

# Emploi en clinique des agents antiagrégants

Autor(en): **Bounameaux, Y.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **29 (1973)**

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307954>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## **Emploi en clinique des agents antiagrégants**

Y. BOUNAMEAUX

En 1958, nous avons observé que certaines phénothiazines et divers anti-histaminiques de synthèse sont capables d'empêcher complètement les transformations normalement subies *in vitro* par les plaquettes sous l'influence de la thrombine sans cependant inhiber de façon significative la réaction thrombine-fibrinogène. Nous avons suggéré que la prévention de la maladie thromboembolique pourrait peut-être s'orienter dans une direction nouvelle par l'utilisation de substances capables de réaliser un certain degré de thrombasthénie [1]. Cette approche a été reprise depuis par d'autres auteurs. Notre but est d'établir un bilan des résultats obtenus en clinique avec les médications antiagrégantes.

Parmi les nombreuses substances capables de modifier l'agrégation plaquettaire quelques-unes seulement ont fait l'objet d'essais cliniques, à savoir le dipyridamole, l'aspirine et l'hydroxychloroquine. Nous nous abstenons de discuter l'emploi de substances administrées par voie parentérale parce que nous pensons que le but final de la thérapeutique antiagrégante est de prévenir les thromboses et que seuls les produits utilisables au long cours et donc en pratique par voie orale peuvent être retenus.

Les indications étudiées ont été les thrombophlébites postopératoires, l'infarctus du myocarde, certains accidents cérébraux ou périphériques susceptibles d'être provoqués par des embolies plaquettaires, les prothèses valvulaires cardiaques, la fixation des plaquettes aux surfaces utilisées dans les appareils pour hémodialyse, les greffons rénaux dont le rejet pourrait être favorisé par la formation d'obstructions vasculaires et aussi quelques cas de purpura thrombotique thrombopénique.

Diverses raisons ont déterminé le choix des produits étudiés en clinique. On sait depuis longtemps que l'acide acétylsalicylique prolonge le temps de saignement [2, 3], cet effet étant beaucoup plus marqué chez les sujets atteints de coagulopathies congénitales ou induites [2, 4]. On a établi qu'après la prise d'une dose modérée du produit, les fonctions des plaquettes circulantes sont modifiées. On observe essentiellement une diminution, voire

une disparition de leur agrégation en présence de collagène, une inhibition de la seconde phase d'agrégation en présence d'adrénaline et une inhibition de la «release reaction». De l'avis de la plupart des auteurs, ces actions de l'acide acétylsalicylique sur les plaquettes s'observent pendant plusieurs jours après une prise unique d'une quantité minime du produit.

Après que l'on eut démontré le rôle de l'adénosine diphosphate (ADP) dans l'agrégation des plaquettes et découvert que l'adénosine antagonise l'ADP, BORN et coll. observèrent que l'administration d'adénosine ou de 2-chloroadénosine ralentit la formation de thrombus intraartériel chez le lapin [5]. La toxicité de ces produits, l'activité vasodilatatrice importante de l'adénosine qui peut d'ailleurs être responsable des activités observées, rendent impossible leur utilisation en thérapeutique. Puis BUNAG et coll. [6] ont démontré que le dipyridamole retarde la disparition d'adénosine du sang circulant tandis que EMMONS et coll. établirent *in vitro* que le produit inhibe l'agrégation des plaquettes [7]. Dans une étude sur la formation du thrombus intravasculaire du lapin, la même équipe conclut à leur activité *in vivo* [8]. Utilisant un modèle quelque peu différent, DIDISHEIM attribue également un effet préventif des thromboses artérielles tandis que l'action de l'aspirine lui paraît douteuse [9].

Quant à l'hydroxychloroquine, elle a été sélectionnée par CARTER et coll. [10] parce qu'il avait été établi antérieurement que certains antimalariens réduisent la formation de rouleaux érythrocytaires et que O'BRIEN a observé que ces substances ont une activité antiagrégante [11].

On peut avancer des arguments pour ou contre le choix des indications choisies.

La thrombophlébite postopératoire est un modèle facile à définir. L'introduction de la méthode de dépistage précoce à l'aide de fibrinogène marqué à l'<sup>125</sup>I permet d'observer un pourcentage suffisant de complications pour qu'il ne soit pas nécessaire de recourir à de longues séries de cas. A condition de ne pas sélectionner des sujets à très haut risque, on peut éthiquement mener des essais comparatifs avec un groupe traité par placebo. Certains auteurs, cependant, considèrent que les plaquettes ne jouent pas de rôle significatif dans la constitution du thrombus veineux. L'argument expérimental le plus important en faveur de cette thèse est que lorsque la vitesse circulatoire est réduite, la fixation des plaquettes au niveau du tissu sous-endothélial est quasi inexistante [12]. La réalité même d'une lésion vasculaire, point de départ d'un thrombus veineux postopératoire, est contestée. L'action préventive des anticoagulants, généralement admise, place la coagulation au centre du phénomène. Certains, dont SEVITT [13] et PATERSON [14], pensent qu'il ne faut pas sous-estimer le rôle des plaquettes dans la formation de ces thromboses veineuses. Si, et nous ne le contestons pas, les phénomènes de coagulation jouent un rôle capital, il ne faut pas oublier que la thrombine est un agent agrégant plaquettaire très efficace.

Quant aux obstructions artérielles, chacun sait qu'elles sont causées par un thrombus plaquettaire. Si la présence de ce thrombus n'est pas observée dans

tous les cas d'infarctus du myocarde décédant précocement, on sait que même alors il existe des altérations vasculaires et que probablement un certain nombre de décès subits par infarctus du myocarde pourraient être la conséquence d'embolies d'agrégats plaquettaires [15]. Le modèle artériel est théoriquement plus adéquat que le modèle veineux pour juger de la valeur pratique des agents antiagrégants. Cependant, ainsi que le soulignent HAMPTON et GORLIN [16], il est toujours très difficile d'extrapoler des expérimentations animales aux résultats cliniques. D'autre part, l'histoire naturelle de ces affections est très variable et la démonstration d'un effet en clinique exige de longues séries de cas suivis pendant longtemps.

En ce qui concerne les résultats cliniques dans le domaine de la prévention des thrombophlébites, nous citerons quelques travaux sélectionnés parce qu'ils comportent des contrôles adéquats, et parce que certains résultats contradictoires peuvent prêter à réflexion.

SALZMAN et coll. [17, 18] ont choisi un groupe de sujets opérés pour arthroplastie de la hanche. Ceux-ci, ainsi que l'ont établi des travaux antérieurs du même groupe, sont fortement exposés au risque de thrombophlébite postopératoire (34%) et d'embolie pulmonaire (10%), le diagnostic de ces accidents étant purement clinique. La thérapeutique par anticoagulants indirects réduit la fréquence de ces complications. Les auteurs ont estimé que pour des raisons éthiques il leur aurait été impossible de constituer un groupe recevant un placebo. Ils ont donc choisi de comparer la fréquence des accidents thrombo-emboliques chez des sujets subissant la même intervention et traités pendant tout leur séjour à l'hôpital, par aspirine (1,2 g/jour), par warfarin, par dextran ou par dipyridamole (400 mg/jour).

Les résultats de cette étude démontrent que les traitements par warfarin, aspirine ou dextran réduisent dans une même proportion la fréquence des phlébites postopératoires. L'aspirine dans cette étude est nettement mieux tolérée que le dextran et son mode d'administration est évidemment plus aisé. Quant au dipyridamole, il paraît, dans le modèle considéré, dépourvu d'action, ou tout au moins ne pas provoquer de différence ayant une signification statistique.

Ces auteurs rapportent aussi que les complications hémorragiques sous aspirine sont nettement plus importantes que sous warfarin. Dans le groupe traité par aspirine, la fréquence des embolies pulmonaires n'est pas réduite et est supérieure à celle observée sous warfarin ou dextran.

Les auteurs concluent que pour la prévention des thrombophlébites postopératoires, le dipyridamole ne peut entrer en ligne de compte tandis que acide acétylsalicylique et dextran présentent une alternative valable à l'emploi des anticoagulants indirects. A ce travail il nous faut opposer le rapport publié par un groupe de chercheurs britanniques [19]. Quatre hôpitaux ont collaboré à l'étude. Alors que SALZMAN a sélectionné des sujets ayant subi un type bien défini d'intervention chirurgicale, la nature des opérations subies est ici variable. La méthode de diagnostic est également différente, puisqu'on utilise le test au fibrinogène marqué à l'<sup>125</sup>I sans pour autant

exclure le diagnostic clinique. Par randomisation, les sujets reçoivent un placebo ou 600 mg d'aspirine par jour, le jour précédant l'opération et les 5 jours suivants. Il s'agit de malades chez lesquels le risque thrombophlébique postopératoire est plus discret que dans l'étude de SALZMAN puisque sur base clinique pareille complication n'est observée que chez 6% des contrôles. En outre, la durée du traitement et d'observation est brève. Quel que soit le critère utilisé pour le diagnostic, les auteurs constatent que l'aspirine à la dose de 600 mg par jour ne prévient pas l'apparition des thrombophlébites postopératoires précoces.

BROWSE et HALL ont étudié l'action préventive du dipyridamole dans la même indication [20]. Le produit est administré à la dose de 400 mg/jour à partir du moment de l'admission jusqu'à la sortie de l'hôpital. Un groupe contrôle est constitué et cette étude est conduite à double insu. 25% des malades traités par dipyridamole ont cessé de prendre le produit à cause des effets secondaires. Afin de balancer la perte des cas dans le groupe dipyridamole, les sujets abandonnant l'étude ont été remplacés par d'autres. Le diagnostic des phlébites et des embolies pulmonaires est basé sur les signes cliniques. Dans ces conditions de travail, la fréquence des phlébites postopératoires est extrêmement faible chez les 334 contrôles, à savoir 2,1% et plus fréquente dans le groupe dipyridamole, soit 3,8%. La différence n'est pas significative. Il faut aussi relever que le jour de l'intervention le dipyridamole a été administré par voie parentérale et à faible dose. Enfin, dans quelques cas, une mesure de l'adhésivité des plaquettes *in vitro* a été faite en utilisant la méthode de WRIGHT et dans l'ensemble les sujets traités ont des valeurs inférieures à celles enregistrées chez les contrôles. On ne peut que suivre les auteurs quand ils déclarent que deux raisons peuvent être invoquées pour expliquer l'échec du dipyridamole, à savoir une hypothèse au départ fautive, ou une activité trop faible du produit.

Quant à CARTER et coll. [10], ils ont étudié l'action préventive de l'hydroxychloroquine dans la maladie thromboembolique. Après avoir constaté que ce produit inhibe *in vitro* l'agrégation des plaquettes induite par ADP, ils ont dans un premier temps vérifié que l'administration une heure avant l'opération de 200 mg de substance ne provoque aucune augmentation des pertes sanguines peropératoires. Ils ont ensuite étudié l'action du produit chez des sujets de plus de 45 ans, subissant un acte chirurgical majeur. 200 mg sont injectés avant l'intervention et la même dose est donnée 3 fois par jour après l'opération, en injection, puis *per os* dès que possible, et ce jusqu'à la sortie de l'hôpital. Un groupe contrôle ne reçoit aucune médication antithrombotique. L'étude est ouverte. Pour une première phase, le diagnostic de thrombophlébite ou d'embolie pulmonaire est basé sur l'examen clinique seulement. 565 sujets sont inclus. Dans une seconde partie, 52 malades subissent un examen phlébographique.

L'efficacité de la thérapeutique préventive par hydroxychloroquine paraît évidente dans ce travail, puisque aucune thrombophlébite n'est diagnostiquée cliniquement chez les sujets traités, alors qu'on en rencontre 9% dans

le groupe contrôle. En outre, aux 23% d'obstructions veineuses diagnostiquées par phlébographie chez les contrôles s'oppose l'absence totale de cette complication dans le groupe traité par hydroxychloroquine.

En résumé, dans les essais cliniques de prévention des thrombophlébites postopératoires, a) le dipyridamole s'est avéré dépourvu d'activité, b) les résultats obtenus par aspirine sont contradictoires mais laissent une impression d'ensemble assez négative, c) l'hydroxychloroquine est active, mais une seule étude a été réalisée et elle devrait être confirmée par d'autres essais.

Nous pensons qu'il est utile de souligner une différence importante entre l'hydroxychloroquine et l'acide acétylsalicylique. D'après nos études *in vitro*, le dérivé aminoquinoléine inhibe les réactions des plaquettes en présence de collagène et de thrombine, ce qui l'oppose nettement à l'aspirine sans action sur la réaction thrombine plaquettes.

Dans l'état actuel de nos connaissances, nous pensons pouvoir conclure que la thrombine joue un rôle prépondérant dans l'étiologie des thrombophlébites postopératoires. Pour exercer une activité préventive dans cette indication, un agent antiagrégant doit nécessairement inhiber l'agrégation des plaquettes induite par la thrombine. Pour s'imposer, cet agent doit avoir une activité au moins égale à celle des anticoagulants et présenter une plus grande sécurité d'emploi.

Puisque les plaquettes jouent un rôle primordial dans la maladie thromboembolique artérielle, il est intéressant de voir quels résultats ont été observés en clinique par l'emploi des agents antiagrégants dans cette indication.

GENT et coll. [21] ont réalisé une étude contrôlée de l'action du dipyridamole dans l'infarctus du myocarde aigu. 103 malades ont pu être retenus. Leur infarctus datait pour presque tous de moins de 7 jours, pour tous de moins de 14. La mortalité a été de 15,7% dans le groupe traité, contre 5,8% dans les contrôles. La fréquence plus élevée de décès dans le groupe dipyridamole est due à un nombre plus élevé de défaillances circulatoires et de troubles du rythme cardiaque. 3 nouveaux infarctus, dont 2 chez un même sujet, ont été observés dans le groupe contrôle contre 2 dans le groupe traité. Le taux sanguin de dipyridamole contrôlé chez certains patients était adéquat. En conclusion, le dipyridamole n'apporte aucun bénéfice dans le traitement des sujets se trouvant dans la période aiguë de l'infarctus du myocarde. Soulignons, cependant, que les agents antiplaquettaires sont en principe destinés à être utilisés pour la prévention des incidents thrombotiques et non pour leur traitement. Dans l'étude en question, le nombre des cas est trop limité et la durée d'observation trop brève pour juger d'une éventuelle prévention des accidents de thrombose coronarienne.

Nous ne connaissons à l'heure actuelle aucun travail concluant sur l'activité des agents antiagrégants dans la prévention des récurrences d'infarctus du myocarde. On sait que plusieurs études sont en cours, notamment en Allemagne. Les résultats ne peuvent être attendus avant un certain temps. Il faut rappeler que de telles études nécessitent un nombre de cas considérable. O'BRIEN estime qu'il faudrait suivre 10 000 sujets pendant 5 ans pour

pouvoir se faire une opinion sur l'activité de l'aspirine comme agent prophylactique des récurrences de l'infarctus du myocarde [22].

La possibilité de prévenir par les agents antiagrégants les accidents vasculaires cérébraux récidivants consécutifs à des lésions carotidiennes devait venir à l'esprit. Les bases cliniques et pharmacologiques du problème ont été étudiées par un groupe d'experts et ont fait l'objet d'une publication sous forme de monographie [23]. L'acide acétylsalicylique a été placé au centre des discussions. Toutes les difficultés rencontrées au cours d'une étude collaborative sur l'efficacité de l'endartérectomie carotidienne pour la prévention des accidents ischémiques cérébraux ont été rappelées en détail par FIELDS [24]. L'action bénéfique de ce traitement ayant été admise, l'auteur estime qu'il n'est pas possible d'établir un groupe contrôle sans traitement et que la seule comparaison réalisable serait la chirurgie versus un antiagrégant, probablement l'aspirine. Rien ne nous permet de savoir si l'étude a été entreprise.

Il existe toutefois quelques résultats favorables en la matière. HARRISON et coll [25] rapportent 2 cas d'amaurosis fugax. Chez l'un, la présence d'une sténose carotidienne est bien établie. Le traitement par 600 mg d'aspirine par jour réduit dans les 2 cas la fréquence des accès. Le dipyridamole est sans action. Dans les 2 cas, le remplacement de l'aspirine par du placebo s'accompagne d'une réapparition des troubles. Les auteurs ont décidé d'étendre leur étude.

Les résultats de l'étude de HEIKINHEIMO et JARVINEN [26] ne sont pas encourageants. Les auteurs ont pris un groupe de 430 personnes âgées de plus de 70 ans. Les sujets ont été répartis en deux groupes, l'un recevant 500 mg d'aspirine par jour, l'autre un placebo. L'étude est conduite à double insu. Les résultats après 1 an d'observation ne démontrent aucune différence entre les deux groupes quant à la morbidité et à la létalité due à des accidents thromboemboliques.

Quelques autres observations cliniques méritent aussi d'être signalées.

VREEKEN et VAN ANKEN [27] rapportent le cas d'un sujet présentant une thrombocytose, des plaquettes ayant la propriété de s'agréger spontanément sous l'influence de l'agitation, le tout accompagné d'épisodes thrombotiques répétés au niveau des doigts et des orteils. Un traitement par anticoagulants fut totalement inefficace. L'administration d'aminophénazone, 1,5 g/jour, normalise les réactions plaquettaires et fait disparaître les signes cliniques pendant 2 ans. Une résistance au traitement apparaît ensuite. Le dipyridamole à faible dose (150 mg/jour) s'avère inefficace, tandis que l'aspirine (1300 mg/jour) permet de normaliser la situation.

Dans un cas de purpura thrombotique thrombopénique, GIROMINI et coll. [28] après un échec de traitement par héparine ont obtenu un succès par association d'aspirine (1 g/jour) et de dipyridamole (600 mg/jour). La réduction de la dose de dipyridamole entraînait une réapparition de la symptomatologie. Un effet favorable de l'aspirine dans la même indication a aussi été rapporté par JOBIN et DELAGE [29] avec les doses de 2,6-3,9 g/jour.

L'obstruction vasculaire par les agrégats plaquettaires joue un rôle important, semble-t-il, dans le rejet des greffons rénaux. Selon KINCAID-SMITH, l'association de dipyridamole au traitement par anticoagulants réduit considérablement la sténose des artères interlobulaires [30].

Il ne s'agit que des résultats préliminaires dont la valeur est contestée par DEMPSTER [31].

Dans le domaine des prothèses valvulaires, nous avons des informations assez précises. Le travail de SULLIVAN et coll. [32] a montré qu'associé aux anticoagulants, le dipyridamole réduisait la fréquence des accidents thromboemboliques. HARCKERT et SCHLICHTER [33] ont étudié la survie et le turnover du fibrinogène et des plaquettes dans diverses conditions cliniques. Dans les cas de prothèses valvulaires mitrales et aortiques, ils constatent que les plaquettes ont une survie raccourcie sans que soit modifié le turnover du fibrinogène. La même situation se rencontre dans les cas de thromboses artérielles récidivantes, de purpura thrombotique thrombopénique. Dans tous ces cas, l'héparine est sans action sur la demi-vie des plaquettes. Chez les sujets atteints d'accident thromboembolique artériel, l'aspirine seule, à la dose quotidienne de 4 g, est sans action, tandis que 400 mg de dipyridamole normalisent la durée de vie des plaquettes. L'association de doses modérées de dipyridamole (100 mg) et d'aspirine (1,2 g) est également active. Il semble qu'il y ait potentialisation des effets des deux produits.

Devant cet ensemble de publications, nous concluons tout d'abord qu'à ce jour nous ne disposons que de peu de résultats cliniques. Dans les cas de thromboses artérielles classiques, aucun effet préventif réel n'a été prouvé ni pour l'aspirine, ni pour le dipyridamole. Dans des modèles particuliers où l'agrégat plaquettaire embolisé joue un rôle déterminant, des observations privilégiées méritant confirmation plaident pour une action favorable de l'aspirine ou de la combinaison aspirine-dipyridamole. Dans les cas où les plaquettes entrent en contact avec un matériel synthétique, le dipyridamole réduit la fréquence des accidents emboliques. L'association de dipyridamole et d'aspirine est également active et permet de réduire les dosages de l'une ou l'autre substance.

On doit dès lors se demander quel est l'avenir de la thérapeutique anti-agrégante en clinique. En dépit des résultats négatifs rapportés, nous pensons qu'il est prématuré de conclure et ce pour plusieurs raisons.

Les produits les plus étudiés en clinique ont été choisis parce qu'ils montraient une certaine activité sur les fonctions des plaquettes de l'homme et que leur emploi chez l'animal avait donné des résultats encourageants. Leurs propriétés antiagrégantes sont cependant assez modérées et des produits plus actifs pourraient évidemment donner des résultats plus favorables.

Des problèmes importants restent à résoudre pour la sélection des agents actifs. Très brièvement, nous voudrions signaler que dans des expériences encore inédites, nous avons pu constater que l'action de nombreux dérivés sur les plaquettes est totalement différente si on l'étudie en plasma ou en présence de globules rouges. Nous faisons ici allusion aux produits classés



comme stabilisateurs des membranes. Il est probable qu'ils se répartissent au niveau des membranes érythrocytaires aussi bien que plaquettaires. Le tri des agents par des méthodes utilisant comme réactif le plasma riche en plaquettes doit donc être complété par d'autres techniques dans lesquelles sont présentes les hématies.

Un autre fait expérimental mérite considération. On sait qu'au cours de l'agrégation plaquettaire le facteur 3 devient disponible. Pour beaucoup d'agents antiagrégants et plus précisément pour les dérivés tricycliques antidépresseurs comme l'amitriptyline, l'imipramine et des produits chimiquement proches, nous avons observé qu'aux concentrations inhibant la rétraction du caillot, et très éloignées de celles obtenues aux doses thérapeutiques, ils raccourcissent le temps de stypven du plasma riche en plaquettes, rendant accessible le facteur 3, soit par destruction des éléments, soit par modification de la structure membranaire [34]. La signification de ce phénomène pour la clinique reste à discuter. Il paraît logique a priori de considérer cette propriété comme un élément défavorable.

Le choix de l'agent agrégant à utiliser pour sélectionner des substances intéressantes reste à définir. Pour faire ce choix, il faudrait connaître avec précision les agents responsables de la formation des agrégats plaquettaires *in vivo*. Si le collagène peut jouer un rôle dans l'hémostase et en présence de délabrement vasculaire important, on a montré que l'intima des vaisseaux de gros calibre diffère du collagène par sa composition chimique aussi bien que par son aspect ultramicroscopique.

La question la plus difficile à résoudre est, pensons-nous, celle du modèle animal ayant le plus de chance de pouvoir être extrapolé à l'homme. L'insertion dans le système vasculaire de l'animal de prothèses permet sans doute de sélectionner des produits ayant une chance d'agir chez l'homme dans des conditions similaires. L'étude des vaisseaux complètement dénudés de leur endothélium nous fournit des informations fondamentales. Il reste à savoir dans quelle mesure en pathologie humaine on rencontre des situations comparables.

Certaines limitations paraissent aussi évidentes. Au départ des accidents thrombotiques artériels, nous trouvons une altération de la paroi vasculaire avec réduction de calibre. Une chute brutale de la pression artérielle entraînera nécessairement une anoxémie dans le territoire irrigué et un accident clinique. Il est clair que les antiagrégants ne pourront agir dans pareille situation. Si au niveau d'une plaque d'athéromasie il se produit une hémorragie, nous ne voyons pas davantage comme pourrait agir un agent antiagrégant. Si, par contre, la mise au contact du sang et d'une surface thrombogène donne naissance à la formation d'agrégats plaquettaires qui d'une part s'embolisent dans les territoires irrigués et d'autre part conduisent à une obstruction vasculaire totale, il est clair que tout produit diminuant la réaction des plaquettes à cette agression aura probablement un effet bénéfique. Enfin, dans les cas où la formation d'agrégats plaquettaires est le phénomène majeur comme par exemple dans le purpura thrombotique thrombopénique,

le traitement antiagrégant bien qu'uniquement symptomatique nous paraît avoir des chances d'aider le patient à surmonter une période critique en attendant que soit corrigé le trouble fondamental.

L'emploi des agents antiagrégants en clinique restera donc un traitement symptomatique, dont les bénéfices seront fonction de la part exacte que prend l'agrégation plaquettaire dans le déterminisme des divers accidents. L'importance de la maladie thromboembolique comme facteur de morbidité est tel qu'aucun effort ne peut être négligé pour essayer d'apporter une aide supplémentaire à nos possibilités actuelles.

Confrontés aux résultats des études cliniques et expérimentales, nous croyons pouvoir conclure par quelques propositions.

Dans l'état actuel de nos connaissances, la formation de thrombine joue un rôle capital dans la genèse des thrombophlébites. Les anticoagulants ont apporté une solution. La formation d'une trace de thrombine entraîne un enchaînement d'événements dans lequel sont impliquées les plaquettes. Pour que dans cette indication précise un agent antiagrégant puisse avoir une action bénéfique, il faut qu'il antagonise l'action de la thrombine sur les plaquettes. Nous pensons que l'aspirine ne remplit pas cette condition. L'hydroxychloroquine la remplit, et son activité clinique doit être confirmée.

Dans le cas des prothèses valvulaires, les embolies plaquettaires périphériques sont responsables d'une partie importante des complications cliniques. En association avec les anticoagulants indirects, les antiagrégants actuellement utilisés ont obtenu des succès et plus particulièrement le dipyridamole ou l'association de dipyridamole et d'aspirine.

Dans certaines observations où les embolies d'agrégats plaquettaires jouent un rôle capital, l'aspirine et le dipyridamole ou leur association ont donné des résultats encourageants.

La prévention des infarctus cérébraux ou cardiaques survenant suite à des lésions vasculaires localisées ne pourra être réalisée que partiellement par les agents antiagrégants. Ceux-ci n'en restent pas moins notre seule chance d'obtenir des résultats supérieurs à ceux apportés par les anticoagulants.

L'utilisation en clinique des agents antiagrégants actuellement disponibles doit être réservée aux cas dans lesquels la thérapeutique classique est insuffisante, et nous ne disposons pas encore à l'heure actuelle de substance antiagrégante suffisamment active.

### Résumé

Une analyse des résultats publiés à ce jour sur l'emploi des agents antiagrégants en clinique est présentée.

En ce qui concerne les *thrombophlébites*, il paraît bien établi que la thrombine joue un rôle fondamental dans la genèse de cette complication. L'acide acétylsalicylique sans action sur l'action agrégante de la thrombine ne semble avoir aucune activité préventive dans cette indication. L'action du

dipyridamole est contestable. L'activité de l'hydroxychloroquine établie dans une seule étude mérite d'être confirmée.

Dans les *affections thromboemboliques du système artériel*, quelques observations ont montré que l'acide acétylsalicylique et le dipyridamole ou leur association pouvaient avoir une activité. Il n'existe cependant aucune étude systématique dans les indications précises comme la prévention des récidives d'infarctus du myocarde.

Les limites théoriques de la thérapeutique antiagrégante sont discutées et l'auteur pense que le résultat de l'emploi de substances plus actives que celles utilisées à ce jour permettra seul de porter un jugement sur la valeur de cette approche thérapeutique nouvelle.

### Zusammenfassung

Der Autor bringt eine Übersicht über die bis jetzt publizierten Resultate der klinischen Anwendung von Präparaten, die die Plättchenaggregation hemmen.

Was die Pathogenese von *postoperativen Thrombophlebitiden* betrifft, ist es erwiesen, dass Thrombin eine sehr wichtige Rolle spielt. Die Azetylsalizylsäure, die keine hemmende Wirkung auf die durch Thrombin induzierte Blutplättchenaggregation besitzt, scheint keine prophylaktische Aktivität in dieser Indikation zu haben. Die veröffentlichten Resultate über die Wirkung von Dipyridamol sind widersprechend. Die Wirkung von Hydroxychloroquin wurde nur in einer Publikation erwähnt und sollte daher noch bestätigt werden.

Bei *arteriellen thromboembolischen Krankheiten* wurden mit Azetylsalizylsäure, Dipyridamol oder bei gemeinsamer Verabreichung beider Substanzen einige positive Resultate erzielt. Zur Zeit haben wir keine Resultate von systematischen Studien bei der Prophylaxe von Herzinfarktrezidiven.

Über die theoretischen Möglichkeiten der Wirkung von Antiaggregantien wird diskutiert. Um zu einer definitiven Beurteilung zu kommen, sollten Derivate geprüft werden, die eine bessere Wirkung haben.

### Riassunto

Viene presentata un'analisi dei risultati finora pubblicati sull'uso clinico degli agenti antiaggreganti.

Appare abbastanza sicuro che la trombina abbia un ruolo fondamentale nella genesi delle *tromboflebiti*. L'acido acetilsalicilico, senza effetti sull'azione aggregante della trombina, non sembra possedere poteri preventivi su questa complicazione. L'azione del dipiridamolo è discutibile, mentre quella dell'idrossiclorochina, messa in evidenza in un solo studio, dovrebbe venir ulteriormente confermata.

Alcune osservazioni hanno mostrato che l'acido acetilsalicilico ed il dipiridamolo, oppure la loro associazione, potrebbero avere un'influenza sulle

*affezioni tromboemboliche del sistema arterioso.* Non esiste tuttavia uno studio sistematico per quel che riguarda delle indicazioni precise, quale ad esempio la prevenzione di recidive in casi d'infarto del miocardio.

Vengono discussi i limiti teorici della terapia antiaggregante e l'autore pensa che solo i risultati ottenuti dall'uso di sostanze più attive di quelle finora utilizzate permetterà di formulare un giudizio sul valore di questo nuovo mezzo terapeutico.

### Summary

In the present paper we analyse the results published up to now on the clinical use of the antiaggregating agents.

As far as *thrombophlebitis* is concerned, it has been proved that thrombin plays an important role in the genesis of this complication. The acetylsalicylic acid which has no activity on the aggregating action of the thrombin, does not seem to have any prophylactic role in this indication. The results obtained with dipyridamole are controversial. The activity of the hydroxychloroquine has only been established in one study. This should be confirmed again.

In *thromboembolic diseases of the arterial system*, some observations showed that acetylsalicylic acid and dipyridamole or a combination of both could have an activity. No systematic study in precise indication, as for instance recurrence of myocardial infarction, has been reported.

The theoretical limits of the antiaggregating therapeutic are discussed and the author thinks that the results of a study using more active drugs than the ones used until now are needed in order to make any definite statement.

1. BOUNAMEAUX Y.: Antihistaminiques de synthèse et rétraction du caillot. Arch. int. Pharmacodyn. 116, 252 (1958).
2. BEAUMONT J. L., CHEN J. et BERNARD J.: Action hémorragipare de l'acide acétylsalicylique au cours des maladies du sang. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 71, 1687 (1955).
3. BEAUMONT J. L., WILLIE A. et LENÈGRE J.: Influence de l'acide acétylsalicylique sur l'hémostase. Bull. Soc. Hôp. Paris 71, 1077 (1955).
4. QUICK A. J.: Salicylates and bleeding. The Aspirin tolerance test. Amer. J. med. Sci. 252, 265 (1966).
5. BORN G. V. R., HONOUR A. J. et MITCHELL J. R. A.: Inhibition by adenosine and by 2-chloroadenosine of the formation and embolization of platelet thrombi. Nature (Lond.) 202, 761 (1964).
6. BUNAG R. D., DOUGLAS C. R., IMAI S. et BORNE R. M.: Influence of a pyrimido-pyrimidine derivative on determination of adenosine by blood. Circul. Res. 15, 83 (1964).
7. EMMONS P. R., HARRISON M. J. G., HONOUR A. J. et MITCHELL J. R. A.: Effect of dipyridamole on human platelet behaviour. Lancet 1965/II, 603.
8. EMMONS P. R., HARRISON M. J. G., HONOUR A. J. et MITCHELL J. R. A.: Effect of a pyrimidopyrimidine derivative on thrombus formation in the rabbit. Nature (Lond.) 208, 255 (1965).
9. DIDISHEIM P.: Inhibition by dipyridamole of arterial thrombosis in rats. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 20, 257 (1968).

10. CARTER A. E., EBAN R. et PERRETT R. D.: Prevention of postoperative deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Brit. med. J.* 1971/I, 312.
11. O'BRIEN J. R.: Effect of anti-inflammatory agents on inflammatory agents on platelets. *Lancet* 1968/I, 894.
12. BAUMGARTNER H. R.: The role of blood flow in platelet adhesion fibrin deposition and formation of mural thrombi. *Microvasc. Res.* 5, 167 (1973).
13. SEVIT S.: Venous thrombosis in injured patients (with some observations on pathogenesis). *Thrombosis*, p. 29. National Academy of Sciences, Washington 1969.
14. PATERSON J. C.: The pathology of venous thrombi. *Thrombosis*, p. 321. National Academy of Sciences, Washington 1969.
15. ROBERT W. C. et BUJA M. L.: The frequency and significance of coronary arterial thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction. *Amer. J. Med.* 52, 425 (1972).
16. HAMPTON J. R. et GORLIN R.: Drugs for the prevention of myocardial infarction. *Amer. J. med. Sci.* 258, 1 (1969).
17. SALZMAN E. W., HARRIS W. H. et DESANCTIS R. W.: Anticoagulation for prevention of thromboembolism following fractures of the hip. *New Engl. J. Med.* 275, 122 (1966).
18. SALZMAN E. W., HARRIS W. H. et DESANCTIS R. W.: Reduction in venous thromboembolism by agents affecting platelet function. *New Engl. J. Med.* 284, 1287 (1971).
19. Editorial: Effect of aspirin on postoperative venous thrombosis. *Lancet* 1972/II, 441.
20. BROWSE N. L. et HALL J. H.: Effect of dipyridamole on the incidence of clinically detectable deepvein thrombosis. *Lancet* 1969/II, 718.
21. GENT A. E., BROOK C. G. D., FOLEY T. H. et MILLER T. N.: Dipyridamole: a controlled trial of its effect in acute myocardial infarction. *Brit. med. J.* 1968/IV, 366.
22. O'BRIEN J. R.: Discussion. *Acta med. scand. Suppl.* 525, 223 (1970).
23. FIELDS W. et HASS W.: Aspirin, Platelets and Stroke, Background for a clinical trial. Edt. Warren H. Green Inc., St-Louis Mo. (1972).
24. FIELDS W.: Introduction to FIELDS et HASS [23], p. 3-6.
25. HARRISON M. J. G., MEADOWS J. C. et MARSHALL J.: Effect of aspirin in amaurosis fugax. *Lancet* 1971/II, 743.
26. HEIKINHEIMO R. et JARVINEN K.: Acetylsalicylic acid and arteriosclerotic thromboembolic diseases in the aged. *J. Amer. Geriat. Soc.* 19, 403 (1971).
27. VREEKEN J. et VAN AKEN W. G.: Spontaneous aggregation of blood platelets as a cause of idiopathic thrombosis and recurrent painful toes and fingers. *Lancet* 1971/II, 1394.
28. GIROMINI M., BOUVIER C. A. et DAMI R. et coll.: Effect of dipyridamole and aspirin in thrombotic microangiopathy. *Brit. med. J.* 1972/I, 545.
29. JOBIN F. et DELAGE J. M.: Aspirin and prednisone in microangiopathic haemolytic anaemia. *Lancet* 1970/I, 208.
30. KINCAID-SMITH P.: Modification of the vascular lesions of rejection in cadaveric renal allografts by dipyridamole and anticoagulants. *Lancet* 1969/II, 920.
31. DEMPSTER W. J.: Dipyridamole and rejection reactions. *Lancet* 1969/II, 1140.
32. SULLIVAN J. M., HARKEN D. E. et GORLIN R.: Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. *New Engl. J. Med.* 284, 1391 (1971).
33. HARKER L. A. et SLICHTER S. J.: Studies of platelet and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves. *New Engl. J. Med.* 283, 1302 (1970).
34. BOUNAMEAUX Y.: A multitest study of antiaggregating agents. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) Suppl.* 45, 89 (1971).

Adresse de l'auteur: Prof. Dr. Y. Bounameaux, Département de Recherche clinique, F. Hoffmann-La Roche & Cie. SA, CH-4002 Bâle.