

Antiagrégants et risque cardio-vasculaire

Rachid MALEK
Service de médecine interne CHU Sétif – Algérie
Tunis 17 mars 2011

Sommaire

- Introduction et mode d'action des APP
- Indications
 - *Prévention I^{aire}*
 - *Prévention II^{aire}*
 - *Cas particulier du diabète*
- Bithérapie
- Concept de Résistance à l' AAS
- Résumé

Sommaire

- **Introduction et mode d'action des APP**
- **Indications**
 - *Prévention I^{aire}*
 - *Prévention II^{aire}*
 - *Cas particulier du diabète*
- **Bithérapie**
- **Concept de Résistance à l' AAS**
- **Résumé**

Principales causes de mortalité dans le monde: Projections pour 2030

2004		
Disease or injury	Deaths (%)	Rank
Ischaemic heart disease	12.2	1
Cerebrovascular disease	9.7	2
Lower respiratory infections	7.0	3
Chronic obstructive pulmonary disease	5.1	4
Diarrhoeal diseases	3.6	5
HIV/AIDS	3.5	6
Tuberculosis	2.5	7
Trachea, bronchus, lung cancers	2.3	8
Road traffic accidents	2.2	9
Prematurity and low birth weight	2.0	10
Neonatal infections and other*	1.9	11
Diabetes mellitus	1.9	12

2030		
Rank	Deaths (%)	Disease or injury
1	14.2	Ischaemic heart disease
2	12.1	Cerebrovascular disease
3	8.6	Chronic obstructive pulmonary disease
4	3.8	Lower respiratory infections
5	3.6	Road traffic accidents
6	3.4	Trachea, bronchus, lung cancers
7	3.3	Diabetes mellitus
8	2.1	Hypertensive heart disease
9	1.9	Stomach cancer
10	1.8	HIV/AIDS
11	1.6	Nephritis and nephrosis
12	1.5	Self-inflicted injuries

Introduction

Interaction plaquettes/fact. de coagulation



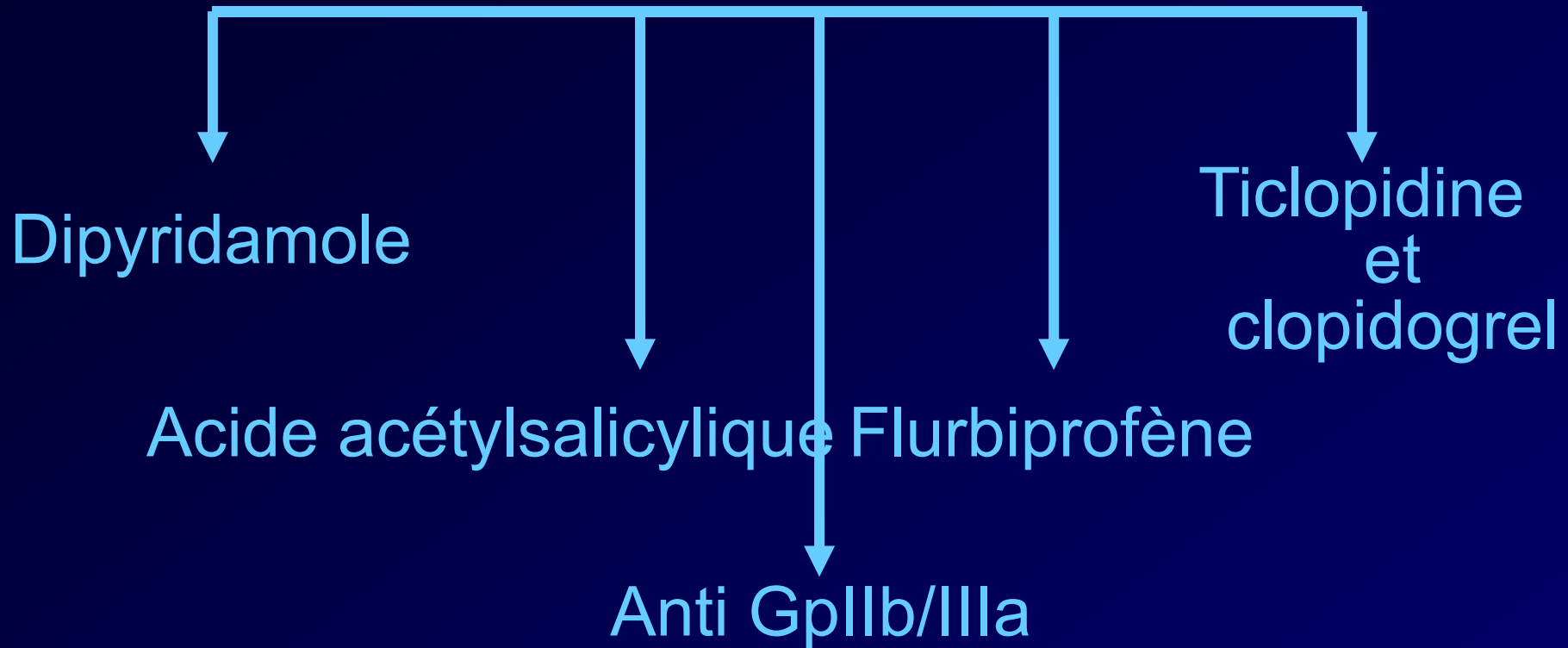
Hémostase primaire

Thromboses
Lésions d'athérosclérose

Origine du phénomène pathologique :

- lésion vasculaire: exposition du sous endothélium
 - adhésion plaquettaire: activation des plaquettes
- Thrombose fibrino-plaquettaire

APP



Introduction

- **Le traitement anti-agrégant plaquettaire est incontournable en médecine cardiovasculaire.**
- **Prévention primaire : bénéfice moindre : difficile à établir.**
- **Prévention secondaire : le rapport bénéfice/risques : généralement favorable,**
- **L'aspirine et plus récemment le clopidogrel sont parmi les traitements majeurs des maladies cardiovasculaires.**
- **Le risque principal d'un traitement anti-agrégant plaquettaire: saignement, presque doublé par une bithérapie AAG.**
- **De nouveaux agents anti-agrégants plaquettares!**

Impact des antiagrégants plaquettaires

Recepteurs-Ligands

COX-1

Acide acétylsalicylique (AAS) et autres anti-cox 1

P2Y12 - ADP

*Ticlopidine, Clopidogrel
Prasugrel, Cangrélol, Ticagrélol*

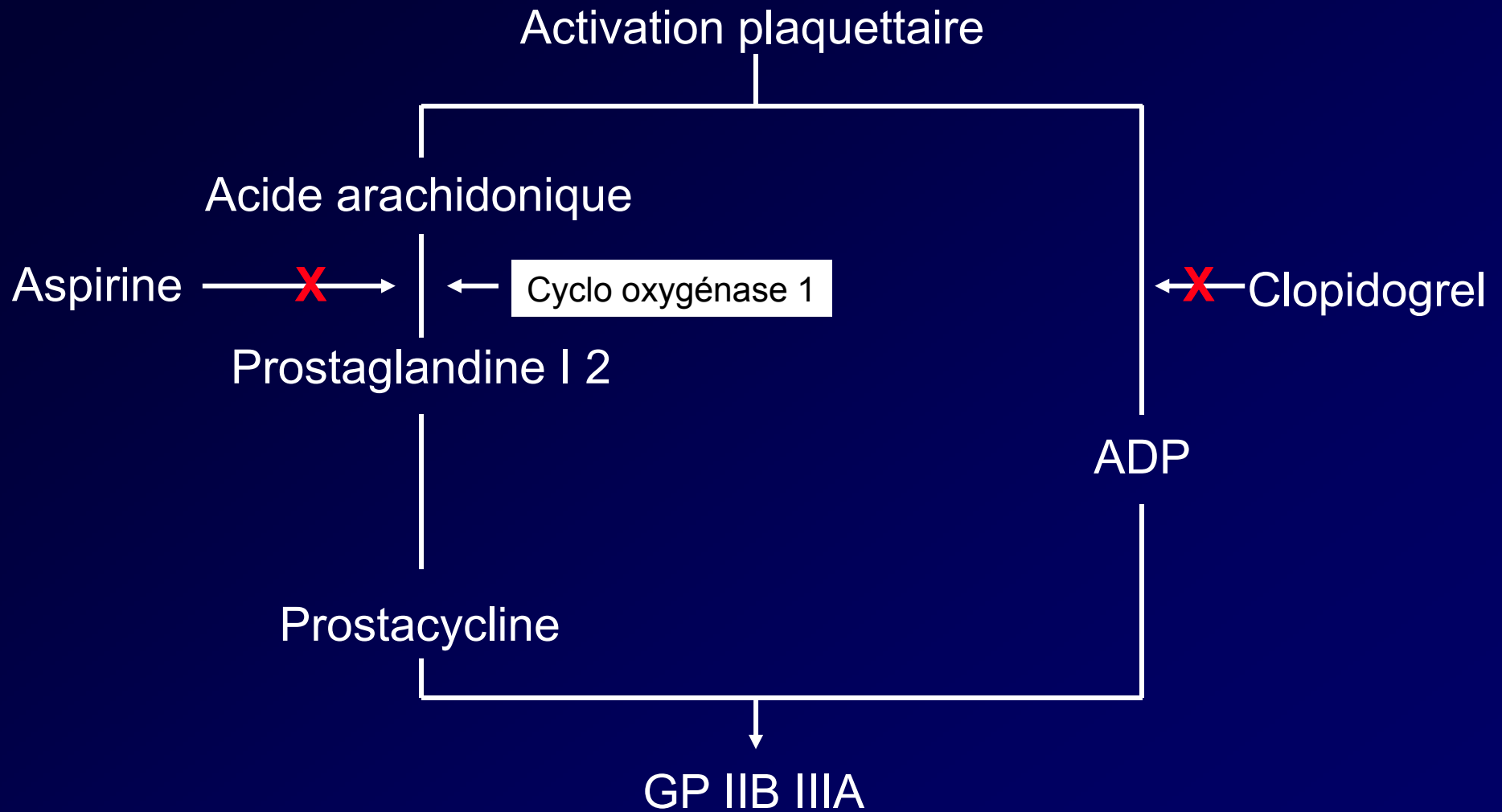
**GPIIb-IIIa
fibrinogène**

*Abciximab (Réopro)
Eptifibatide (Integrilin)
Fibans Tiro- (Aggrastat)
Frada-, Lami-*

PAR-1 - thrombine

*Phosphodiesterase III (PDE) Cilostazol (inhib.prolif. C.Musc.L et
intimales)*

Conséquences de l'activation plaquettaire



Sommaire

- Introduction et mode d'action des APP
- Indications
 - *Prévention Iaire*
 - *Prévention IIaire*
 - *Cas particulier du diabète*
- Bithérapie
- Concept de Résistance à l' AAS
- Résumé

INDICATIONS DES ANTIAGREGANTS

- AVC ischémiques AIT
- Angor stable / instable
- Infarctus du myocarde
- Intervention percutanée (PCI); stenting coronaire
- Pontage aorto-coronaire
- Fibrillation auriculaire (*si AVK contre-indiqués*)
- Cardiopathies emboligènes
- Valvulopathies emboligènes
- Insuffisance artérielle périphérique

Plus de 32 ± 6 % de réduction des accidents vasculaires chez les patients à haut risque

Quel score pour l'aspirine ?

- **Prévention secondaire**

- **Prévention primaire**

 - « **SCORE** » > 10% (ESC 2007)

 - « **Framingham** » > 10% (ACCP 2008)

Indications des antiagrégants plaquettaires oraux

**Prévention
primaire**

**Prévention
secondaire**

Antiplaquettaires

Stents actifs

**Stents
nus**

S C A

Prévention laire

- **Chez le diabétique ou chez l'hypertendu, l'utilisation systématique des antiagrégants en prévention primaire est l'objet de controverses.**
- **Le rapport risque bénéfice de l'aspirine à faible dose, n'a pas été formellement établi .**
- **Le clopidogrel a montré une efficacité supérieure à l'aspirine à faible dose dans la prévention cardio-vasculaire chez les malades présentant une AOMI avérée, et les diabétiques.**
- **Par rapport à l'aspirine, le clopidogrel comporte une moindre toxicité gastrique et un risque hémorragique similaire.**
- **L'association aspirine+clopidogrel n'a pas montré de supériorité vs l'aspirine en prévention primaire chez des malades asymptomatiques.**

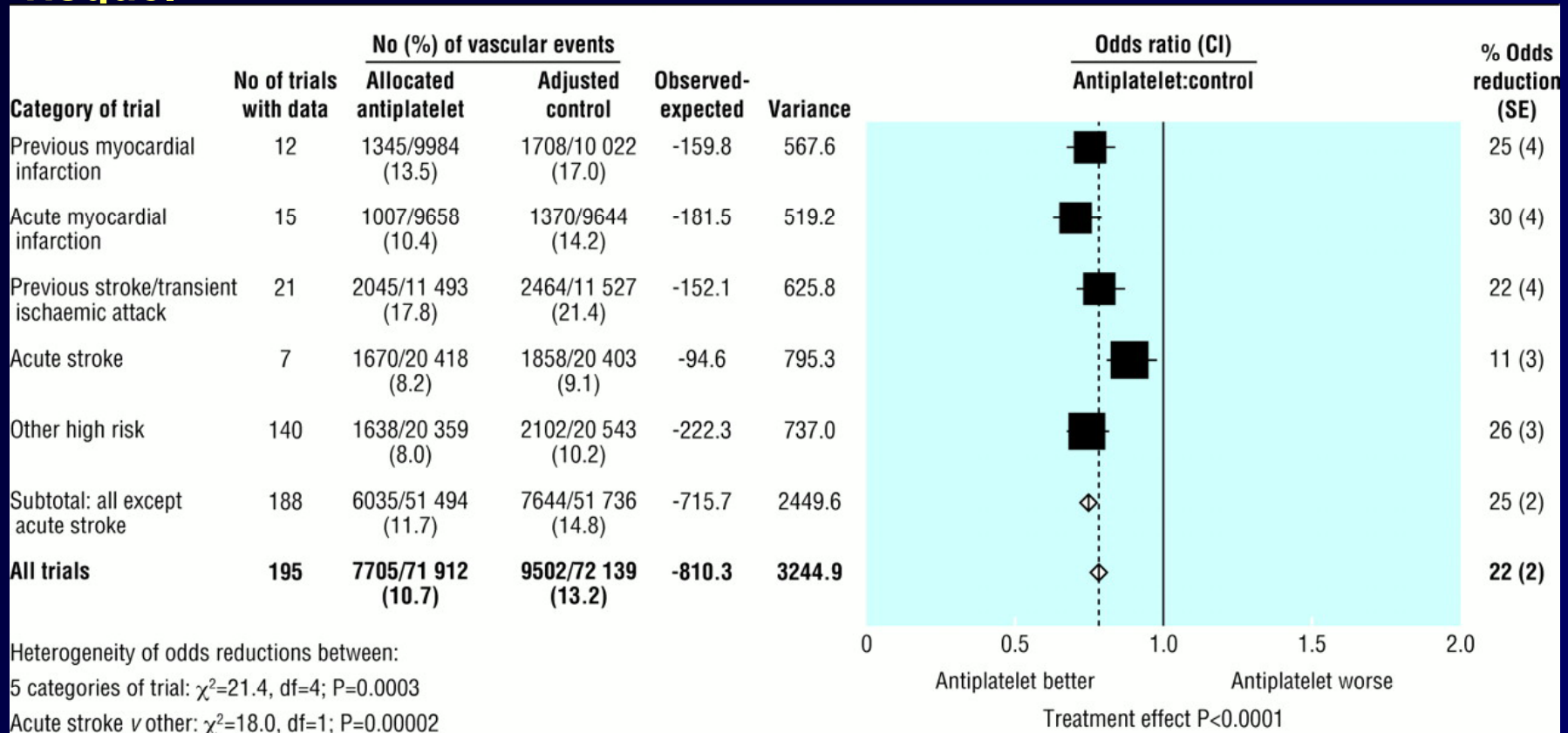
Prévention secondaire par AA

135.640 pts à haut risque (> 3% /an)

	Odds Réd.	p
Acc.vasc. graves	- 22 %	0.0001
Décès vasculaires	- 15 %	0.0001
Mortalité globale		0.0001
IM non fatal	- 34 %	0.0001
IM non fatal ou décès coron.	- 26 %	0.001
AVC	- 25 %	0.001

Antithrombotic Trialist Collaboration 2002

effets potentiel du traitement antiplaquettaire sur les événements vasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès d'origine vasculaire) dans cinq grandes catégories à haut risque.



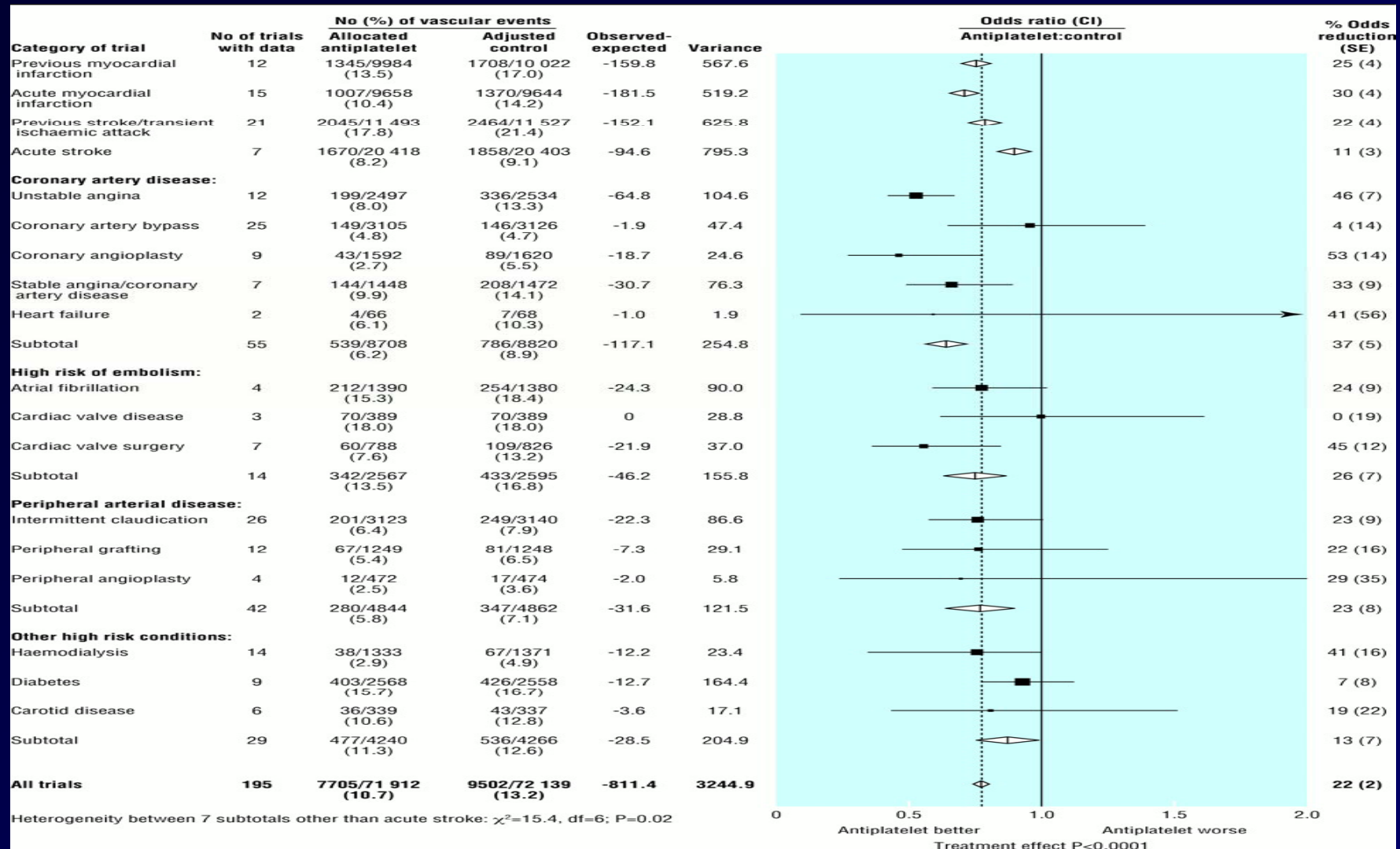
©2002 by British Medical Journal Publishing Group

BMJ 2002;324:71-86

Antithrombotic Trialist Collaboration 2002



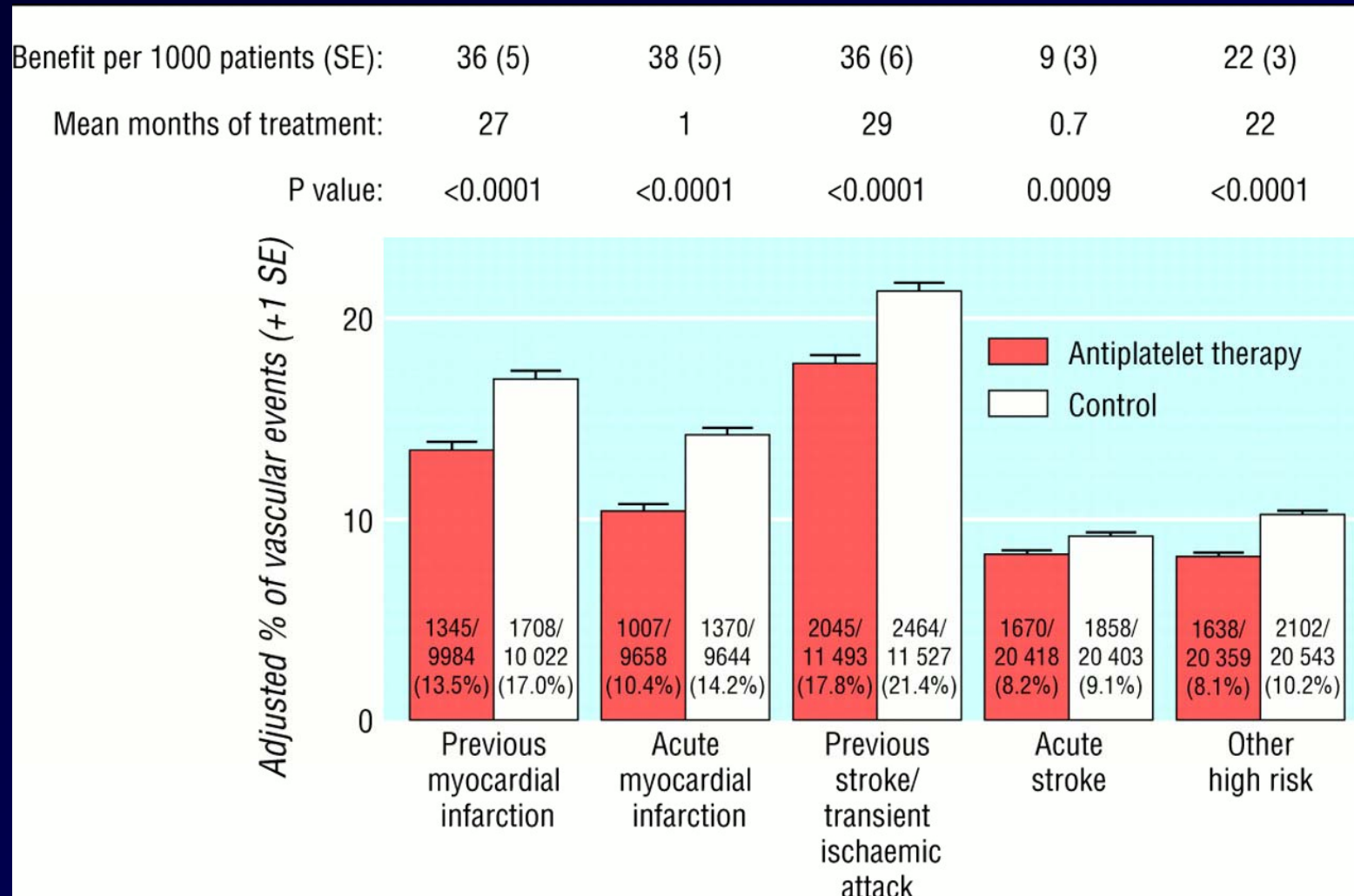
Effets du traitement antiplaquettaire sur les événements vasculaires dans 195 essais chez les patients à haut risque subdivisés par catégorie de maladie



BMJ 2002;324:71-86

BMJ

Absolute effects of antiplatelet therapy on vascular events (myocardial infarction, stroke, or vascular death) in five main high risk categories.



BMJ 2002;324:71-86

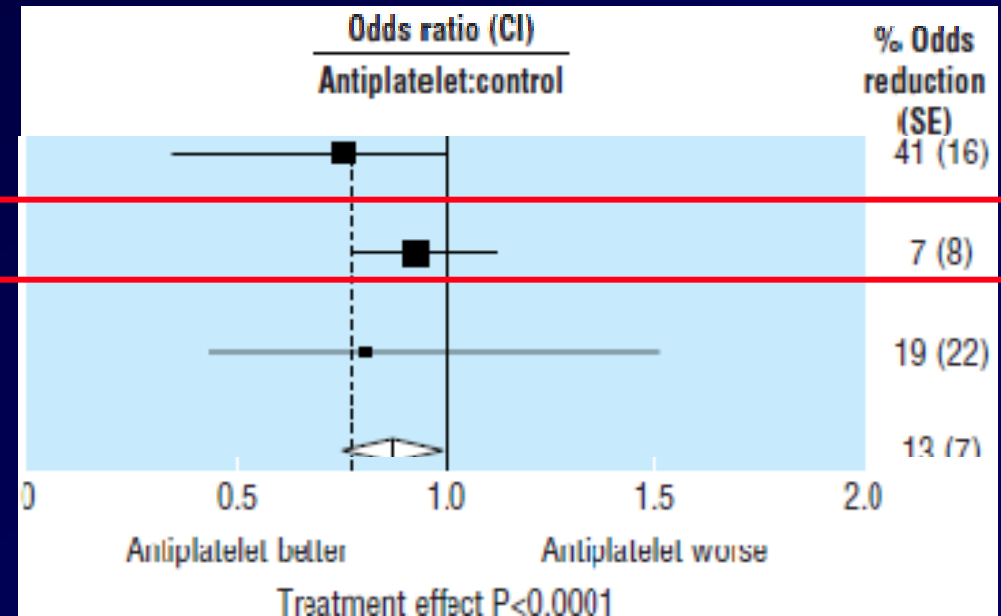
©2002 by British Medical Journal Publishing Group

BMJ

Cas particulier du diabète

Aspirine et prévention secondaire des ECVM*

Autres RCV ↑	Nombre d'études
Hémodialyse	14
Diabète	9
Artérite des TSA**	6
Total	29



Dans le sous groupe des diabétiques (5000), l'aspirine réduisait de manière non significative la survenue d'ECVM

Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002;324:71-86

*ECVM: Evènements cardiovasculaires majeurs

** : Troncs supra aortiques

Prévention primaire des évènements cérébrovasculaires par l'aspirine

Chez les diabétiques, l'aspirine ne réduit pas le risque d'AVC en prévention primaire

Étude	Intervention	Durée (ans)	Risque absolu	RRR* AVC (%)
PPP	Aspirine vs placebo	3.7	1.7 vs 2.0	↓ 11 (ns)
JPAD	Aspirine vs non aspirine	4.4	2.2 vs 2.5 MCB** 1.7 vs 1.9 AVC I non fatal 0.4 vs 0.2 AVC H non fatal 0.08 vs 0.4 AVC fatal 0.4 vs 0.6 TIA***	↓ 16 (ns) ↓ 7 (ns) ↑ 68 (ns) ↓ 8 (ns) ↓ 27 (ns)
POPADAD	Aspirine vs placebo	6.7	4.6 vs 6.4 AVC non fatal 1.3 vs 1.4 AVC fatal	↓ 29 (ns) ↓ 11 (ns)

*RRR: Réduction du risque relatif
 **MCB: maladie cérébrovasculaire
 AIT: accident ischémique transitoire

Snaander D & al. J Neurol (2009)
 256:1603–1619

**Prévention primaire des évènements
coronariens par l'aspirine chez les diabétiques**

Étude Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)

The logo for JAMA (Journal of the American Medical Association) is displayed in red, bold, sans-serif capital letters. A registered trademark symbol (®) is located at the top right of the 'A'.

Aspirin Effects on Mortality and Morbidity
in Patients With Diabetes Mellitus

Objectifs: informations sur les effets de l'aspirine sur:

- la mortalité,
- la survenue d'évènements cardiovasculaires
- l'incidence de la néphropathie diabétique

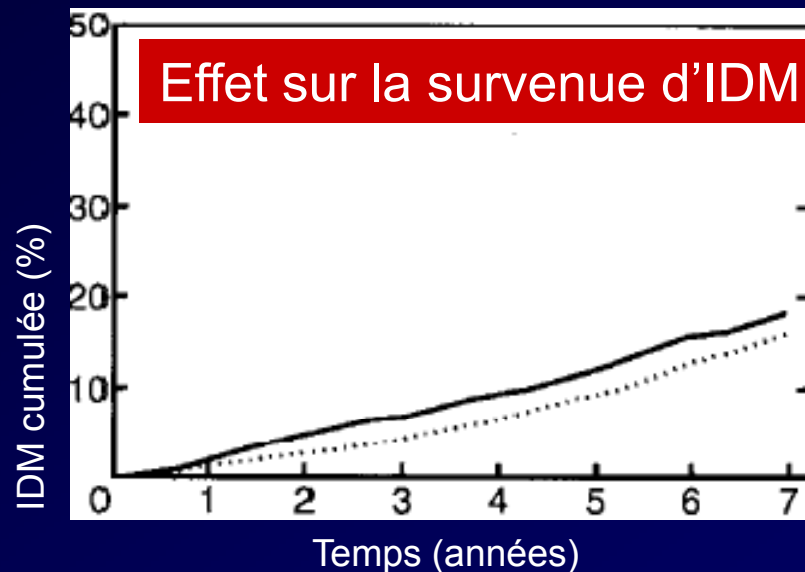
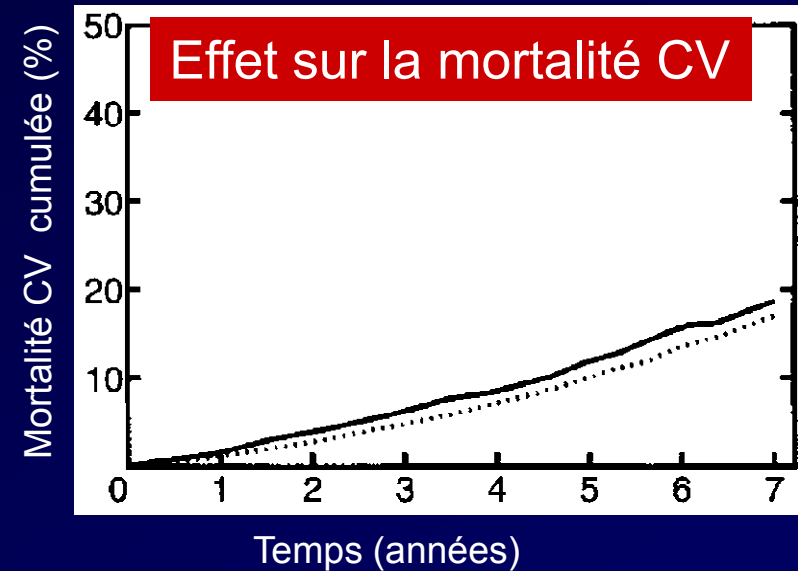
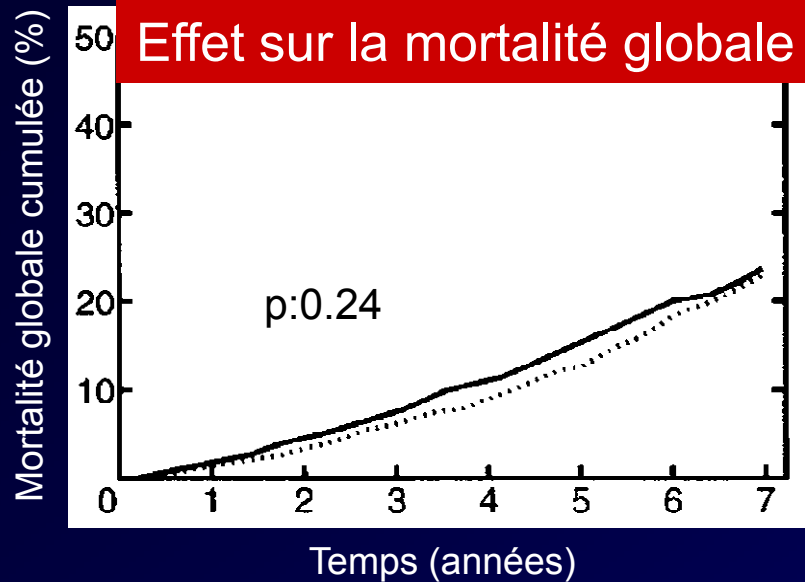
Design: étude multicentrique randomisée des effets de l'aspirine (325mg/j) vs placebo.

Patients: 3711 diabétiques âgés de 18 à 70 ans issus de 22 centres durant 5 années et répartis comme suit:

- 30% DT1
- 31% DT2
- 39% non définitivement déterminés

ETDRS investigators. Rolaka DB & al. Diabetes Care 24:197–201, 2001

ETDRS: résultats



En prévention primaire, l'aspirine peut être recommandée aux diabétiques à risque cardiovasculaire élevé

ETDRS investigators. Rolaka DB & al. Diabetes Care 24:197-201, 2001

Prévention primaire des ECVM par l'aspirine chez les diabétiques

Étude (n, %)	Durée (ans)	Posologie (mg)	ECV	Patients avec ECVM		p
				Aspirine	Placebo	
BMD (101, 2%)	6	500	IDM	4.2	4.3	ns
USPH 533 (2%)	5	325 1j/2	IDM	4	10.1	0.01
HOT 150 (8%)	3.8	75	IDM	2.3	3.5	0.03*
Sacco & al 1031 (10%)	3.6	100	IDM	1	2	ns
			ECV totaux	10.2	11.5	ns
Ridker & al 1027 (2.6%)	10	100 1j/2	IDM	6.7	4.8	ns
			AVC	5.25	12	0.01
			ECVM	10.9	12.5	ns

Bénéfice modeste et non significatif de l'aspirine.

* ns si IMS incluse

Righetti & al.2005. <http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=30419>

Alors, pourquoi cette inefficacité de l'aspirine?

1. Causes potentielles de résistance à l'aspirine

- Inobservance thérapeutique
- Polymorphismes génétiques de gènes impliqués dans la voie du TxA2
- Interactions médicamenteuses (AINS)
- **Diabète**
- Turnover accru des plaquettes

2. Causes potentielles d'hyperactivité plaquettaire résiduelle

- Production d'isoprostanes
- Production de TxA2 via d'autres cellules
- Polymorphismes génétiques de gènes impliqués dans d'autres voies hormis
 - celle du TxA2
- Réaction inflammatoire
- **Diabète**
- Hyperactivité à d'autres agonistes plaquettaires

↓ Effet insuffisant d'une faible dose d'aspirine

Conclusion: ASS et diabète

- **Le nombre relativement restreint d'étude ainsi que quelques biais méthodologiques incitent à la prudence pour ce qui est de la place de l'aspirine dans la prévention primaire des événements cardiovasculaires chez les diabétiques.**
- **On peut cependant retenir que, conformément aux recommandations américaines, l'aspirine serait utile chez les diabétiques à risque cardiovasculaire élevé, notamment chez les diabétiques de sexe masculin et âgés de plus de 65 ans.**

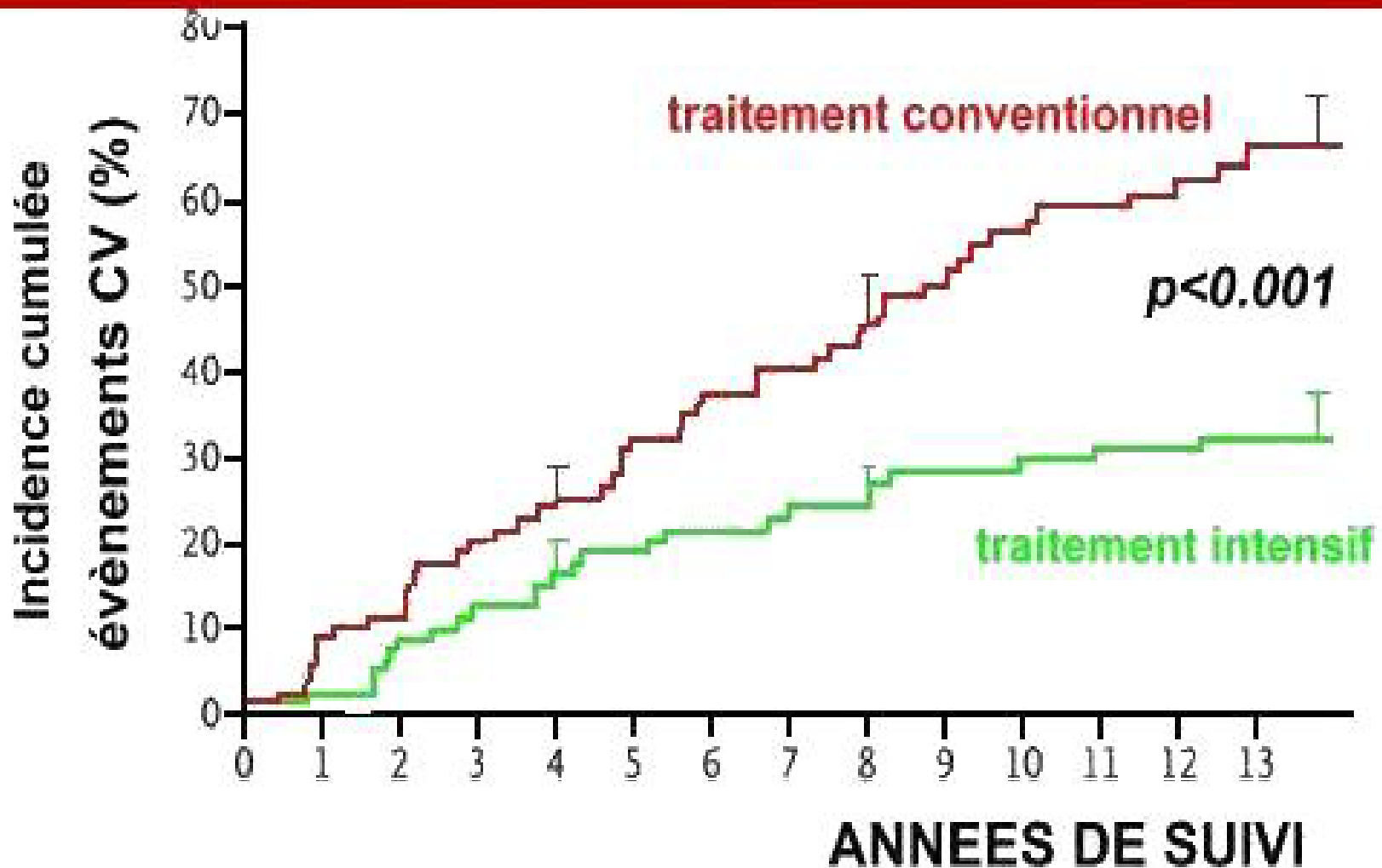
Alors, pourquoi cette inefficacité de l'aspirine: est elle liée à une posologie insuffisante?

Posologies	aspirine	contrôle	Risque relatif	ç
≤ 100 mg/j	439/4345	573/4619	0,89 (0,72 – 1,10)	0,27
101-325 mg/j	356/1224	283/854	0,98 (0,61 – 1,30)	0,55
>325 mg/j	377/2023	664/2796	0,96 (0,85 – 1,08)	0,50
Toutes posologies confondues	1172/7592	1520/8269	0,93 (0,81 – 1,07)	0,31

Il n'a été retrouvé aucun effet de l'aspirine pour réduire le risque global de mortalité, quelle que soit la posologie utilisée

Simpson SH et al. Association between Aspirin Dose and Cardiovascular Outcomes: A Meta-Analysis ADA 2010,

ETUDE STENO 2 : INCIDENCE CUMULEE DE TOUT EVENEMENT CV



Intensive	80	72	65	61	56	50	47	31
Conventional	80	70	60	46	38	29	25	14

Gaede P. NEJM 2008; 358: 580-591

Aspirine: quelle dose?

Vascular Disorders for Which Aspirin Has Been Shown To Be Effective and Lowest Effective Dose

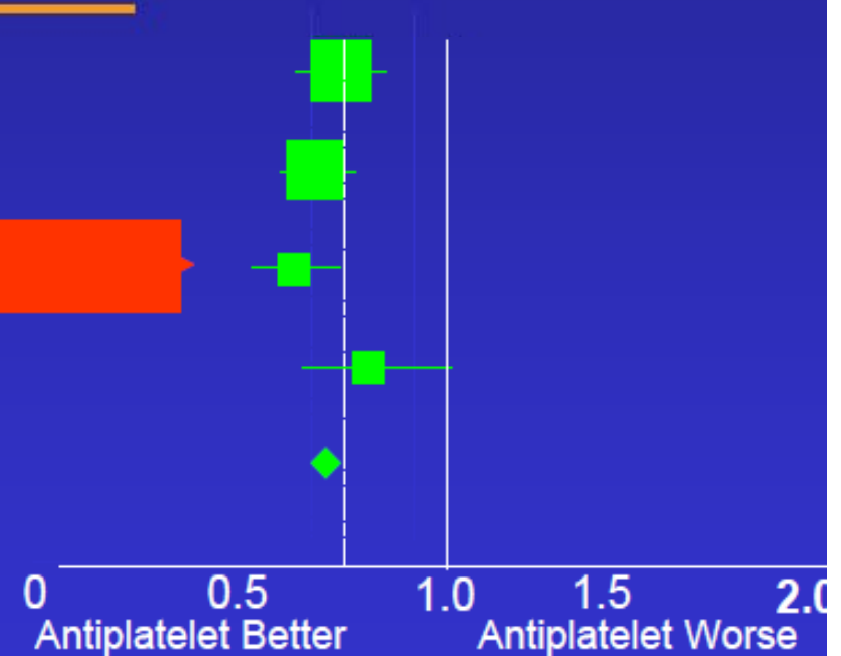
Disorder	Lowest Effective Daily Dose, mg
TIA and ischemic stroke*	50
Men at high cardiovascular risk	75
Hypertension	75
Stable angina	75
Unstable angina*	75
Severe carotid artery stenosis*	75
Polycythemia vera	100
Acute MI	160
Acute ischemic stroke*	160

*Higher doses have been tested in other trials and were not found to confer any greater risk reduction.

Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 8th Ed: ACCP Guidelines. Carlo Patrono, et al; *Chest* 2008;133;199S-233S

Indirect Comparison of Aspirin Doses Reducing Vascular Events in High-Risk Patients

Dose AAS	# Trials	OR
500-1500 mg	34	19%
160-325 mg	19	26%
75-150 mg	12	32%
<75 mg	3	13%
Overall	65	23%



Antithrombotic Trialists' Collaboration *BMJ* 2002; 324:71-86

Dose optimale de l'aspirine

- **Il est établi que des posologies d'aspirine de 300 mg/jour : moins d'effets indésirables gastro-intestinaux que des doses de l'ordre de 1 200 mg/jour.**
- **De même, il y a des arguments pour penser que la dose de 30 mg/jour produit moins d'effets indésirables que la posologie de 300 mg/jour.**
- **Étude CURE: le risque de saignement a augmenté avec l'augmentation des doses d'aspirine avec et sans clopidogrel.**
- **Les patients recevant de l'aspirine à une posologie ≤ 100 mg/jour avaient un risque de saignement grave de 1,9 % alors qu'il était de 3 % chez des patients qui recevaient en plus du clopidogrel.**

Dose optimale de l'aspirine

- **En résumé, compte tenu :**
 - *de l'effet antiplaquettaire de l'aspirine à faible posologie,*
 - *de l'absence de relation dose/effet de l'effet antithrombotique*
 - *de l'aspect dose dépendant des effets indésirables de l'aspirine,*
- **l'utilisation de l'aspirine à une posologie basse (de 50 à 100 mg/j au long cours) est actuellement la stratégie la plus appropriée.**

Sommaire

- Introduction et mode d'action des APP
- Indications
 - *Prévention I^{aire}*
 - *Prévention II^{aire}*
 - *Cas particulier du diabète*
- **Bithérapie**
- **Concept de Résistance à l' AAS**
- **Résumé**

Association AAS et clopidogrel

- **Indication systématique en prévention primaire sauf contre-indications absolue**
- **L'association clopidogrel aspirine doit être systématique pendant le mois suivant la mise en place d'un stent, et pendant l'année suivant l'implantation d'un stent actif.**
- **Risque important d'accident thrombotique dans les 10 jours suivant la suspension de la double association**
- **Pas d'interruption de l'association aspirine clopidogrel sans concertation multidisciplinaire préalable**
- **L'association aspirine plus clopidogrel n'a pas montrée de supériorité par rapport au clopidogrel seul en prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux.**

Thiénopyridines : Les grandes études

- Les bénéfices démontrés par le clopidogrel dans de nombreuses études randomisées (CURE, CURE-PCI, CREDO, CAPRIE, COMMIT, CLARITY) ont permis de préciser les bénéfices d'un traitement par thiénopyridines.
- Développement de nouvelles thiénopyridines: prasugrel est donc apparu et a été récemment évalué versus clopidogrel dans le champ spécifique des SCA revascularisés par angioplastie percutanée, le plus souvent avec implantation de stent(s).

Ticlopidine et Clopidogrel

Interactions médicamenteuses

Ticlopidine

Clopidogrel

AVK, antiagrégants, AINS, héparines,
thrombolytiques

Théophylline & aminophylline

Pentoxifylline

Phénitoïne

Clopidogrel et Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Etude COGENT : - 45% de risque hémorragique (IPP)

Reco. Soc US cardio et gastro-entérologie -2008

CYP 2C19*2 :

inhibition ++++ omeprazole , + pantoprazole ...

Mise en garde des Autorités de santé (principe de précaution)

Mais même s'il existe une interaction biologique , la traduction clinique est rare , préférez les IPP de type pantoprazole ..

ACC :Mars 2010 , 2646 patients « PCI » , pas d'interaction cliniquement pertinente et moins d'hémorragies et d'hospitalisations

Sommaire

- Introduction et mode d'action des APP
- Indications
 - *Prévention I^{aire}*
 - *Prévention II^{aire}*
 - *Cas particulier du diabète*
- Bithérapie
- **Concept de Résistance à l' AAS**
- Résumé

Insuffisance du traitement anti-agrégant plaquettaire

- **Nombreux patients ayant un traitement anti-agrégant continuent de souffrir de complications thrombotiques.**
- **Le concept de résistance aux agents anti-agrégants plaquettaires s'est développé récemment.**

Résistance à l'aspirine?

- Causes
- Inobéissance
- Polypharmacie
- Interactions
- Diabète
- Turnover accru des plaquettes

Différencier la résistance biologique et clinique

voie du TxA2

Les patients résistants à l'aspirine ont un risque majoré de survenue d'une morbidité CV importante à long terme par rapport à ceux qui sont sensibles à l'aspirine.

Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336;195-8.

Insuffisance du traitement anti-agrégant plaquettaire

- **Nouveaux tests d'évaluation de l'agrégation plaquettaire** : en cours d'évaluation mais ne relèvent pour l'instant pas d'applications cliniques.
 - *Évaluation de la fonction plaquettaire*
 - *Opinions partagées: absence de test consensuel*
- **Nouveaux agents anti-agrégants plaquettaires**
 - *le prasugrel: thiénoypyridine de troisième génération qui est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire plus puissant que le clopidogrel.*
 - *Il entraîne malheureusement davantage de complications hémorragiques que le clopidogrel.*
- **D'autres inhibiteurs de l'agrégation, par voie orale et intraveineuse, qui ne sont pas des thiénoypyridines, tels le ticagrelor ou le cangrelor, sont en cours d'études .**

Sommaire

- Introduction et mode d'action des APP
- Indications
 - *Prévention I^{aire}*
 - *Prévention II^{aire}*
 - *Cas particulier du diabète*
- Bithérapie
- Concept de Résistance à l' AAS
- Résumé

Principes de bonnes pratiques

- **L'analyse des grandes études cliniques doit prendre en compte les critères d'inclusion et d'exclusion**
- **les résultats concernant les points cibles primaires et secondaires pour l'ensemble de patients inclus mais aussi pour les sous-groupes stratifiés en fonction des niveaux de risque thrombotique vs hémorragique**
- **Le choix d'un antiagrégant ou d'une association de même que celui de la durée du traitement reste à évaluer en fonction du bénéfice anti-thrombotique / risque hémorragique individu**

Perspectives

- **Les associations d'agents antiplaquettaires voire de nouveaux anticoagulants associés à une ou deux substances antiplaquettaires**
 - *le dabigatran (Pradaxa^W)*
 - *le rivaroxaban (Xarelto^W) : variabilité moindre de leur effet que les antivitamines K.*
- **Par conséquent, le risque de surdosage est moindre, ceci explique les potentialités d'un traitement antithrombotique associant anticoagulant et anti-agrégants plaquettaires au décours d'un événement thrombotique comme un syndrome coronaire aigu**

Messages clés sur les AAP , données récentes

- **Aspirine faible dose :**
 - en prévention primaire : non
 - en prévention secondaire: oui
 - chez les diabétiques : non
- **Bithérapie aspirine et clopidogrel : si stent ,oui, mais Clopidogrel non substituable**
- **Prasugrel : patients à risque (IDM , Diabete)**
- **Ticagrelor : à suivre**
- **Guidelines**

Conclusion ! Antiagrégants plaquettaires et RCV

- **Nécessité d'une prévention CV chez les patient à risque**
- **Prendre en considération les interactions médicamenteuses: polymédication**
- **Bénéfice/risque hémorragique**
- **Résistance chez certains patients**
- **Cas particulier du diabète: prise en charge globale de tous les RCV (steno2)**