

COMMUNICATION

Agents antiplaquettaires et athérombose

MOTS-CLÉS : PLAQUETTES. ATHÉROSCLÉROSE. THROMBOSE. ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Antiplatelet agents

KEY-WORDS (Index medicus): BLOOD PLATELETS. ATHEROSCLEROSIS. THROMBOSIS. ASPIRIN

Gabriel STEG *

L'auteur déclare :

- recevoir des bourses de recherches de Servier, Sanofi, the NYU School of Medicine ;
- avoir été orateur ou consultant pour : Amarin, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi-Sankyo-Lilly, Glaxo Smith Kline, Medtronic, Merck-Sharpe Dohme, Novartis, Otsuka, Pfizer, Sanofi, Servier, The Medicines Company, Vivus ;
- être actionnaire de : Atérovax.

RÉSUMÉ

L'athérombose demeure un problème majeur de santé publique. La maladie est souvent asymptomatique et peut toucher plusieurs lits artériels simultanément. Lorsqu'elle se complique de thrombose, elle est source de syndromes coronaires aigus, d'accidents vasculaires cérébraux, transitoires ou pas, et d'ischémie critique des membres inférieurs. Les plaquettes jouent un rôle majeur dans le développement de l'athérosclérose et surtout dans le déclenchement des événements cliniques. De nombreux essais ont examiné le rôle des agents antiplaquettaires en prévention primaire et secondaire et de multiples agents sont en développement. En prévention secondaire, il y a des preuves solides du bénéfice d'une monothérapie, et, dans certains cas, une bithérapie dans la prévention des récurrences d'évènement cardiaque. La bithérapie antiplaquettaire a émergé comme le traitement optimal des syndromes coronaires aigus, avec le plus souvent une combinaison d'aspirine et d'un agent anti ADP tel que le clopidogrel, ou, plus récemment un des nouveaux inhibiteurs des

* INSERM U-698, Université Paris-Diderot, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Cardiologie, Hôpital Bichat Claude Bernard, 46 rue Henri Huchard — 75018 Paris ;
e-mail : gabriel.steg@bch.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Gabriel STEG, même adresse
Article reçu le 17 février 2013, accepté le 18 février 2013

récepteurs à l'ADP, le ticagrelor ou le prasugrel. À l'inverse, dans la maladie coronaire stable, il n'y a pas, pour l'instant, de bénéfice établi à une bithérapie. En prévention primaire, les preuves en faveur d'une utilisation de routine de l'aspirine (ou de tout autre agent antiplaquettaire) sont encore mitigées et suggèrent que l'aspirine ne devrait être utilisée que sur une base individuelle chez les patients à risque suffisamment élevé pour que le risque de thrombose excède le risque de complication hémorragique.

SUMMARY

Atherothrombosis is a major global public health problem. Chronic atherosclerotic disease is often clinically silent and coexists across multiple vascular beds but, when complicated by thrombosis, it can result in an acute coronary syndrome, stroke, transient ischemic attack, and critical limb ischemia. Platelets play a role in the development of chronic atherosclerotic disease and are a key mediator of clinical events in atherothrombosis. Numerous clinical trials have tested antiplatelet agents for primary and secondary prevention, and several new antiplatelet drugs are under development. There is evidence of clear benefit of single and, in some cases, dual antiplatelet therapy in the prevention of recurrent cardiovascular and cerebrovascular complications. Dual antiplatelet therapy has emerged as the standard of care for acute coronary syndromes, with aspirin typically being used in combination with clopidogrel or one of the newer more potent ADP receptor antagonists (ticagrelor or prasugrel). Conversely, in chronic stable coronary disease, no benefit of dual antiplatelet therapy has yet been convincingly demonstrated. Evidence supporting routine use of aspirin or any other antiplatelet agent for primary prevention is mixed, and this strategy should only be considered for individual high-risk patients in whom the thrombotic risk outweighs the risk of major bleeding complications.

INTRODUCTION

L'athérombose est un problème majeur de santé publique, puisqu'elle est le mécanisme sous-jacent aux deux premières causes de mortalité dans le monde, l'infarctus du myocarde et certains accidents vasculaires cérébraux [1]. Le terme d'athérombose se réfère au fait que l'athérosclérose, maladie chronique, progressive et silencieuse, ne devient le plus souvent symptomatique que lorsqu'elle est compliquée de thrombose, laquelle est elle même la conséquence d'une rupture ou d'une érosion superficielle des plaques d'athérome. Suivant le lit artériel considéré, les manifestations cliniques seront celles d'un syndrome coronaire aigu (SCA), d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'un accident ischémique transitoire (AIT) ou encore une ischémie critique des membres inférieurs. Les atteintes cliniques atteignent d'ailleurs souvent plusieurs lits artériels simultanément [2-6].

RÔLE DES PLAQUETTES DANS L'ATHÉROTHROMBOSE

En dehors de leur rôle clé dans l'hémostase primaire, les plaquettes jouent aussi un rôle à plusieurs étapes de l'athérombose :

- tout d’abord, l’activation plaquettaire et la formation d’une thrombose limitant le flux sanguin dans des conditions de forces de cisaillement élevées telles qu’on les trouve dans les artères, sont les processus clés de la transformation d’une maladie stable et silencieuse en manifestation cliniques bruyantes menaçant le pronostic vital : SCA, AVC, ischémie critique des membres inférieurs.

Ces évènements ne surviennent pas de façon aléatoire mais sont généralement la conséquence de processus inflammatoires locaux ou systémiques. La formation de thrombi localisés intra artériels aux sites de lésion des plaques survient peut être plus souvent qu’on ne le pensait traditionnellement, car elle peut se résoudre d’elle même. Elle peut aussi progresser jusqu’à une thrombose occlusive avec le risque d’évènement mortel. Le rôle des plaquettes dans ces processus est démontré par le fait que les médicaments antiplaquettaires sont particulièrement efficaces pour les prévenir.

- les plaquettes contribuent également au développement de lésions athéroscléreuses chroniques d’une part en adhérant aux parois artérielles aux sites d’activation endothéliale, libérant des ligands d’adhésion qui peuvent recruter des monocytes/acrophages et déclencher la formation d’agrégats plaquettes/monocytes, et d’autre part en libérant des médiateurs inflammatoires et mitogènes dans le micro environnement local (pour une revue complète voir [7]).

LES DIFFÉRENTS AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES DISPONIBLES EN CLINIQUE

L’aspirine et les autres antagonistes du thromboxane

L’aspirine inhibe irréversiblement la cyclo-oxygénase plaquettaire (COX)-1, enzyme responsable de la formation de prostaglandine PGH₂, précurseur du thromboxane A₂. Cet effet est obtenu même avec de faibles doses d’aspirine (dès 30 mg/j si les doses sont répétées [8]). Il y a cependant, d’autres voies pour la génération de thromboxane qui sont insensibles à l’effet de l’aspirine, ce qui a poussé à développer des antagonistes du récepteur au thromboxane tels que le sulotroban, l’ifetroban ou le terutroban. Malheureusement, à ce jour, ces composés n’ont pas montré de bénéfice lors des essais cliniques et leur développement est interrompu.

Les inhibiteurs des phosphodiésterases

Une combinaison de dipyridamole et d’aspirine a été développée dans le but de combiner l’inhibition de COX-1 par l’aspirine avec les propriétés vasodilatatrices et antipaquettaires du dipyridamole. Cette combinaison requiert une administration biquotidienne. Elle a été comparée à une monothérapie antiplaquettaire notamment dans la prévention secondaire des AVC, mais sans démontrer de supériorité claire.

Les thiénoxyridines and autres bloqueurs du récepteur P2Y12

Les thiénoxyridines, telles que la ticlopidine, le clopidogrel and le prasugrel affectent l'activation et l'aggrégation plaquettaire en inhibant de façon irréversible le récepteur plaquettaire P2Y12. Ces agents sont des prodrogues, qui nécessitent un métabolisme impliquant les isozymes du cytochrome P450 hépatique. À cause de cette activation métabolique, qui varie d'un sujet à l'autre [9] et est, en partie, génétiquement déterminée [10, 11], la réponse à la ticlopidine ou au clopidogrel est extrêmement variable et peut être basse. La persistance d'une réactivité plaquettaire élevée sous traitement a été démontrée être corrélée à une moindre efficacité clinique. Le prasugrel a une conversion métabolique plus efficace que le clopidogrel, ce qui explique une inhibition bien plus profonde et bien plus rapide, alors même que les métabolites actifs sont équipotents sur les plaquettes *in vitro* [12]. Des antagonistes réversibles rapides de P2Y12 ont été élaborés : le ticagrelor (oral) l'elinogrel (oral et injectable) et le cangrelor (injectable exclusivement). Ces agents ne requièrent pas d'activation métabolique par le foie et l'intestin et sont donc capables d'entraîner une inhibition plaquettaire rapide de 1 à 3 heures après l'administration du ticagrelor, et presque immédiatement pour le cangrelor. À cause de la nature réversible du blocage du récepteur, ces agents doivent être administrés de façon répétée (biquotidienne pour le ticagrelor) ou en perfusion continue (pour le cangrelor).

Les antagonistes du récepteur à la thrombine

Les plaquettes sont porteuses de récepteurs à la thrombine, appelés PAR pour *protease-activated receptors*, dont le plus important chez l'homme est le récepteur PAR-1, qui a une haute affinité pour la thrombine [13]. Il y a deux antagonistes oraux du récepteur PAR-1 actuellement en développement clinique : le vorapaxar (SCH530348, Merck) et l'atopaxar (E5555, Eisai).

Les bloqueurs de la glycoprotéine IIb/IIIa

L'activation du récepteur GpIIb/IIIa est la voie finale commune de l'aggrégation plaquettaire et est inhibée par des médicaments injectables par voie intraveineuse : l'abciximab (qui est un anticorps monoclonal humanisé), l'éptifibatide et le tirofiban (qui sont des petites molécules de synthèse). Ces agents intraveineux permettent une inhibition puissante et rapide de l'aggrégation plaquettaire, réversible en quelques heures. Ils sont disponibles en clinique depuis plus de vingt ans et ont été particulièrement bien étudiés dans le traitement des syndrômes coronaires aigus et en cardiologie interventionnelle, comme traitement adjuvant à l'angioplastie coronaire avec mise en place d'endoprothèses coronaires. Leur efficacité a conduit à tenter de développer de nombreux inhibiteurs oraux. Pourtant, le développement clinique de ceux-ci a constitué un échec retentissant par manque d'efficacité, peut être parce que ces antagonistes étaient également, involontairement, des agonistes partiels [14].

UTILISATION CLINIQUE DES ANTIPLAQUETTAIRES DANS L'ATHÉROTHROMBOSE

En prévention secondaire

En prévention secondaire, les antiplaquettaires ont été utilisés en mono, en bi, voire même en tri-thérapie.

Utilisation en monothérapie

L'essentiel de l'expérience acquise avec les antiplaquettaires en monothérapie en prévention secondaire de l'athérombose coronaire est résumé dans les méta-analyses de l'*Antithrombotic Trialist Collaboration* qui montrent de façon concordante une réduction substantielle du risque de récurrence d'événement cardiaque chez les patients traités par aspirine dans toutes les formes de maladies coronaires et, en particulier, après infarctus du myocarde [15, 16]. La réduction relative des événements obtenue varie entre 20 et 25 %. A côté de la monothérapie par aspirine qui bloque la formation de thromboxane A₂ et la voie d'activation des plaquettes par la cyclo-oxygénase, il est possible d'inhiber le récepteur plaquettaire à l'ADP P2Y₁₂ par le clopidogrel. Ce médicament a été comparé à l'aspirine en prévention secondaire dans la grande étude CAPRIE, portant sur la prévention secondaire chez les patients athérombotiques (coronariens ou artéritiques, ou patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral) [17]. Dans cet essai, le clopidogrel a été associé à une réduction marginale (9 %) mais statistiquement significative du risque d'événement cardiovasculaire. Néanmoins, en raison du coût, et du bénéfice modeste, le clopidogrel est relativement peu utilisé en monothérapie en prévention secondaire, sauf chez les patients ayant une intolérance avérée à l'aspirine, et encore chez ces patients, peut-on discuter légitimement, lorsque l'intolérance est d'origine digestive, l'association d'un inhibiteur de la pompe à protons à l'aspirine.

Utilisation en bi-thérapie

Alors que le clopidogrel n'a pas montré d'intérêt majeur comparé à l'aspirine, son association à l'aspirine sous forme d'une bi-thérapie antiplaquettaire s'est par contre avérée très utile en pathologie artérielle coronaire et, en particulier chez les patients ayant des endoprothèses coronaires. En effet, alors que l'avènement des premières endoprothèses coronaires date du début des années 1990, la survenue fréquente de thromboses subaiguës d'endoprothèses, essentiellement liées à la formation explosive de thrombi plaquettaires dans les heures et les jours suivant la mise en place, constituait une limite majeure de la technique. L'utilisation d'aspirine, d'héparine et d'antivitamines K ne permettait pas de réduire substantiellement ce risque, mais s'accompagnait par contre d'un véritable risque hémorragique. Au début des années 1990,, à la suite d'observations françaises du groupe de Paul Barragan, deux grands essais cliniques randomisés, l'un européen et l'autre américain, ont

montré de façon convaincante que l'association d'aspirine et de ticlopidine (un inhibiteur de la voie de l'ADP) était remarquablement efficace pour prévenir le risque de thrombose subaigüe d'endoprothèse coronaire [18, 19]. Secondairement, en raison des risques hématologiques de la ticlopidine, celle-ci a été remplacée par le clopidogrel avec des résultats similaires. L'effet spectaculaire obtenu sur la thrombose artérielle plaquettaire à l'origine des thromboses de stent, a conduit à tester une bithérapie antiplaquettaire combinant aspirine et clopidogrel dans l'ensemble des syndromes coronariens aigus et l'efficacité de cette combinaison a été démontrée d'abord dans le grand essai CURE, portant sur les patients ayant un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST, montrant une réduction substantielle du risque de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral par l'adjonction à l'aspirine de clopidogrel et un bénéfice qui semble se maintenir 8 à 12 mois après l'événement aigu [20]. La poursuite du traitement au-delà d'un an ne semble associée à un bénéfice clair. Elle a été testée dans le cadre de l'essai CHARISMA [21], où des patients athérotrombotiques stables ont reçu clopidogrel ou placebo en plus d'une monothérapie par aspirine. Dans cet essai, il n'y avait pas de réduction significative du critère primaire de jugement triple mais une augmentation du risque hémorragique. Pour cette raison, il n'est pas conseillé d'utiliser en routine une bithérapie antiplaquettaire prolongée au-delà d'un an chez les patients coronariens stables, artéritiques stables ou ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral. Les résultats de l'essai CURE sur les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du ST ont été confirmés chez les patients ayant un infarctus du myocarde avec sus-décalage de ST dans le cadre de deux essais cliniques, l'essai CLARITY [22] et un grand essai de mortalité chinois, l'essai COMMIT-CCS [23].

Les limites du Clopidogrel

Malgré le progrès réel qu'a représenté l'arrivée du clopidogrel comme traitement associé à l'aspirine en prévention secondaire de la maladie coronaire, le clopidogrel est un médicament imparfait. C'est un inhibiteur relativement modeste de l'agrégation plaquettaire, dont l'effet est variable d'un sujet à l'autre et surtout dont l'effet est retardé. Cet effet retardé s'explique par le fait que le clopidogrel est une pro-drogue qui doit être absorbée, puis métabolisée par l'intestin et le foie avec transformation de 85 % du produit en métabolite inactif et transformation par le foie par la voie du cytochrome P450 en métabolite actif. Ce métabolisme hépatique passe notamment par la voie du CYP2C19 pour lequel il existe un polymorphisme génétique avec des variants alléliques de perte de fonction qui sont associés à une réduction de la réponse pharmacocinétique et de la réponse pharmacodynamique. Il a été montré de façon convaincante que le fait d'être porteur d'un allèle de perte de fonction est également associé à une moindre protection contre les événements thrombotiques [24, 25, 26]. Il a été proposé, pour accélérer le métabolisme et la réponse clinique, augmenter l'importance de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et réduire la variabilité inter-individuelle, de donner des doses plus fortes de clopidogrel et, en particulier une dose de charge double de 600 mg et une dose d'entretien de 150 mg, comparées à la dose

habituelle de charge de 300 mg et d'entretien de 75 mg. Ceci a été testé au sein du grand essai CURRENT [27] sans démontrer de réduction claire des événements cliniques, sauf peut être dans le sous groupe pré-spécifié des patients traités par angioplastie coronaire avec stent [28]. Pour cette raison, il y a un intérêt à rechercher des inhibiteurs du récepteur P2Y12 plaquettaire plus puissants et plus rapidement actifs que le clopidogrel. Le premier de ces inhibiteurs est le prasugrel qui est un médicament de structure chimique très proche à celle du clopidogrel dont le métabolite actif est, *ex vivo*, équipotent au métabolite actif du clopidogrel en termes d'inhibition de l'agrégation plaquettaire, mais dont le métabolisme est beaucoup plus rapide et efficace que celui du clopidogrel. Pour cette raison, le prasugrel permet d'obtenir un effet plus rapide, plus constant et plus puissant que le clopidogrel sur l'agrégation plaquettaire. Les deux médicaments ont été comparés associés à l'aspirine chez les patients ayant un syndrome coronarien aigu traités par angioplastie coronaire au sein de l'essai TRITON-TIMI 38 [29], avec une réduction d'environ 20 % des événements cardiaques graves liés à la thrombose, et au prix d'une augmentation d'environ un tiers des hémorragies les plus graves, heureusement rares. L'essentiel du bénéfice est obtenu dans les premières heures et les premiers jours après le début du traitement. Une deuxième alternative au clopidogrel est le ticagrelor, dont la structure chimique est très différente du clopidogrel et du prasugrel, qui n'est ni une thienopyridine, ni une pro-drogue, mais un inhibiteur direct réversible du récepteur P2Y12 plaquettaire et dont l'effet est beaucoup plus rapide. Lui aussi a été comparé au clopidogrel dans une population plus large de syndromes coronariens aigus au sein de l'essai pivot PLATO [30]. Cet essai a montré une réduction de 16 % du critère primaire de jugement composite décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, avec un bénéfice qui semble s'accroître au cours du temps. Il est notable que, à la réduction du critère primaire de jugement, est associée également une réduction significative d'environ 20 % de la mortalité cardiovasculaire par le ticagrelor comparé au clopidogrel. En termes de risque hémorragique, l'effet du ticagrelor semble assez similaire à celui du prasugrel avec un excès de risque hémorragique comparable chez les patients traités par angioplastie coronaire ou traités médicalement, et une tendance à la réduction des hémorragies chez les patients traités par chirurgie de pontage aorto-coronaire, probablement en raison du caractère plus rapidement réversible du médicament.

La tri-thérapie antiplaquettaire

Compte tenu des succès cliniques de la double inhibition de l'agrégation plaquettaire inhibant la voie de la cyclo-oxygénase et la voie de l'ADP, il a été proposé d'y combiner l'inhibition d'une troisième voie de l'agrégation plaquettaire, la voie de la thrombine. En effet, la thrombine, au-delà de son effet sur la fibrino-formation, peut également activer puissamment les plaquettes via les récepteurs plaquettaires à la thrombine PAR-1 et PAR-4. Il existe des inhibiteurs de ces récepteurs, notamment le vorapaxar et l'atopaxar. Le vorapaxar a été testé en combinaison à l'aspirine et au clopidogrel dans deux grands essais cliniques pivots, l'essai TRACER [31] portant sur plus de 13 000 patients ayant un syndrome coronarien aigu, où le médicament

n'a pas montré de réduction des événements cliniques cardiovasculaires, mais a par contre montré une augmentation du risque hémorragique, et un essai encore plus important, l'essai TRA-2P [32], de prévention secondaire chez les patients athéromotiques, portant sur plus de 25 000 patients. Cet essai a montré que l'utilisation du vorapaxar entraînait une réduction de 13 % du risque d'événement clinique mais au prix d'une augmentation du risque hémorragique et, en particulier, au prix d'une augmentation importante du risque hémorragique chez les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral. L'avenir d'une telle trithérapie reste incertain compte tenu de ces résultats modestes, du sur-risque hémorragique, et de la complexité accrue du traitement. Il est possible que l'inhibition du récepteur à la thrombine ait un intérêt dans d'autres indications, plus que comme le troisième composant d'une tri-thérapie antiplaquettaire.

L'inhibition de la voie finale commune de l'agrégation plaquettaire : les anti GpIIb/IIIa

Une alternative à l'inhibition de multiples voies stimulant l'agrégation plaquettaire ou l'amplification de la réponse plaquettaire, pourrait être l'inhibition de la voie finale commune de l'agrégation plaquettaire, c'est-à-dire la voie de la GPIIb/IIIa. Il existe depuis plus de 20 ans des médicaments injectables inhibant cette glycoprotéine membranaire, qui est le récepteur au fibrinogène et qui est la voie finale commune de l'agrégation plaquettaire indispensable à l'agrégation. Ces médicaments obtiennent un effet d'inhibition extrêmement puissant, rapide et relativement réversible dans les heures qui suivent l'arrêt de la perfusion. Ils ont été largement utilisés dans les années 1990 comme traitement adjuvant de l'angioplastie coronaire, associés à l'aspirine et ont montré un bénéfice clinique net, mais au prix d'un risque hémorragique réel, d'un coût non négligeable et de l'inconvénient d'une thérapeutique injectable qui ne peut être poursuivie de façon prolongée. Il a été mis au point des inhibiteurs oraux de cette GPIIb/IIIa qui ont été testés dans de nombreux essais cliniques en prévention secondaire au début des années 2000. Ces essais se sont avérés extrêmement décevants. Ils ont en effet montré de façon convaincante une augmentation du risque hémorragique, mais pas de réduction du risque d'événement ischémique ou thrombotique, et même, une augmentation de ce risque dans certains cas [33]. Cet échec des inhibiteurs oraux de la GPIIb/IIIa est probablement à relier au fait que, contrairement à ce qui est obtenu avec les inhibiteurs injectables qui obtiennent une inhibition très rapide, presque complète et soutenue de l'agrégation plaquettaire, l'effet obtenu par les inhibiteurs oraux fluctue au cours du nyctémère avec des périodes de moindre inhibition de l'agrégation plaquettaire et possiblement, des effets agonistes partiels liés à l'activation du récepteur inoccupé par l'inhibiteur. En tout état de cause, cette voie des inhibiteurs oraux de la GPIIb/IIIa est désormais abandonnée.

UTILISATION EN PRÉVENTION PRIMAIRE

En prévention primaire des accidents cardiovasculaires, les antiplaquettaires, et essentiellement l'aspirine, ont été testés dans de nombreux essais cliniques qui sont au mieux résumés dans la méta analyse de l'Antithrombotic Trialist Collaboration qui porte sur plus de 600.000 sujets année [16]. Elle montre une réduction claire du risque d'événement coronarien, peu ou pas d'effet sur le risque d'accident vasculaire cérébral, et pas d'effet net sur la mortalité. En revanche, il y a une augmentation du risque hémorragique qui est constante, avec une augmentation d'un tiers du risque d'hémorragie intracrânienne et une augmentation de plus de 50 % du risque d'hémorragie extracrânienne. Le risque hémorragique est toujours présent quel que soit le risque cardiovasculaire, alors que le bénéfice cardiovasculaire dépend beaucoup du risque cardiovasculaire a priori [34]. Pour cette raison, le rapport bénéfice/risque de l'aspirine est globalement plutôt favorable dans les populations à haut risque ou très haut risque cardiovasculaire. Il est par contre probablement défavorable avec un risque hémorragique inacceptable chez les patients à faible risque cardiovasculaire. Il faut également signaler que les essais de prévention cardiovasculaire par l'aspirine chez les patients artéritiques se sont avérés décevants [36-38].

Il est une population où l'utilisation des antiagrégants plaquettaires en prévention primaire semblerait particulièrement logique compte tenu de son très haut risque cardiovasculaire : les sujets diabétiques. Pourtant, la méta-analyse des essais ayant testé un traitement antiplaquettaire en prévention primaire chez les patients diabétiques, ne montre pas de réduction significative du risque cardiovasculaire [15, 39]. Pour cette raison, deux grands essais (ASCEND et ACCEPT-D) [40, 41] sont en cours pour tester l'intérêt de l'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques comparé au placebo. Il n'est pas certain que ces essais cliniques apportent une réponse définitive sur l'intérêt de l'aspirine dans ce cadre, compte tenu du fait que l'aspirine est administrée en monothérapie. Or, les diabétiques constituent certes une population à haut risque vasculaire mais ils ont également une hyperagrégabilité plaquettaire et surtout une formation accélérée des plaquettes, qui fait que pour des médicaments à courte demi vie plasmatique comme l'aspirine, il est possible et probable qu'un grand nombre de plaquettes peuvent être formées au moment où les taux sériques de l'inhibiteur sont très faibles et que les plaquettes du patient sont capables de recouvrer une compétence d'agrégation transitoire tous les jours. De ce fait, il paraîtrait logique d'administrer l'aspirine non en mono prise, mais en deux prises quotidiennes pour mieux couvrir l'agrégation plaquettaire dans le nyctémère. De fait, il a été montré que l'aspirine administrée en deux prises quotidiennes permet une meilleure inhibition de la génération thromboxane B2 et une meilleure inhibition de l'agrégation plaquettaire ex vivo, induite par le collagène ex vivo, qu'une mono prise [42].

CONCLUSION

Les antiplaquettaires ont un rôle solidement établi dans l'athérombose. Ils ont un rôle en traitement curatif et en prévention secondaire des événements coronaires (ou comme traitement adjuvant après la mise en place des endoprothèses coronaires) en utilisant une bithérapie qui inhibe la voie de la cyclooxygénase et la voie de l'ADP : typiquement par l'association de l'aspirine et d'un médicament anti-ADP. Aujourd'hui, les anti-ADP modernes, tels que le ticagrelor ou le prasugrel, ont tendance à être les choix recommandés en première intention compte tenu de leur supériorité sur le clopidogrel. Le clopidogrel est néanmoins moins coûteux et l'expérience avec le médicament est plus étendue. Ce traitement doit être poursuivi un an, durée à l'issue de laquelle il est remplacé par une monothérapie par l'aspirine seule. Le rôle actuel des trithérapies avec inhibition de la voie de la thrombine et le rôle de l'inhibition de la voie finale commune de l'agrégation plaquettaire par les anti-GPIIb/IIIa est désormais incertain.

En prévention primaire, l'aspirine en monothérapie est la pierre angulaire du traitement antiplaquettaire chez les patients à haut risque cardiovasculaire. L'efficacité de l'aspirine en prévention primaire chez les patients diabétiques est par contre incertaine et nécessitera peut être l'administration en deux prises quotidiennes. Les médicaments aujourd'hui disponibles n'agissent que sur une petite partie des mécanismes de l'agrégation plaquettaire et de nombreuses autres voies d'inhibition pharmacologique de l'agrégation plaquettaire sont explorées. Néanmoins, compte tenu de l'efficacité remarquable et des risques hémorragiques observés avec les combinaisons de traitement antiplaquettaire déjà disponibles, il est possible que l'avenir du traitement antiplaquettaire passe plus par des traitements plus maniables ou plus sûrs obtenant une efficacité comparable aux traitements actuels avec une réduction du risque hémorragique, que par une recherche d'une efficacité toujours plus grande qui se fera vraisemblablement au prix d'une augmentation du risque hémorragique.

Il existe désormais tout un arsenal pharmacologique de médicaments plaquettaires utilisables en clinique pour le traitement curatif et la prévention primaire ou secondaire des complications cliniques de l'athérombose. Les problèmes créés par cette abondance de médicaments disponibles, souvent utilisés de façon combinée sont nouveaux et tiennent à la nécessité de trouver les combinaisons optimales, de s'assurer de la réponse individuelle au traitement et de minimiser le risque hémorragique, autant de défis pour la pharmacologie de demain.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ANDERSON G.F., CHU E. — Expanding Priorities — Confronting Chronic Disease in Countries with Low Income. *New England Journal of Medicine*. 2007, 356, 209-211.

- [2] STEG P.G., BHATT D.L., WILSON P.W.F., D'AGOSTINO R., OHMAN E.M., RÖTHER J., *et al.* — One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007, 297, 1197-1206.
- [3] GONGORA-RIVERA F., LABREUCHE J., JARAMILLO A., STEG P.G., HAUW J., AMARENCO P. — Autopsy prevalence of coronary atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke*. 2007, 38, 1203-1210.
- [4] CALVET D., TOUZÉ E., VARENNE O., SABLAYROLLES J., WEBER S., MAS J. — Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: the PRECORIS study. *Circulation*. 2010, 121, 1623-1629.
- [5] AMARENCO P., LAVALLÉE P.C., LABREUCHE J., DUCROCQ G., JULIARD J., FELDMAN L., *et al.* — Prevalence of coronary atherosclerosis in patients with cerebral infarction. *Stroke*. 2011, 42, 22-29.
- [6] ARONOW W.S., AHN C. — Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women > or = 62 years of age. *Am. J. Cardiol.*, 1994, 74, 64-65.
- [7] DAVI G., PATRONO C. — Platelet activation and atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 2482-2494.
- [8] SANTILLI F., ROCCA B., DE CRISTOFARO R., LATTANZIO S., PIETRANGELO L., HABIB A., *et al.* — Platelet cyclooxygenase inhibition by low-dose aspirin is not reflected consistently by platelet function assays: implications for aspirin “resistance”. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 53, 667-677.
- [9] HULOT J., BUR A., VILLARD E., AZIZI M., REMONES V., GOYENVALLE C., *et al.* — Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*. 2006, 108, 2244-2247.
- [10] SHULDINER A.R., O'CONNELL J.R., BLIDEN K.P., GANDHI A., RYAN K., HORENSTEIN R.B., *et al.* — Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009, 302, 849-857.
- [11] MGA J.L., SIMON T., COLLET J., ANDERSON J.L., ANTMAN E.M., BLIDEN K., *et al.* — Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*. 2010, 304, 1821-1830.
- [12] SUGIDACHI A., OGAWA T., KURIHARA A., HAGIHARA K., JAKUBOWSKI J.A., HASHIMOTO M., *et al.* — The greater *in vivo* antiplatelet effects of prasugrel as compared to clopidogrel reflect more efficient generation of its active metabolite with similar antiplatelet activity to that of clopidogrel's active metabolite. *J. Thromb. Haemost.*, 2007, 5, 1545-1551.
- [13] COUGHLIN S.R. — Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, 3, 1800-1814.
- [14] PETER K., SCHWARZ M., NORDT T., BODE C. — Intrinsic activating properties of GP IIb/IIIa blockers. *Thromb. Res.*, 2001, 103 Suppl 1, S21-7.
- [15] 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.
- [16] ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' (ATT) COLLABORATION — Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009, 373, 1849-1860.
- [17] CAPRIE STEERING COMMITTEE — A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348, 1329-1339.
- [18] SCHOMIG A., NEUMANN F.J., KASTRATI A., SCHÜHLEN H., BIASINI R., HADAMITZKY M., *et al.* — A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after placement of coronary-artery stents. *N. Engl. J. Med.*, 1996 ; 334, 1084-1089.

- [19] LEON M.B., BAIM D.S., POPMA J.J., GORDON P.C., CUTLIP D.E., HO K.K., *et al.* — A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anti-coagulation Restenosis Study investigators. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1665-1671.
- [20] YUSUF S., ZHAO F., MEHTA S.R., CHROLABICIUS S., TOGNONI G., FOX KAA. — Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 494-502.
- [21] BHATT D.L., FOX KAA., HACKE W., BERGER P.B., BLACK H.R., BODEN W.E., *et al.* — Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 1706-1717.
- [22] CHEN Z.M., JIANG L.X., CHEN Y.P., XIE J.X., PAN H.C., PETO R., *et al.* — Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005, 366, 1607-21.
- [23] SABATINE M.S., CANNON C.P., GIBSON C.M., LÓOÉZ-SENFÓN J.L., MONTALESCOT G., THEROUX P., *et al.* — Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.*, 2005 Mar 24, 352(12), 1179-1189.
- [24] MEGA J., SIMON T., COLLET J.P., ANDERSON J.L., ANTMAN E.M., BLIDEN K., *et al.* — Reduced function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*, 2010, 304, 1821-30.
- [25] SIMON T., VERSTUYFT C., MARY-KRAUSE M., QUTEINEH, DROUET E., MENEVEAU N., STEG P.G., *et al.* — Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360, 363-75.
- [26] COLLET J.P., HULOT J.S., PENA A., VILLARD E., ESTEVE J.B., SILVAIN J., *et al.* — Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*, 2009, 373, 309-17.
- [27] MEHTA S.R., BASSND J., CHROLAVICIUS S., DIAZ R., EIKELBOOM J.W., FOX KAA., *et al.* — Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363, 930-942.
- [28] MEHTA S.R., TANGUAY J., EIKELBOOM J.W., JOLLY S.S., JOYNER C.D., GRANGER C.B., *et al.* — Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*, 2010, 376, 1233-1243.
- [29] WIVIOTT S.D., BRAUNWALD E., MC CABE C.H., MONTALESCOT G., RUZYLYLO W., GOTTLIEB S., *et al.* — Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357, 2001-2015.
- [30] WALLENTIN L., BECKER R.C., BUDAJ A., CANNON C.P., EMANUELSSON H., HELD C., *et al.* — Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 1045-1057.
- [31] TRICOCI P., HUANG Z., HELD C., MOLITERNO D.J., ARMSTRONG P.W., VAN DE WERF, *et al.* — Thrombin receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366, 20-33.
- [32] MORROW D.A., BRAUNWALD E., BONACA M.P., AMERISO S.F., DALBY A.J., FISH M.P., *et al.* — Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.*, 2012.
- [33] CHEW D.P., BHATT D.L., SAPP S., TOPOL E.J. — Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation*, 2001, 103, 201-6.
- [34] TRAN H., ANAND S.S. — Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA*, 2004, 292, 1867-1874.

- [35] BERGER J.S., KRANTZ M.J., KITTELSON J.M., HIATT W.R. — Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2009, 301, 1909-1919.
- [36] BELCH J., MACCUISH A., CAMPBELL I., CPBBE S., TAYOR R., PRESCOTT R., *et al.* — The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*, 2008, 337, a1840.
- [37] FOWKES FGR., PRICE J.F., STEWART MCW., BUTCHER I., LENG G.C., PELL ACH., *et al.* — Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010, 303, 841-848.
- [38] BELCH J.J.F., DORMANDY J., BIASI B.M., CAIROLS M., DIEHM C., EIKELBOOM B., *et al.* — Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J. Vasc. Surg.*, 2010, 52(4), 825-833.
- [39] PIGNONE M., ALBERTS M.J., COLWELL J.A., CUSHMAN M., INZUCCHI S.E., MULJERKEE D., *et al.* — Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, 55, 2878-2886.
- [40] DE BERARDIS G., SACCO M., EVANGELISTA V., FILIPPI A., GIORDA C.B., TOGNONI G., *et al.* — Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials*, 2007, 8, 21.
- [41] British Heart Foundation. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes. [En ligne] Disponible sur : <<http://www.cts.uox.ac.uk/ascend>>.
- [42] CAPODANNO D., PATEL A., DHARMASHANKAR K., FERREIRO J.L., UENO M., KODALI M., *et al.* — Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ. Cardio. Intervention*, 2011, 4, 180-7.

DISCUSSION

M. Pierre GODEAU

Le tabac serait susceptible de bloquer l'activité antithrombotique de l'aspirine. Qu'en est-il réellement ?

Il ne semble pas que le tabagisme ait une action modulatrice claire sur l'efficacité antiplaquettaire de l'aspirine. *A contrario*, on note que chez les fumeurs actifs, les agents antiplaquettaires semblent être particulièrement efficaces, probablement parce que le tabagisme est un facteur clair d'hyperaggrégabilité plaquettaire.

M. Yves GROSGOGEAT

Quelle stratégie adoptez-vous chez un patient sous tri-thérapie qui doit subir une intervention chirurgicale très hémorragique ?

Les patients recevant de multiples traitements antithrombotiques posent des problèmes lorsqu'un geste chirurgical potentiellement hémorragique est envisagé, surtout si l'indi-

cation du traitement antithrombotique est impérative. En pratique, une situation fréquente est celle d'un patient ayant subi la pose récente d'une ou plusieurs endoprothèses coronaires et chez qui se pose la question de l'interruption temporaire du traitement antiplaquettaire indispensable à la prévention de la thrombose de l'endoprothèse. Le délai écoulé depuis la pose est alors aussi longtemps un élément décisif : pendant les premières semaines, le risque de thrombose de prothèse reste élevé tant que l'endoprothèse n'est pas endothélialisée. Il est alors préférable de repousser un geste chirurgical non urgent. Inversement, plus on est à distance, plus l'interruption de l'un voire même des deux antiagrégants est envisageable, en sachant que la durée minimale de bithérapie antiplaquettaire est de 1 mois après endoprothèse « nue » et de 6 mois en cas d'endoprothèse « active », enrobée de médicaments. Dans le cas particulier des sujets qui ont une tri-thérapie antithrombotique associant deux antiagrégants et un anticoagulant oral (typiquement du fait de l'association d'une fibrillation auriculaire et de la pose d'endoprothèse coronaire) les risques hémorragiques sont encore plus grands et doivent faire repousser tout geste chirurgical non urgent à la période où le traitement antiplaquettaire peut être allégé.

M. Claude JAFFIOL

Le diabétique présente une susceptibilité vasculaire spécifique avec des lésions endothéliales précoces glucodépendantes. Cela ne peut-il expliquer la moindre efficacité de la monothérapie antiplaquettaire en prévention primaire ?

L'aspirine est moins efficace en prévention primaire chez les sujets diabétiques que chez les sujets indemnes de diabète. L'explication en est multifactorielle : les diabétiques ont des lésions coronaires plus sévères, une aggrégabilité spontanée augmentée et un renouvellement accéléré des plaquettes. Ce dernier facteur semble être important dans la mesure où l'aspirine ne séjourne dans la circulation que de façon brève. Bien qu'elle inhibe de façon irréversible l'aggrégation plaquettaire, la formation accélérée de nouvelles plaquettes libérées dans la circulation et capables d'aggrégation car non exposées à l'aspirine contribuerait à limiter l'efficacité de cette dernière et justifierait probablement une administration biquotidienne de l'aspirine chez les diabétiques.