

Antiagrégants et patient thrombopénique hospitalisé en réanimation

B Tardy

CHU Bellevue

Service d'Accueil des Urgences

25, Boulevard Pasteur 42055 SAINT ETIENNE CEDEX 02

I) Indications actuelles des antiagrégants

1) - Quelles sont les indications reconnues des antiagrégants ?

2) - Existe-t-il des études spécifiques en milieu de réanimation concernant les indications des antiagrégants ?

3) - Concernant les indications des antiagrégants, quelles recommandations peut on faire pour un patient thrombopénique en réanimation ?

II) Autres indications potentielles des antiagrégants en réanimation ?

1) existe-t-il des pathologies particulières en réanimation pouvant relever des antiagrégants

2) - Existe-t-il des études spécifiques en milieu de réanimation concernant les indications potentielles des antiagrégants ?

3) - Concernant les indications potentielles des antiagrégants, quelles recommandations peut on faire pour un patient thrombopénique en réanimation ?

I) Indications actuelles des antiagrégants

1) - Quelles sont les indications reconnues des antiagrégants ?

1a) Aspirine prévention primaire et secondaire

En prévention primaire, une méta-analyse récente portant sur 95 000 patients a montré que l'aspirine diminuait de façon significative de 12 % le risque d'accidents vasculaires sévères (de 0.57% à 0.51% par an) essentiellement par réduction de survenue d'infarctus du myocarde non fatal et au prix d'une augmentation significative des hémorragies majeures gastro-intestinales et extra crâniennes (de 0.07 % à 0.10 % par an) (1) .

En prévention secondaire, une méta-analyse récente portant sur 170 000 patients a montré que l'aspirine diminuait de façon plus importante qu'en prévention primaire le risque d'évènements vasculaires thrombotiques majeurs (bénéfice absolu de 1 % par an versus 0.06 % par an) toujours au prix d'une augmentation du risque hémorragique (RR : 2.69 (1.25-5.76 ; p = 0.01) (1).

En résumé les antiagrégants ne sont actuellement recommandés qu'en prévention secondaire.

1b) Infarctus du myocarde à la phase aigue

Prescrits à la phase aigue d'un infarctus du myocarde, l'efficacité des antiagrégants s'observe dès le 1 mois d'utilisation. En effet, dans une meta-analyse portant sur plus de 19 000 patients (15 études), l'aspirine (160 à 325 mg puis 75 à 165 mg) permettait une réduction significative du risque cumulé infarctus + accident vasculaire cérébral + évènement thrombotique vasculaire de 14.2 % à 10.4% (odds 30%) et de la mortalité cardiovasculaire de 11.4 à 9.1 % (2).

En d'autres termes, à 1 mois de traitement par antiagrégants, tous les 1000 patients traités, 38 accidents thrombotiques sévères en moins (IDM non fatal, AVC non fatal, décès d'origine cardiovasculaire et décès de cause inconnue) sont observés sans augmentation déraisonnable

du risque hémorragique (1 à 2 hémorragies extra crâniennes supplémentaires pour 1000 patients traités)

Dans les infarctus avec élévation du segment ST, les analyses nord-américaines et européennes (3, 4) s'accordent pour recommander une association de 2 antiagrégants au lieu d'un seul. En effet, plusieurs études ont montré que l'association Clopidogrel et aspirine était supérieure à aspirine seule tant à court terme (5, 6) :

- A 30 jours, l'association clopidogrel (300 mg puis 75 mg) et aspirine (160 à 325 mg puis 75 à 160 mg) entraîne par rapport à aspirine seule une réduction de 20 % du risque de décès cardiovasculaire, de récurrence d'infarctus du myocarde ou de récurrence d'ischémie imposant une revascularisation immédiate (14.1 à 11.6 %) au prix d'une augmentation du risque d'hémorragie majeure (3.7 versus 2.7%) mais sans augmentation du risque d'hémorragie fatal .

- A moyen terme, les données sont moins nombreuses mais les analyses de l'étude CURE (infarctus sans élévation segment ST) (7) plaident pour la poursuite de l'association clopidogrel-aspirine (réduction du risque relatif de décès cardiovasculaire, récurrence d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral de 6.3 à 5.2%) .

Dans les infarctus sans élévation du segment ST, les différentes sociétés savantes nord-américaines et européennes (2, 8, 9) reconnaissent encore un bénéfice risque supérieur de l'association thiéno-pyridine et aspirine à aspirine seule à court et moyen terme.

- A court terme (1 mois), l'association thiéno-pyridine et aspirine par rapport à l'aspirine seule diminue le risque cumulé de décès, de thrombose du stent et d'infarctus de 3.6 % à 0.5 % (10, 11).
- A 1 an, l'association aspirine (75 mg à 325 mg) + clopidogrel (300 mg puis 75), diminue le risque d'infarctus non fatal de 6.7 à 5.2% (RR, 0.77 ; IC 95%, 0.67-0.89) et de récurrence angine de 22.9 à 20.9%(RR, 0.91 ; IC95% , 0.85-.98)

Cet effet bénéfique de l'association aspirine- thiéno-pyridine se fait au prix d'une augmentation significative du risque d'hémorragies majeures (2.7 à 3.7%). Ce risque hémorragique s'observe aussi bien tôt après la randomisation (<30 jours) que tardivement (>30 jours) (7).

Cas particulier des arrêts prématurés précoces des antiagrégants après infarctus du myocarde

Globalement un arrêt prématuré (< 1 mois) des antiagrégants chez patients ayant présenté un infarctus du myocarde multipliait par 2 le risque de décès à un an (12). Le risque d'un arrêt

prématuré des antiagrégants semble particulièrement important en cas de stent actif (13). Plusieurs études observationnelles (14-16) ont identifié l'arrêt des antiagrégants (aspirine + Clopidogrel) comme un facteurs de haut risque de thrombose du stent chez les patients porteur d'un stent actif. Ces thromboses sont observées aussi bien de façon précoce (< 30 jours ; HR 161 ; IC95% : 26.03-997.94) que de façon tardive (>30 jours ; HR 57 ; IC95% : 14.84-219.96). L'arrêt des thienopyridines (clopidogrel ou ticlopidine) au cours du premier mois d'un stent actif augmente également de façon significative le risque de décès au cours de l'année qui suit (7.5% versus 0.7% ; HR : 9.02, IC95% : 1.3-60.6). Les données sont sensiblement les mêmes lorsque l'arrêt des thienopyridines fait après 6 mois de traitement (risque de décès de 5.3 % versus 2 % ; risque de décès + récurrence d'infarctus du myocarde et 7.2 % versus 3.7 %)

1c) Infarctus du myocarde: prévention secondaire

En prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, les différentes méta-analyses ont montré que l'aspirine (75 à 100 mg) pendant 2 ans réduisait de 25 % le risque cumulé de récurrence d'infarctus fatal et non fatal (réduction également du risque de mortalité cardiovasculaire de 9.4 à 8%, d'infarctus non fatal de 6.5 à 4.7 %, d'accident vasculaire cérébral de 0.9 à 1.4 %) (2,4). Ce bénéfice s'accompagne d'un risque hémorragique modéré (3 hémorragies extra crâniennes pour 1000 patients traités)

Dans les infarctus du myocarde sans élévation du segment ST, si l'association clopidogrel et aspirine après 1 an de traitement se révèle supérieur à aspirine seule (réduction du risque relatif de 20 % du composite décès cardiovasculaire+ récurrence non fatal d'infarctus du myocarde+ accident vasculaire cérébral), il existe une augmentation significative des hémorragies majeures mais pas des hémorragies fatales ou cérébrales. En conséquence le bénéfice risque de l'association de clopidogrel et aspirine au delà de 1an n'est pas recommandée (4).

1d) Accident vasculaire cérébral ischémique: phase aigue

Les différentes méta-analyses (2, 17, 18) montrent qu'un traitement par aspirine débuté dans les 48 heures à la dose de 160 à 300 mg :

- diminue à 3 semaines de façon significative le risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral (2.6 à 2.1%) (2).

- diminue à 6 mois de façon significative le risque de décès ou dépendance (OR, 0.94) soit 13 patients supplémentaires présentant une récupération totale tous les 1000 patients traités et ce au prix d'un risque hémorragique modéré (2 à 3 hémorragies intracrâniennes symptomatiques tous les 1000 patients traités (17)

1e) Accident vasculaire cérébral : phase chronique ou ATCD d'AIT

Une Méta-analyse ayant inclus plus de 18 000 patients a montré qu'un traitement antiagrégant par aspirine seule, dipyridamole seule ou l'association de ces 2 molécules (18) permettait par rapport à un placebo une diminution, après 3 ans d'utilisation en moyenne, significative du risque (2) :

- d'accident vasculaire cérébral de 10.8 à 8.3%,
- de décès d'origine vasculaire de 8.7 à 8%
- d'infarctus du myocarde non fatal de 2.3 à 1.7%

Globalement, 36 événements vasculaires de moins étaient évités tous les 1000 patients traités, pour un risque majoré de saignement jugé comme faible (1 à 2 saignements extra crâniens supplémentaires tous les 1000 patients traités).

Si différentes autres études randomisées semblent montrer un effet similaire de la ticlopidine (19, 20) ou du clopidogrel (21) ou de l'association aspirine-clopidogrel (22, 23) à l'aspirine seule dans l'accident vasculaire cérébral d'origine non cardioembolique ou l'accident ischémique transitoire (22), le risque hémorragique de ces schémas thérapeutiques semblent supérieur (24) .

1f) Fibrillation auriculaire

Consensus Chest 2008 ; 133 : 546-592

Méta-analyse, (Antithrombotic Trialists' Collaboration) : BMJ 2002 ; 324 : 71-86

ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation, Eurospace 2006, 8: 651-745

La fibrillation auriculaire est associée à long terme à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral, d'insuffisance cardiaque et de la mortalité (25). Le risque globale d'accident vasculaire cérébral au cours de la FA est de 4.5 % par an avec un risque augmentant avec l'âge : de 1.5 % de 50 à 59 ans à 23.5% de 80 à 89 ans (26).

L' indication d'Aspirine ou d'un traitement anti vitamine K dépend du score CHAD2 validé (27) (la classification proposée par l'ACC/AHA/ESC 2006 non validé en prospectif). Selon cette classification l'aspirine peut se prescrire dans les 2 situations suivantes :

- chez patients présentant 1 seul des facteurs suivant : âge > 75 ans , HTA, diabète, atteinte FE VG modérée à sévère, insuffisance cardiaque congestive
- chez patients d'âge < 75 ans et sans facteur de risque

Dans ces 2 situations où le risque annuel d'accident vasculaire cérébral sous placebo est de 1% à 2.6 %, l'aspirine diminuerait de 20 % ce risque (28).

1g) Artériopathie membres inférieurs

Dans l'artériopathie chronique, l'aspirine (75 à 100mg) pour une durée de 24 à 42 mois, en comparaison au placebo, réduit de 7.9 à 6.4 % l'incidence des complications vasculaires sévères (infarctus du myocarde non fatal + accident vasculaire cérébral non fatal + décès cardiovasculaire) (2) . L'efficacité du clopidogrel semble comparable à l'aspirine.

En cas d'angioplastie ou de pontage, l'aspirine diminue l'incidence des complications vasculaires de 3.6 à 2.5% et de 6.5 à 5.4 % respectivement sans augmentation du risque hémorragique majeur et sans effet sur la mortalité (29).

1h) Endarterectomie carotidienne

L' aspirine prescrite pour une durée de 6 à 24 mois en comparaison au placebo réduit de 12.8 à 10.6 % l'incidence de complication vasculaire sévère (infarctus du myocarde non fatal + accident vasculaire cérébral non fatal + décès cardiovasculaire) (2).

2) - Existe-t-il des études spécifiques en milieu de réanimation concernant les principales indications des antiagrégants ?

A notre connaissance il n'existe pas d'études randomisées ou non évaluant le rapport bénéfice risque des antiagrégants chez un patient thrombopénique en réanimation dans aucune des pathologies sus citées.

3) - Concernant les indications des antiagrégants, quelles recommandations peut on faire pour un patient thrombopénique en réanimation ?

Rappel : Le risque d'une hémorragie sévère imputable à une thrombopénie ne semble intervenir que pour un compte plaquettaire < 50 giga/L (30).

3a) Survenue en réanimation d'un infarctus du myocarde, d'une FA, d'un accident vasculaire cérébral ischémique

Dans ces 3 situations où l'aspirine a démontré son efficacité, l'infarctus du myocarde est la seule situation où il existe un bénéfice marqué de l'aspirine pour un risque hémorragique modéré observable dès le premier mois. Cet effet précoce de l'aspirine dans l'infarctus du myocarde est encore supérieur en cas d'association avec du clopidogrel mais majore le risque d'hémorragie majeure y compris précoce (< 30 jours) que ce soit en cas d'infarctus du myocarde ST+ ou ST-.

3b) Admission en réanimation d'un patient sous antiagrégants pour un antécédent d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral ischémique, de fibrillation auriculaire, d'artériopathie membres inférieurs, ou d'endarterectomie carotidienne

Dans ces situations le bénéfice des antiagrégants s'observe après des durées de prescription de 1 an à 3 – 4 ans. Ce bénéfice semble modeste dans un contexte de risque hémorragique majoré en cas de thrombopénie inférieurs à 50 giga/ml et à discuter également en fonction de

l'étiologie de la thrombopénie, de sa durée prévisible, des facteurs de risque hémorragique du patient et du pronostic du patient.

En cas de thrombopénie peu sévère et d'absence d'autres facteurs de risque hémorragique, l'interruption éventuelle du traitement par aspirine et clopidogrel pour un infarctus du myocarde récent semble devoir être la plus courte possible d'autant plus que le patient est porteur d'un stent actif.

II) - Autres indications potentielles des antiagrégants en réanimation?

1) existe-t-il des pathologies particulières en réanimation pouvant relever des antiagrégants

1a) Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

Une seule étude randomisée a comparé chez des patients atteints de PTT traités par échanges plasmatiques et méthylprednisolone l'administration d'aspirine + dipyridamole (n = 37 patients) versus non administration d'aspirine + dipyridamole (n = 35 patients) (31) (**Preuve Globale très faible**). A J 15, aucune différence significative en terme de mortalité, de complète rémission, d'accident hémorragique ne fut observé entre les 2 groupes. Dans cette étude un relais du traitement par aspirine + dipyridamole par ticlopinine semble diminuer la fréquence des rechutes.

Plusieurs études observationnelles ont rapporté soit une absence d'efficacité des antiagrégants (32) soit une majoration du risque hémorragique (33).

Une soixante de cas de patients traités par perfusions intraveineuses de prostacycline ont été rapporté avec des résultats discordants selon les séries (34, 35). En tout état de cause, l'efficacité de ce traitement s'il existe est plus que marginal.

L'imputabilité forte du clopidogrel et de la ticlopidine comme facteur déclenchant d'épisodes de PTT a été souligné dans plusieurs études observationnelles (36, 37) et ceci notamment au cours du premier mois d'utilisation et en post stent coronarien (38).

2b) Syndrome des anti-phospholipides

Le bénéfice des antiagrégants dans le syndrome des antiphospholipides en prévention primaire n'est pas démontré (39). L'incidence des récurrences de thromboses chez les patients traités par AVK pour un syndrome des antiphospholipides varie de 3 à 24 % par an versus 10 à 67 % par an sans AVK (40). En prévention secondaire, l'efficacité des antiagrégants n'est pas également pas démontrée. Dans les études récentes comparant 2 niveaux d'anticoagulation par AVK, moins de 10 % des patients reçoivent de l'aspirine en plus du traitement par AVK (41, 42). Cependant, dans un essai randomisé (43) ayant inclus 720 patients présentant un syndrome des antiphospholipides et un accident vasculaire cérébral, le taux de décès et d'évènement thrombotique à 2 ans était similaire chez les patients traités par aspirine (21.8%) et les patients traités par AVK (26.5%).

Dans le syndrome catastrophique des antiphospholipides, il n'y a pas d'étude observationnelle ou prospective rapportant un quelconque bénéfice des antiagrégants. Dans cette pathologie, le taux de mortalité sous anticoagulant avoisine 37 % (44).

4c) Thrombopénie induite par héparine

Les antiagrégants ne constituent pas le traitement des thrombopénies induites par héparine. Il a été suggéré qu'ils pouvaient être utilisés dans certains cas de TIH associée à une thrombose artérielle (45). A l'opposé, il a été rapporté dans une étude observationnelle que l'aspirine augmentait le risque d'accidents hémorragiques graves chez les patients traités par Orgaran pour une TIH (46).

2 - Existe-t-il des études spécifiques en milieu de réanimation concernant les indications potentielles des antiagrégants ?

A notre connaissance il n'existe pas d'études randomisées ou non évaluant le rapport bénéfice risque des antiagrégants chez un patient thrombopénique en réanimation dans aucune des pathologies sus citées. Une étude observationnelle rapporte une augmentation du risque hémorragique liée à l'aspirine chez les patients hospitalisés en réanimation traités par Orgaran pour une TIH. **(Preuve Globale Faible)** (46).

3) - Concernant les indications potentielles des antiagrégants, quelles recommandations peut on faire pour un patient thrombopénique en réanimation ?

Dans les 3 situations cliniques sus citées : purpura thrombotique thrombocytopénique, syndrome des antiphospholipides, thrombopénie induite par héparine, l'efficacité d'un traitement par antiagrégants n'est pas démontrée. Dans toutes ces situations l'utilisation des antiagrégants en association avec un traitement anticoagulant majore le risque hémorragique.

Références

- 1) Antithrombotic trialists' collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373: 1849-60.
- 2) 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.
- 3) Goodman SG, Menon V, Cannon C, Steg G, Ohman M, Harrington R. Acute segment ST elevation myocardial infarction: Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines . *Chest* 2008; 133: 708-775.
- 4) Task Force on the management of ST segment elevation acute myocardial infarction on the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients with persistent ST segment elevation. *Eur Heart J*; 2008; 29: 3909-2945.
- 5) COMMIT Collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST segment elevation. *N Eng J med* 2005; 352: 1179-1189.

- 6) Scirica BM, Sabatine MS, Morrow DA, et al. The role of clopidogrel in early and sustained arterial patency after fibrinolysis for ST segment elevation myocardial infarction: the ECG CLARITY-TIMI 28 study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 37-42.
- 7) Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators: effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
- 8) Harrington R, Becker R, Cannon C, Gutterman D, Lincoff M, Popma J, Steg G, Guyatt G, Goodman S. Antithrombotic therapy for non ST elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2008; 133: 670-775.
- 9) The Task force for the diagnosis and treatment of non ST segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non ST segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1660.
- 10) Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary-artery stenting: Stent Anticoagulation Restenosis study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-1671.
- 11) Berger P, Mahaffey K, Meier S, et al. Safety and efficacy of only 2 weeks of ticlopidine therapy in patients at increased risk of coronary stent thrombosis. Results from the Antiplatelet Therapy alone versus Lovenox plus Antiplatelet therapy in patients at increased risk of stent thrombosis. *Am Heart J* 2002; 143: 841-846.
- 12) Ho PM, Spertus J, Masoudi F, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 25;166(17):1842-7.
- 13) Becker R, Meade T, Berger P, et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease. : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest* 2008; 133: 776-814
- 14) Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama* 2005; 293: 2126-2130.
- 15) Spertus J, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors and outcome of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement. *Circulation* 2006; 113: 2803-2809.
- 16) Eisenstein E, Anstrom K, Kong D, et al. Clopidogrel use and long term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159-168.

- 17) Sandercock P, Gubitz G, Foley P, et al. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD000029.
- 18) ESPS 2 group. European stroke prevention study 2. Efficacy and safety data. *J Neurol Sci* 1997; 151: S1-77
- 19) Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American ticlopidine study in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 1: 1215-20.
- 20) Easton JdGorelick PB, Richardson D, Kelly M, et al. Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial. *Jama* 2003; 289: 2947-2957.
- 21) CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
- 22) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high risk patients: randomised, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-337
- 23) Bhatt DL, Kox KAA, Hacke W, et Al. clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for prevention of atherothrombotic events. *N engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.
- 24) 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. *Chest* 2008; 133: 630-669.
- 25) A report of the American college of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eurospace* 2006, 8: 651-745
- 26) Singer DE, Galbraith G, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2008; 133: 546-592.
- 27) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial fibrillation. *Jama* 2001; 285: 2864-70.
- 28) van Walraven C, singer H, Laupacis A, et Al. Oral anticoagulants vs aspirin in non valvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *Jama* 2002; 288: 2441-8.
- 29) Brown J, Lethaby A, Maxwell H, et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 8: CD000535

- 30) Drews RE, Weinberger SE. Thrombocytopenic Disorders in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 347-351
- 31) Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura. Results of a randomized multicentre trial by the Italian cooperative group for TTP. *Haematologica* 1997; 82: 429-435.
- 32) Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991; 325: 398-403.
- 33) Rosove MH, Ho WG, Golfinger D. Ineffectiveness of aspirin and dipyridamole in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1982; 96: 27-33
- 34) Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Tacconi F, et al. Intravenous prostacyclin (epoprostenol) infusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. Four case reports and review of the literature. *Haematologica* 1994; 79: 429-437.
- 35) Sagripanti A, Carpi A, Morelli R. Iloprost in the treatment of thrombotic microangiopathy: report of thirteen cases. *Biomed Pharmacother* 1996; 50: 350-6.
- 36) Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; 342: 1773-7.
- 37) Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998; 128: 541-4.
- 38) Steinhubl SR, Wa T, Foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. *JAMA* 1999; 281: 806-10
- 39) Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2382-91
- 40) Dentali F, Crowther M. Antiphospholipid antibodies in critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38: 51-56.
- 41) Crowther M, Ginsberg J, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133-8.
- 42) Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high intensity warfarin vs conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005; 848-53.

- 43) APASS investigators. Antiphospholipid Antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. JAMA 2004; 291: 576-84
- 44) Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome : causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. Arthritis Rheum 2006; 54: 2568-2576.
- 45) Conférence d'experts 2002. Thrombopénie induite par l'héparine. Ann Fr Anesth rea 2003 ; 22 : 150-159.
- 46) Tardy-Poncet B, Tardy B, Reynaud J, et al. Efficacy and safety of danaparoid sodium in critically ill patients with heparin-induced thrombocytopenia. Chest 1999; 115: 1616-1620.