémiologiques et biologiques de plus grande envergure.

ANNEXES

Annexe 1 : Bassins de vie du Nord-Pas-de-Calais

En rouge : bassin de vie intéressant notre étude.



Annexe 2 : Classification TOAST des sous types d'AIC [43]

TABLE 1. TOAST Classification of Subtypes of Acute Ischemic Stroke	
Large-artery atherosclerosis (embolus/thrombosis)*	
Cardioembolism (high-risk/medium-risk)*	
Small-vessel occlusion (lacune)*	
Stroke of other determined etiology*	
Stroke of undetermined etiology	
a. Two or more causes identified	
b. Negative evaluation	
c. Incomplete evaluation	
TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.	
*Possible or probable depending on results of ancillary studies.	

TABLE 2. Features of TOAST Classification of Subtypes of Ischemic Stroke				
Features	Subtype			
	Large-artery atherosclerosis	Cardioembolism	Small-artery occlusion (lacune)	Other cause
Clinical				
Cortical or cerebellar dysfunction	+	+	-	+/-
Lacunar syndrome	-	-	+	+/-
Imaging				
Cortical, cerebellar, brain stem, or subcortical infarct >1.5 cm	+	+	-	+/-
Subcortical or brain stem infarct <1.5 cm	-	-	+/-	+/-
Tests				
Stenosis of extracranial internal carotid artery	+	-	-	-
Cardiac source of emboli	-	+	-	-
Other abnormality on tests	-	-	-	+
TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.				

Annexe 3 : NIHSS modifié [83]

TABLE 1. Proposed mNIHSS

Item Number	Item Name	Score
1B	Level of consciousness questions	0=answers both correctly 1=answers one correctly 2=answers neither correctly
1C	Level of consciousness commands	0=performs both tasks correctly 1=performs one task correctly 2=performs neither task
2	Gaze	0=normal 1=partial gaze palsy 2=total gaze palsy
3	Visual fields	0=no visual loss 1=partial hemianopsia 2=complete hemianopsia 3=bilateral hemianopsia
5a	Left arm	0=no drift 1=drift before 10 seconds 2=falls before 10 seconds 3=no effort against gravity 4=no movement
5b	Right arm	0=no drift 1=drift before 10 seconds 2=falls before 10 seconds 3=no effort against gravity 4=no movement
6a	Left leg	0=no drift 1=drift before 5 seconds 2=falls before 5 seconds 3=no effort against gravity 4=no movement
6b	Right leg	0=no drift 1=drift before 5 seconds 2=falls before 5 seconds 3=no effort against gravity 4=no movement
8	Sensory	0=normal 1=abnormal
9	Language	0=normal 1=mild aphasia 2=severe aphasia 3=mute or global aphasia
11	Neglect	0=normal 1=mild 2=severe

The item numbers correspond to the numbering in the original scale to allow easy identification of the changes.

Annexe 4 : Fiche de recueil des données durant l'hospitalisation

Identité	NOM Prénom
	Date de naissance
	Sexe	Femme <input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/>
	Âge
FDRV	Tabagisme actif	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	Obésité	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	Diabète	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
		Si oui : Insulino-requérant Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	Hypercholestérolémie	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
HTA	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
ATCD AVC	ATCD AVC	Oui : AIC <input type="checkbox"/> Hémorragique <input type="checkbox"/> AIT <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
ATCD Cardio-vasculaires	AOMI	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	Coronaropathie	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	FA connue	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	FA non connue	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
AAP	Prise d'un AAP	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	Lequel	Aspirine <input type="checkbox"/> Plavix <input type="checkbox"/> Asasantine <input type="checkbox"/> Double AAP <input type="checkbox"/>
	Dose si aspirine	75 mg <input type="checkbox"/> 160 mg <input type="checkbox"/> 300 mg <input type="checkbox"/>
	Motif	Prévention 1R : FDRV <input type="checkbox"/> FA <input type="checkbox"/> AOMI symptomatique <input type="checkbox"/>
		Prévention 2R : AVC <input type="checkbox"/> IDM <input type="checkbox"/>
Observance	Bonne <input type="checkbox"/> Mauvaise <input type="checkbox"/>	
Autre(s) ttt	IPP	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	AINS	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	Anticoagulants oraux	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Imagerie Cérébrale	Type	IRM <input type="checkbox"/> Scanner <input type="checkbox"/>
	Nombre	Multiple <input type="checkbox"/> Unique <input type="checkbox"/>
	Taille	Lacunaire <input type="checkbox"/> Non lacunaire <input type="checkbox"/>
	Leucopathie	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	Microbleeds	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	Séquelles	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Si oui : Type : Lacunaire <input type="checkbox"/> Non lacunaire <input type="checkbox"/> Nombre : Multiple <input type="checkbox"/> Unique <input type="checkbox"/>		
Hospitalisation	Thrombolyse	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	Transformation hémorragique	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	NIHSS	Entrée :
		Sortie :
	Durée d'hospitalisation
	Décès	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
		Si oui : Quand : jours Cause : neurologique <input type="checkbox"/> Extra neurologique <input type="checkbox"/>
Traitement de sortie	AAP <input type="checkbox"/> Double AAP <input type="checkbox"/> ACG <input type="checkbox"/>	
	Type si AAP :	
Cause AIC actuel	Athéromateux	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	Cardioembolique	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	Lacunaire	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	Autre étiologie	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Préciser :
	Etiologie indéterminée	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

Annexe 5 : Principe pharmacologique des différents réactifs utilisés

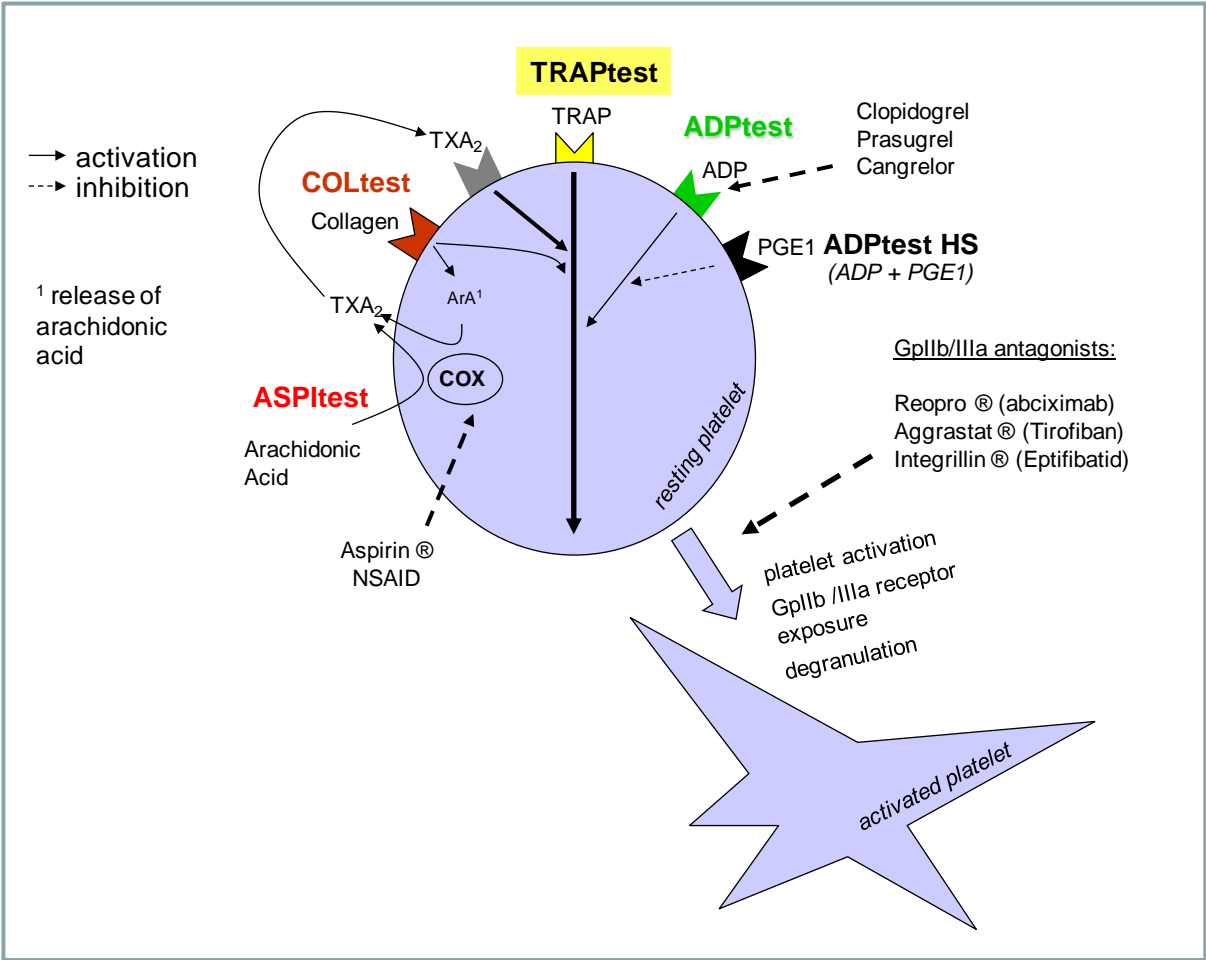


Table 8 CHA₂DS₂VASCc score and stroke rate

(a) Risk factors for stroke and thrombo-embolism in non-valvular AF		
'Major' risk factors	'Clinically relevant non-major' risk factors	
Previous stroke, TIA, or systemic embolism Age ≥ 75 years	Heart failure or moderate to severe LV systolic dysfunction (e.g. LV EF $\leq 40\%$) Hypertension - Diabetes mellitus Female sex - Age 65–74 years Vascular disease ^a	
(b) Risk factor-based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym CHA₂DS₂-VASCc (Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1, or 2 points)		
Risk factor	Score	
Congestive heart failure/LV dysfunction	1	
Hypertension	1	
Age ≥ 75	2	
Diabetes mellitus	1	
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2	
Vascular disease ^a	1	
Age 65–74	1	
Sex category (i.e. female sex)	1	
Maximum score	9	
(c) Adjusted stroke rate according to CHA₂DS₂-VASCc score		
CHA₂DS₂-VASCc score	Patients (n = 7329)	Adjusted stroke rate (%/year)^b
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

See text for definitions.

^aPrior myocardial infarction, peripheral artery disease, aortic plaque. Actual rates of stroke in contemporary cohorts may vary from these estimates.

^bBased on Lip *et al.*⁵³

AF = atrial fibrillation; EF = ejection fraction (as documented by echocardiography, radionuclide ventriculography, cardiac catheterization, cardiac magnetic resonance imaging, etc.); LV = left ventricular; TIA = transient ischaemic attack.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Murray, Lopez et al. Mortality by cause for eight regions in the world : Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 ; 349 : 1269-1276.
- [2] Ministère de la Santé et des Sports, Rapport sur la prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France, Juin 2009.
- [3] Albers GW, Amarenco P, Easton JD et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 ; 133 (6 Suppl) : 630S-69S.
- [4] The ESPS-2 Group. European Stroke Prevention Study : 2. Efficacy and safety data. Secondary endpoints. *J Neurol Sci*. 2007 ; 151(Suppl.) : S27-S37.
- [5] CAPRIE Steering committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996 ; 348 : 1329-1338.
- [6] Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease : Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet*. 2009 ; 373 : 1849-1860.
- [7] 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 : 71-86.
- [8] Johnson ES, Lanes SF, Wentworth III CE, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A metaregression analysis of the doseresponse effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med*. 1999 ; 159 : 1248-53.
- [9] Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P et al. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2005 ; 62 : 1217-1220.
- [10] Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet drugs : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008 ; 133 : 199S-233S.
- [11] Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al. Heart disease and stroke statistics – 2010 update : a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 ; 121 (7) : e46-e215.
- [12] Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet*. 2006 ; 367 (9510) : 606-617.
- [13] Bornstein NM, Karepov VG, Aronovich BD et al. Failure of aspirin treatment after stroke. *Stroke*. 1994 ; 25 : 275-277.
- [14] Coccheri S. Antiplatelet drugs – Do we need new options? With a reappraisal of direct thromboxane inhibitors. *Drugs*. 2010 ; 70 : 887-908.
- [15] Collet JP, Montalescot G. Platelet function testing and implications for clinical practice. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2009 ; 14 : 157-169.

- [16] Sanderson S, Emery J, Baglin T et al. Narrative review : Aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med.* 2005 ; 142 : 370-380.
- [17] Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003 ; 41 : 961-5.
- [18] Grottemeyer 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 : 397-403.
- [19] Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation.* 2002 ; 105 : 1650-5.
- [20] Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J, Topka H. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol.* 2003 ; 250 : 63-6.
- [21] Bennett D, Yan B, MacGregor L, Eccleston D, Davis S. A pilot study of resistance to aspirin in stroke patients. *J Clin Neuro.* 2008 ; 15 : 1204-1209.
- [22] Boncoraglio GB, Bodini A, Brambilla C, Corsini E, Carriero MR, Parati EA. Aspirin resistance determined with PFA-100 does not predict new thrombotic events in patients with stable ischemic cerebrovascular disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009 ; 111 : 270-273.
- [23] Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Abbate R, Gensini GF. Residual platelet reactivity on aspirin therapy and recurrent cardiovascular events, a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2008 ; 128 : 166-171.
- [24] Hegalson CM, Tortorice KL, Winkler SR, Penney DW et al. Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke.* 1993 ; 24 : 345-350.
- [25] Fukuoka T, Furuya D, Takeda H et al. Evaluation of clopidogrel resistance in ischemic stroke patients. *Intern Med.* 2011 ; 50 : 31-35.
- [26] Fong J, Cheng-Ching E, Shazam Hussain M et al. Predictors of biochemical aspirin and clopidogrel resistance in patients with ischemic stroke. *J of Stroke and Cereb Dis.* 2011 ; 20 (3) : 227-230.
- [27] Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events : a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007 ; 167 : 1593-1599.
- [28] Sztriha LK, Sas K, Vecsei L. Aspirin resistance in stroke : 2004. *J Neurol Sci.* 2005 ; 229-230 : 163-169.
- [29] Michelson AD. Methods for the measurement of platelet function. *Am J Cardiol.* 2009 ; 103 (3 suppl) : A20-A26.
- [30] Michelson AD, Frelinger AL 3rd, Furman MI. Current options in platelet function testing. *Am J Cardiol.* 2006 ; 98 (10A) : 4N-10N.

- [31] Ohmori T, Yatomi Y, Nonaka T et al. Aspirin resistance detected with aggregometry cannot be explained by cyclooxygenase activity : involvement of other signaling pathway(s) in cardiovascular events of aspirin-treated patients. *J Thromb Haemost.* 2006 ; 4(6) : 1271-1278.
- [32] Braunwald E, Angiolillo D, Bates E et al. Assessing the current role of platelet function testing. *Clin Cardiol.* 2008 ; 31 : I10-I16.
- [33] Favaloro EJ. Clinical utility of the PFA-100. *Semin Thromb Hemost.* 2008 ; 34(8) : 709-733.
- [34] Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function : results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation.* 2007 ; 115 (25) : 3156-3164.
- [35] Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaert E et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2007 ; 28 : 1702-8.
- [36] Harrison P, Segal H, Silver L et al. Lack of reproducibility of assessment of aspirin responsiveness by optical aggregometry and two platelet function tests. *Platelets.* 2008 ; 19 : 119-124.
- [37] Mansour K, Taher AT, Musallam KM, Alam S. Aspirin resistance. *Adv Hematol.* 2009 : 937352.
- [38] Angiolillo DJ. Variability in responsiveness to oral antiplatelet therapy. *Am J Cardiol.* 2009 ; 103 (3 Suppl) : 27A-34A.
- [39] Grau A, Weimar C, Bugge F, Heinrich A et al. Risk factors, outcome and treatment in subtypes of ischemic stroke : the German Stroke Data Bank. *Stroke.* 2001 ; 32 : 2559-66.
- [40] The Publications Committee for the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA.* 1998 ; 279 : 1265-72.
- [41] Pujol Lereis VA, Ameriso S, Provedano GP, Ameriso SF. Ischemic stroke in patients receiving Aspirin. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011 : 1-5.
- [42] Topçuoğlu MA, Arsava EM, Ay H. Antiplatelet resistance in stroke. *Expert Rev Neurother.* 2011 ; 11 (2) : 251-263.
- [43] Adams, Birgitte et al. Classification of sub-types of ischemic stroke. Definition for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993 ; 24 : 35-41.
- [44] Shulga O, Bornstein N. Antiplatelets in secondary stroke prevention. *Frontiers in Neurology.* 2011 ; 2 (36) : 1-6.
- [45] Epinat M, Quenet S, Varvat J et al. Accident ischémique cérébral chez des patients déjà sous aspirine et/ou sous clopidogrel. Société Française Neuro-Vasculaire 2010. Communication affichée n°38.

- [46] Cotel D, Dallongeville J, Wagner A, Ruidavets JB et al. The North-East-South gradient of coronary heart disease mortality and case fatality rates in France is consistent with a similar gradient in risk factor clusters. *Eur J Epidemiol.* 2000 ; 16 : 317-22.
- [47] Dang Tran P, Leclerc A, Chastang JF, Goldberg M. Regional disparities in cardiovascular risk factors in France : A five year analysis of the GAZEL cohort. *European Journal of Epidemiology.* 1998 ; 14 : 535-543.
- [48] Benatru, Rouaud et al. Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. *Stroke.* 2006 ; 37 : 1674-1679.
- [49] Feigin, Carlene et al. Stroke epidemiology : a review of population based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurology.* 2003 ; 2 : 43-52.
- [50] Ozben S, Ozben B, Tanrikulu AM et al. Aspirin resistance in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol.* 2011 ; 258 : 1979-1986.
- [51] Seok JI, Joo IS, Yoon JH et al. Can aspirin resistance be clinically predicted in stroke patients ? *Clin Neurol and Neurosurg.* 2008 ; 110 : 110-116.
- [52] Feher A, Pusch G, Harang G et al. Aspirin resistance in cerebrovascular patients. *Int J Cardiol.* 2011; 152 (6) : 111-2.
- [53] Lee JH, Cha JK, Lee SJ et al. Addition of cilostazol reduces biological aspirin resistance in aspirin users with ischemic stroke : a double-blind randomized clinical trial. *Europ J of Neurol.* 2010 ; 17 : 434-442.
- [54] Macchi L, Petit E, Brizard A et al. Aspirin resistance in vitro and hypertension in stroke patients. *J Thromb Haemost.* 2004 ; 2 : 2051-3.
- [55] Sudano I, Hess L, Noll G, Arnet D. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients. Focus on comprehensive lipid management survey in Swiss patients. *Swiss Med Wkly.* 2011 ; 141 : w13200.
- [56] ANSM, Bon usage des agents antiplaquettaires. Juin 2012.
- [57] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation : the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010 ; 31(19) : 2369-429.
- [58] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis : antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 ; 146 (12) : 857-67.
- [59] Halawani SHM, Williams DJP, Webster J et al. Aspirin failure in patients presenting with acute cerebrovascular ischaemia. *Thromb Haemost.* 2011 ; 106 : 240-247.
- [60] Schwartz KA, Schwartz DE, Barber K et al. Non-compliance is the predominant cause of aspirin resistance in chronic coronary arterial disease patients. *J Transl Med.* 2008 ; 6 : 46.
- [61] Fitzgerald GA. Parsing an enigma : the pharmacodynamics of aspirin resistance. *Lancet.* 2003 ; 361 : 542-4.

- [62] MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*. 2003 ; 361 : 573-4.
- [63] Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation*. 2003 ; 108 : 1191-5.
- [64] Juurlink DN, Gomes T, Ko DT et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009 ; 180 (7) : 713-718.
- [65] Neubauer H, Gunesdogan B, Hanefeld C, Spiecker M et al. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function – a flow cytometry study. *Eur Heart J*. 2003 ; 24(19) : 1744-1749.
- [66] Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 2008 ; 52 (19) : 1557-1563.
- [67] Peterson JG, Topol EJ, Sapp SK et al. Evaluation of the effects of aspirin combined with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med*. 2000 ; 109 : 371-7.
- [68] Hankey GJ, Spiesser J, Hakimi Z et al. Rate, degree, and predictors of recovery from disability following ischemic stroke. *Neurology*. 2007 ; 68 ; 1583-1587.
- [69] Englyst NA, Horsfield G, Kwan J, Byrne CD. Aspirin resistance is more common in lacunar strokes than embolic strokes and is related to stroke severity. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008 ; 28 : 1196-1203.
- [70] Flaker G, Ezekowitz M, Yusuf S, Wallentin L et al. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation: results from the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 ; 59(9) : 854-5.
- [71] Shin D, Lee P, Bnag O. Mechanisms of recurrence in subtypes of ischemic stroke : a hospital-based follow-up study. *Arch Neurol*. 2005 ; 62, 1232-1237.
- [72] Rietbrock S, Heeley E, Plumb J et al. Chronic atrial fibrillation : incidence, prevalence, and prediction of stroke using Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *Am Heart J*. 2008 ; 156(1) : 57-64.
- [73] Bejot Y, Ben Salem D, Osseby GV et al. Epidemiology of ischemic stroke from atrial fibrillation in Dijon, France, from 1985 to 2006. *Neurology*. 2009 ; 72 (4) : 346-353.
- [74] Patrono C, Collier B, Dalen JE et al. Platelet-active drugs : the relationships among dose, effectiveness, and side effect. *Chest*. 2001 ; 119 : 39s-63s.
- [75] The SPS3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke ; *N Engl J Med*. 2012 ; 367 : 817-25.
- [76] Depta JP, Fowler J, Novak E et al. Clinical outcomes using a platelet function-guided approach for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2012 ; 43 : 2376-2381.

- [77] Lev EI, Patel RT, Maresh KJ et al. Aspirin and Clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention : the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2006 ; 47 (1) : 27-33.
- [78] Woo KS, Kim BR, Kim JE et al. Determination of the Prevalence of Aspirin and Clopidogrel Resistances in Patients with Coronary Artery Disease by using Various Platelet-function Tests. *Korean J Lab Med.* 2010 ; 30 : 460-8.
- [79] Serebruany V, Cherala G, Williams C et al. Association of platelet responsiveness with clopidogrel metabolism : role of compliance in the assessment of “resistance”. *Am Heart J.* 2009 ; 158 (6) : 925-93.
- [80] Schroeder WS, Ghobrial L, Gandhi PJ. Possible mechanisms of drug-induced aspirin and clopidogrel resistance. *J Thromb Thrombolysis.* 2006 ; 22 (2) : 139-150.
- [81] Cuisset T, Frere C, Quilici J et al. 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) : 1149-1153.
- [82] McCabe DJ, Harrison P, Mackie IJ, Sidhu PS et al. Assessment of the antiplatelet effects of low to medium dose aspirin in the early and late phases after ischaemic stroke and TIA. *Platelets.* 2005 ; 16 : 269-280.
- [83] Lyden PD, Lu M, Levine S, Brott TG, Broderick J. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke.* 2001; 32: 1310-1317.

Nom : JACQUET

Prénom : Clémence

Date de Soutenance : 19 octobre 2012

Titre de la Thèse : Aspects épidémiologiques des patients présentant un infarctus cérébral sous traitement antiagrégant plaquettaire. De l'intérêt de la recherche systématique d'une résistance biologique en Unité Neuro-Vasculaire.

Thèse, Médecine, Lille, 2012

Cadre de classement : Neurologie

Mots-clés : Infarctus cérébral, antiagrégant plaquettaire, résistance clinique, résistance biologique

Résumé : Un accident ischémique cérébral (AIC) peut survenir chez un patient déjà sous antiagrégant plaquettaire (AAP). Peut-on parler de résistance aux AAP alors que l'AIC est une entité clinique hétérogène de par sa diversité étiologique ? Nous avons comparé les caractéristiques épidémiologiques des patients présentant un AIC sans et avec AAP afin de mieux appréhender ce concept de résistance clinique et étudié la pertinence de la recherche systématique d'une résistance biologique.

Du 1^{er} décembre 2011 au 30 juin 2012, ont été inclus tous les patients hospitalisés en Unité Neuro-vasculaire pour un AIC confirmé en imagerie cérébrale. Les données concernant les antécédents et facteurs de risque vasculaire (FDRV), la prise antérieure ou non d'un AAP, l'imagerie cérébrale, les détails de l'hospitalisation et les résultats du bilan étiologique étaient colligées de manière prospective. Certains patients du groupe AAP ont bénéficié d'un test de résistance aux AAP à l'aide du test simple d'évaluation de la fonction plaquettaire Multiplate®.

Notre étude comportait 174 patients, 88 (50,6 %) étaient sous AAP à l'entrée avec comme indication : prévention secondaire d'un AVC ou d'une coronaropathie (60,2 %), prévention primaire dans le cadre de FDRV (17 %), fibrillation auriculaire (17 %) et artériopathie symptomatique des membres inférieurs (5,7 %). Le groupe AAP était plus âgé que le groupe sans AAP ($p < 0,01$), présentait plus d'HTA (OR, 2,22 ; IC 95 %, 1,18-4,16 ; $p = 0,01$) et d'hypercholestérolémie (OR, 2,32 ; IC 95 %, 1,23-4,35 ; $p < 0,01$). Les AIC survenant sous AAP étaient plus graves avec un score NIHSS d'entrée plus élevé que le groupe sans AAP ($p = 0,001$) et un taux de décès plus élevé (OR, 6,66 ; IC 95 %, 1,66-25 ; $p = 0,001$). Concernant l'étiologie des AIC, la cause cardio-embolique était plus représentée dans le groupe AAP (OR, 2,63 ; IC 95 %, 1,32-5,26 ; $p < 0,01$) et l'origine lacunaire dans le groupe sans AAP (OR, 4,49 ; IC 95 %, 1,33-15,14 ; $p < 0,01$). Le test de résistance aux AAP a été réalisé chez 37 des 88 patients du groupe AAP. La prévalence de la résistance aux AAP était de 29,7 %.

Le concept de résistance clinique ne peut s'appliquer qu'à certaines causes d'AIC, en excluant la cause cardio-embolique, les AAP n'étant pas l'antithrombotique de référence dans cette indication. Aussi, la recherche d'une résistance biologique dans les suites d'un AIC sous AAP doit être réservée à une population ciblée après réalisation du bilan étiologique.

Composition du Jury

Président Monsieur le Professeur D. LEYS

Assesseurs Monsieur le Professeur R. BORDET

Monsieur le Professeur P. HAUTECŒUR

Monsieur le Professeur JL. DEMORY

Madame le Professeur C. CORDONNIER

Directeur de Thèse Monsieur le Docteur A. MACKOWIAK