

Les antiagrégants plaquettaires en 2005

The antiplatelet therapy in 2005

J.C. Wautrecht¹ et J. Sternon²

¹Service de Pathologie Vasculaire, Hôpital Erasme

²Chargé de Missions, Hôpital Erasme et C.U.M.G.-U.L.B.

RESUME

La maladie athérombotique est une pathologie très fréquente affectant l'ensemble du réseau artériel (cérébral, coronarien et périphérique) dont la morbidité et la mortalité sont élevées. Les inhibiteurs des fonctions plaquettaires préviennent efficacement les récurrences d'événements vasculaires chez les patients ayant une pathologie vasculaire démontrée ou de multiples facteurs de risque. L'aspirine est l'antiagrégant plaquettaire qui a été le plus étudié ; son dosage optimal et ses indications sont sujets de controverses. Cet article résume les données les plus récentes sur les antiagrégants plaquettaires incluant l'aspirine, le clopidogrel, le dipyridamole et les anti GP IIb/IIIa, avec diverses recommandations applicables dans un domaine très évolutif de la thérapeutique.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 525-30

ABSTRACT

Atherothrombosis is a common physiopathologic process resulting in morbid or fatal ischemic events affecting the cerebral, coronary, or peripheral arterial circulation. Antiplatelet agents are effective in preventing recurrence of vascular events among patients with established vascular disease or with multiple risk factors. Aspirin was the most widely studied antiplatelet drug but the optimal dose remains difficult to define. This article summarizes new data on antiplatelet agents including aspirin, clopidogrel, dipyridamole and glycoprotein IIb/IIIa antagonists with the aim of giving practical recommendations in this very moving field of therapy.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 525-30

Key words : antiplatelet agents, efficacy, adverse effects, associations

INTRODUCTION

La littérature concernant les antiagrégants plaquettaires est tellement dense qu'une mise à jour synthétique est indispensable.

Grâce à trois grandes revues récentes¹⁻³, on peut résumer les nouvelles données concernant l'acide acétylsalicylique (AAS) et les autres inhibiteurs des fonctions plaquettaires comme suit :

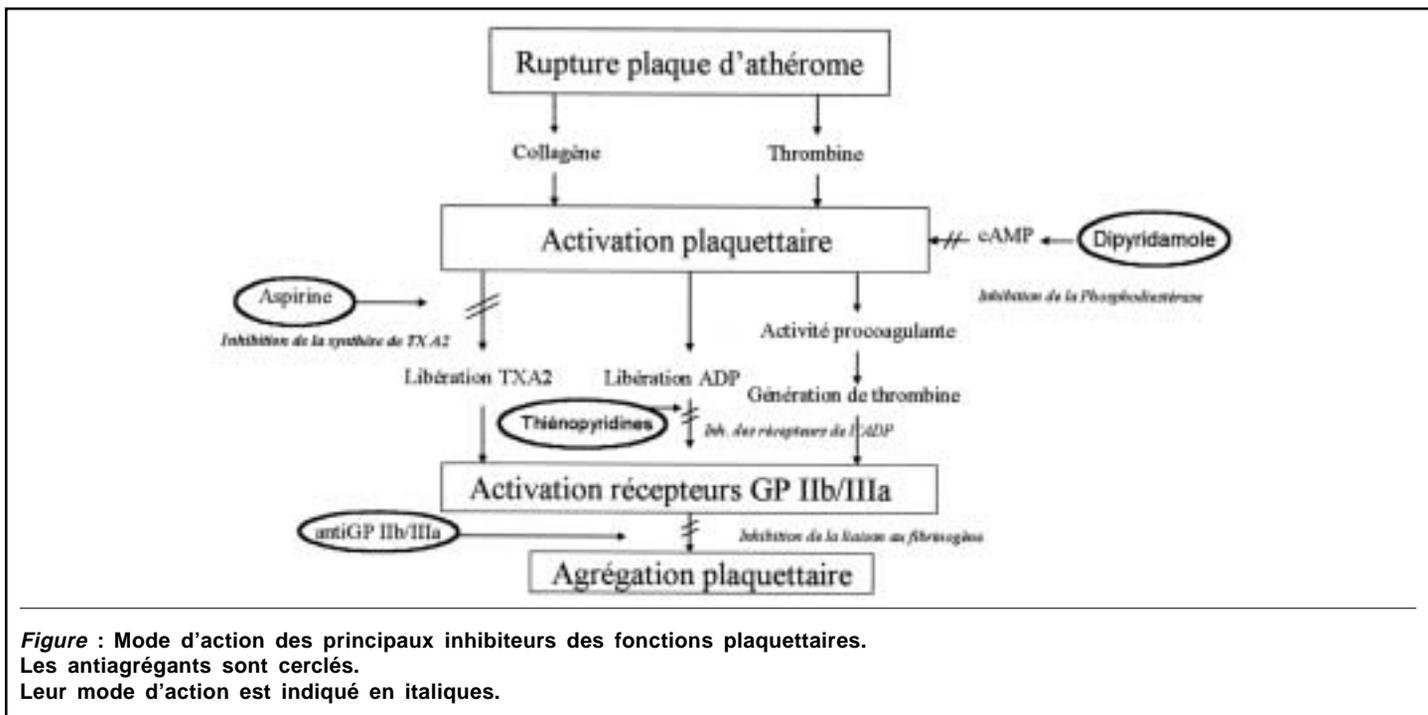
- les inhibiteurs des fonctions plaquettaires sont efficaces à la fois pour la prévention et le traitement de la maladie athérombotique ;
- le rôle de l'AAS en prévention cardiovasculaire est beaucoup mieux précisé ;
- de nombreuses études montrent une différence de réponse interindividuelle aux inhibiteurs des fonctions plaquettaires ; certains patients sont même "résistants" à l'AAS et au clopidogrel ;
- de nombreux d'arguments sont en faveur de l'association AAS-clopidogrel chez les patients à haut risque cardiovasculaire au prix de complications hémorragiques graves.

Après avoir rappelé brièvement les propriétés des principaux inhibiteurs des fonctions plaquettaires, nous élaborerons pour l'AAS, antiagrégant de référence, un dossier blanc (indications, associations) et un dossier noir (effets indésirables, contre-indications, interactions, résistance). Nous préciserons les dosages optimaux en gardant à l'esprit que le dossier est très évolutif.

PROPRIETES ET MECANISMES D'ACTION DES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES

L'AAS inhibe de façon irréversible l'activité des prostaglandines-synthases H1 (Cox-1) et H2 (Cox-2) ce qui entraîne, surtout via les cyclo-oxygénases-1 une inactivation du thromboxane A₂, activateur plaquettaire et vasoconstricteur puissant (Figure).

La demi-vie de l'AAS est de moins de 20 minutes. Le pic d'activité plasmatique est observé 30 à 40 minutes après la prise de la molécule et l'inhibition plaquettaire est évidente après 1 heure. Toutefois, le pic d'activité n'est atteint qu'après 3-4 heures s'il s'agit



d'un comprimé à enrobage entérique (Cardio-Aspirine®, Asaflow®).

Lorsqu'on désire un effet rapide, par exemple en cas de suspicion d'infarctus myocardique, il est impératif d'utiliser une forme non enrobée ou de faire broyer (mâcher) une forme enrobée. La durée de vie moyenne des plaquettes étant de 10 jours, après une prise d'AAS, l'effet antiplaquettaire est de l'ordre de 10 jours ; toutefois, comme environ 10 % des plaquettes sont renouvelées chaque jour, environ 50 % des plaquettes fonctionnent normalement 5-6 jours après une prise unique.

Les thiénopyridines incluent la ticlopidine (Ticlid®) et le clopidogrel (Plavix®). Elles inhibent sélectivement l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate (ADP), sans effets sur le métabolisme de l'acide arachidonique. Ces molécules induisent des altérations irréversibles du récepteur plaquettaire P2Y12 qui modère l'inhibition de l'adénylcyclase par l'ADP. La demi-vie d'élimination du métabolite actif du clopidogrel est d'environ 8 heures. L'inhibition plaquettaire maximale est obtenue après 4 à 7 jours lors de l'instauration d'un traitement habituel (75 mg/j) ; un effet inhibiteur est déjà détectable 2 heures après une dose de charge (300-400 mg). Comme pour l'AAS, la fonction plaquettaire se normalise environ 7 jours après la dernière prise de clopidogrel.

Les inhibiteurs des récepteurs GP IIb/IIIa agissent sur la voie commune finale de l'agrégation plaquettaire. Ces inhibiteurs incluent des anticorps monoclonaux contre les récepteurs ((abciximab ou Reopro®), des peptides naturels isolés de venins de serpents (désintégrines) et divers inhibiteurs synthétiques (notamment le tirofiban ou Aggrastat® et l'éptifibatide ou Integrilin®). Ces diverses molécules, aux caractéristiques fort différentes, inhibent l'agrégation

plaquettaire de façon limitée dans le temps et ne sont actuellement indiquées qu'en intraveineux.

Le dipyridamole agit en inhibant la phosphodiésterase plaquettaire et en augmentant le taux de cAMP intraplaquettaire.

LE DOSSIER BLANC DE L'AAS

La maladie athérothrombotique est une maladie diffuse mais les symptômes varient en fonction du site (des sites) le (les) plus atteint(s). Prévention et traitement doivent être en principe identiques en termes d'inhibition des fonctions plaquettaires, quel que soit le niveau d'antiagrégation atteint, ce qui n'est pas toujours le cas⁴.

L'efficacité et la sûreté d'emploi de l'AAS ont été démontrées par l'analyse d'environ 70 essais cliniques randomisés incluant plus de 115.000 patients qui étaient à risque variable de complications athérothrombotiques (Tableau 1)³.

La réduction relative du risque (RRR)^{*}, obtenue par l'AAS est de 33 % pour l'infarctus myocardique non mortel et de 25 % pour l'AVC non mortel. Cette estimation est fallacieuse. En termes de réduction absolue du risque (RAR)^{**}, l'efficacité est estimée à 3,8 % (Tableau 1).

Les recommandations globales suivantes peuvent être faites¹⁻³.

* RAR = % de complications du groupe contrôle - % du groupe traité.

** RRR = RAR/% de complications du groupe contrôle.

Indications	Complications		Réduction des risques		NNT
	Témoins	AAS	Relative	Absolue	
Curatives					
Infarctus myocardique aigu (5 semaines)	14,2 %	10,4 %	30 %	3,8 %	26
AVC aigu (3 semaines)	9,1 %	8,2 %	11 %	0,9 %	111
Préventives					
Séquelles infarctus myocardique (2 ans)	17 %	13,5 %	25 %	3,5 %	28
Séquelles AVC ou AIT (2 ans)	21,4 %	17,8 %	22 %	3,6 %	27

Indications en prévention primaire

La prévention primaire concerne les patients dont le risque coronaire est estimé à moins de 10 % à 10 ans selon l'échelle de Framingham.

L'AAS a été évaluée chez environ 58.000 personnes à risque cardiovasculaire variable (*US Physicians' Health Study, Hot Study, Primary Prevention Project, British Doctors Trial, Thrombosis Prevention Trial, Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial*). Les doses utiles dans cette indication sont de 75 à 100 mg/j. Le modèle SCORE peut également aider à la décision, bien que le diabète n'y figure pas.

Indications en prévention secondaire

La prévention secondaire s'adresse aux patients atteints d'une pathologie cardiovasculaire athéromateuse ainsi qu'aux diabétiques.

Les doses d'AAS recommandées varient entre 75 et 325 mg/j, les doses au long cours entre 75 et 160 mg/j avec quelques spécificités selon la cible.

1. Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire

Proposition : 325 mg/j (recommandations américaines) ou 75-100 mg/j (recommandations européennes) pour les patients de moins de 65 ans, sans autre facteur de risque thrombo-embolique (hypertension, diabète, ...). Même recommandation en alternative aux anticoagulants oraux chez les patients de 65 à 75 ans.

2. AVC ou AIT ischémique

Proposition : 50 à 325 mg/j d'AAS ou 50-100 mg/j si risque hémorragique.

Il existe une double alternative potentielle :

- 1° l'association d'AAS à faible dose (25 mg) et de dipyridamole-retard (200 mg) = Aggrenox® à raison de 2 prises/jour. Pas d'efficacité démontrée dans les autres conditions (angor, artériopathie oblitérante, ...).
- 2° le clopidogrel (Plavix®) 75 mg/j. Cette alternative est intéressante en cas d'allergie, d'échec (récidive d'événement sous traitement à l'aspirine) ou d'intolérance à l'AAS.

L'aspirine (80-325 mg/j) est également proposée avant et après chirurgie carotidienne.

3. Syndromes coronariens aigus (y compris infarctus myocardique)

Proposition : une dose de charge d'AAS (160 à 325 mg/j), sous **forme non enrobée**, dès que possible, à poursuivre à long terme. En cas d'intolérance à l'AAS, proposer une dose de charge de clopidogrel (300 mg/j) suivie d'une posologie préventive (75 mg/j). Dans les cas à haut risque (troponines cardiaques augmentées, modifications de l'ECG, ...), on administre de l'Aggrastat® ou de l'Integrilin®.

4. Traitement endovasculaire (PTCA et/ou stenting) (dilatation percutanée coronaire et/ou endoprothèse)

Proposition : un prétraitement à l'AAS (75-325 mg/j) et un traitement au long cours à la dose de 75 à 150 mg/j. Si un stent est envisagé, on associe du clopidogrel à l'AAS ; une dose de charge de clopidogrel (300 mg) est proposée, au moins 6 heures avant la procédure lorsque cela est possible.

La ticlopidine (Ticlid®) reste une alternative au clopidogrel (dose de charge 500 mg) car ses conditions de remboursement sont plus favorables. On préférera le clopidogrel, dépourvu de toxicité médullaire et provoquant moins d'effets indésirables digestifs.

La durée optimale du traitement par clopidogrel reste difficile à préciser : on propose 9 à 12 mois en cas de PTCA simple, 1 mois après mise en place d'un stent classique (*bare stent*), 2 à 3 mois après mise en place d'un stent imprégné de sirolimus et 6 mois après mise en place d'un stent imprégné de paclitaxel. Selon une étude récente, il semble même qu'une antiagrégation au long cours soit nécessaire pour éviter les récurrences de thromboses sur les stents pharmacologiques ? imprégnés⁵. Enfin, au moment de la procédure, on recommande un traitement I.V. par un anti GP IIb/IIIa avec l'une des trois molécules actuellement disponibles : l'abciximab (Reopro®), l'éptifibatide (Integrilin®) et le tirofiban (Aggrastat®).

5. Pontages coronaires

En cas de CABG (pontage aorto-coronaire) :

Proposition : AAS 75-150 mg/j au long cours (début 6 heures après l'intervention en l'absence de complications hémorragiques). En cas d'intolérance, d'allergie

ou d'échec, le clopidogrel s'impose (dose de charge 300 mg, 6 heures après l'intervention puis 75 mg/j). On arrêtera le clopidogrel au moins 5 jours avant la chirurgie.

En cas de pontages sur la mammaire interne :

Proposition : AAS 75-150 mg/j au long cours.

6. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Proposition : AAS 75-150 mg/j au long cours. Idem en cas de greffe (veineuse ou prosthétique) infra-inguinale et en cas de procédure endovasculaire (avec ou sans stent) au niveau du carrefour aortique ou des membres inférieurs.

ASSOCIATIONS DIVERSES

1. Associations d'antiagrégants plaquettaires

Certaines combinaisons d'antiagrégants plaquettaires sont recommandables : association AAS avec clopidogrel, dipyridamole et/ou anti GP IIb/IIIa. Il faut toutefois insister sur quelques points importants.

Si le **clopidogrel** réduit le risque de complications cardiovasculaires, il est coûteux ; certains patients (jusqu'à 22 %) sont non-répondeurs et son association avec AAS accroît le nombre de complications hémorragiques majeures (13,7 % *versus* 2,7 % avec l'AAS seule), en particulier lorsque la dose est supérieure à 100 mg.

L'étude CURE⁶ publiée en 2003, recherche les bénéfices et risques de l'ajout de clopidogrel à différents dosages d'AAS en cas de syndrome coronaire aigu dans le but de prévenir une récurrence. L'association s'est révélée bénéfique quelle que soit la dose d'AAS. Cependant les risques hémorragiques augmentent avec l'augmentation de la dose d'AAS, avec ou sans clopidogrel, sans augmentation de l'efficacité. Selon l'étude, la dose optimale d'AAS se situe entre 75 et 100 mg/j, avec ou sans clopidogrel.

L'étude MATCH⁷ publiée en juillet dernier évalue l'efficacité de l'ajout d'AAS au clopidogrel en prévention de récurrence d'accident ischémique transitoire ou d'AVC.

Elle ne démontre en fait aucun bénéfice préventif. Cependant le risque d'hémorragies graves est doublé par rapport au traitement par clopidogrel seul, à savoir respectivement 2,6 % et 1,3 %.

Le dipyridamole associé à l'AAS n'est indiqué qu'en prévention d'une récurrence d'AIT ou d'AVC ischémique.

Les anti GP IIb/IIIa ne sont indiqués qu'en administration I.V. Aucune d'entre elles n'est efficace *per os* ; au contraire, certaines ont été arrêtées prématurément du fait d'un excès de mortalité (étude BRAVO).

2. AAS + inhibiteur de la pompe à protons (IPP)

La prescription systématique d'IPP lors de la prise d'AAS 75-150 mg/j n'est pas recommandée. Aucune étude n'a démontré l'utilité d'une telle stratégie dans la prévention de l'ulcère gastro-duodénal.

Par contre, chez d'anciens ulcéreux, même sans *Helicobacter pylori*, le risque de récurrence ulcéreuse est moindre en prenant un IPP aux doses traditionnelles de 20 à 30 mg/j⁸. La stratégie préventive anti-ulcéreuse doit être personnalisée en tenant compte de tous les facteurs de risque (âge, co-prescription d'un AINS, antécédents de maladie ulcéreuse, ...).

3. AAS + IECA (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine)

Cette association ne pose pas de problème si les doses d'AAS sont inférieures ou égales à 160 mg/j. En effet, il est possible que des doses supérieures ou égales à 325 mg/j puissent influencer défavorablement la survie chez des patients souffrant d'une décompensation cardiaque⁹.

4. AAS + anticoagulant (héparine, AVK)

Cette association est indiquée dans certains cas :

- une fibrillation auriculaire emboligène ;
- une maladie veineuse thrombo-embolique chez un coronarien (pour mémoire, l'AAS n'a pas de place dans la prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique) ;
- une pathologie insuffisamment contrôlée par l'AAS comme le syndrome des anticorps antiphospholipides ;
- une prothèse valvulaire mécanique à haut risque thrombo-embolique.

Les risques hémorragiques ne sont pas négligeables et diverses mesures de prudence s'imposent :

- éviter de dépasser 100 mg d'AAS/j ;
- contrôler strictement l'INR (à maintenir ≤ 3) ;
- éviter l'utilisation d'une héparine de bas poids moléculaire en cas d'insuffisance rénale (clearance ≤ 30 mL/min) ; la dose thérapeutique doit en tous cas être réduite à 0,5mg/kg ;
- en cas de démence, d'épilepsies, de chutes à répétition...

5. AAS + statine

Les statines ont un double effet préventif, anti-LDL-C et anti-inflammatoire, avec stabilisation de la plaque d'athérome. On a pu montrer le bénéfice de leurs associations avec l'AAS pour prévenir les complications coronaires et cérébrales ischémiques. Cette association demeure sous-prescrite.

LE DOSSIER NOIR DE L'ASPIRINE

Il se compose de contre-indications, d'effets indésirables, d'interactions et des phénomènes de résistance.

Les contre-indications absolues sont nombreuses et diverses

Une diathèse hémorragique, une maladie ulcéreuse gastro-duodénale active, une maladie inflammatoire intestinale (maladie de Crohn et RCUH), une allergie aux salicylés, aux AINS (y compris les anti COX-2), à la tartrazine, une insuffisance hépatique ou rénale grave (risque d'accumulation d'AAS), la grossesse (possibilité d'effet tératogène et de fermeture prématurée du canal artériel au 1^{er} trimestre) et l'allaitement¹⁰.

Les effets indésirables ne sont pas négligeables

Certains sont dose-dépendants. Il s'agit d'ulcérations et d'hémorragies gastro-duodénales, d'hémorragies cérébrales (risque x 1,4) et du salicylisme (signes précurseurs = acouphènes).

D'autres sont dose-indépendants, comme les réactions d'hypersensibilité à IgE (bronchospasme, urticaire, angio-œdème, choc anaphylactique), accidents observés chez 10 % des asthmatiques avec polyposse nasale (triade de Widal).

La résistance à l'aspirine

Ce phénomène, réel ou supposé, est évoqué de longue date dans diverses circonstances cliniques ou biologiques :

- en ordre principal, l'échec de la prévention antithrombotique ;
- accessoirement, l'incapacité à prolonger le temps de saignement, à modifier les tests d'adhésivité/agrégation plaquettaire ou à inhiber la production de thromboxane A₂.

La littérature dans ce domaine est peu claire avec des résultats très hétérogènes (de 10 à 25 %) liés à la diversité des tests utilisés et des dosages. Il est à noter qu'une résistance au clopidogrel est observée chez un pourcentage comparable de patients. Seuls les échecs cliniques avérés devraient être pris en compte.

Les interactions dose-dépendantes

Elles sont responsables à hauts dosages :

- de la majoration du risque hémorragique avec les anticoagulants, les corticoïdes, le clopidogrel (ou la ticlopidine), l'alcool, les AINS, les anti GP IIb/IIIa, du risque d'hypoglycémie avec un insulino-sécréteur (sulfonylurée, glinide), des effets secondaires du méthotrexate, des taux plasmatiques de digoxine.
- de la perte d'efficacité de la spironolactone, des diurétiques de l'anse, des uricosuriques (par frénation de la sécrétion tubulaire), et des antihypertenseurs y compris les IECA.

Tableau 2 : Conditionnement et coût des inhibiteurs des fonctions plaquettaires.

AAS

Aspirine 100®

Comp. non enrobés
30 comp. : 2,64 € non remboursé

Cardio-Aspirine®

Comp. enrobés à 100 mg
30 comp. : 3,75 € non remboursé
60 comp. : 6,36 € non remboursé

Asaflow®

Comp. enrobés à 80 et 160 mg
56 comp. à 80 mg : 4,59 € non remboursé
60 comp. à 160 mg : 7,95 € non remboursé

AAS 25 mg + Dipyridamole retard 200 mg

Aggrenox®

60 comp. : 17,12 € remboursement (Bf)

Clopidogrel

Plavix®

28 comp. à 75 mg : 58,67 € remboursement (Bf)

CONCLUSIONS

L'antiagrégation plaquettaire demeure en 2005 une des pierres angulaires de la prévention et du traitement de la maladie athérombotique. L'AAS reste l'antiagrégant de référence. On peut brièvement le positionner comme suit, en privilégiant la forme " nue " (non enrobée) en cas d'urgence et la forme enrobée en entretien (Tableau 2).

En traitement d'urgence :

- En cas d'infarctus myocardique, de syndrome coronarien aigu, d'AIT ou d'AVC ischémique.
- Dose de charge de 300 mg pendant 10 jours et poursuite par 75-150 mg/j.

En prévention primaire :

- En fonction de l'échelle de Framingham (> 10 % de risque coronaire à 10 ans).
- Dose de 75-100 mg/j.

En prévention secondaire :

- En cas de pathologie cardiovasculaire athéromateuse (quel que soit le site) et pour les diabétiques.
- Dose de 75-150 mg/j.

En cas d'allergie, d'échec ou d'intolérance à l'AAS : clopidogrel (Plavix®) 300 mg en dose de charge et 75 mg/j en entretien.

Dans certaines circonstances cliniques à hauts risques, l'association d'AAS et de clopidogrel est souhaitable mais en raison des risques hémorragiques, elle n'est pas recommandée, sauf dans le cadre d'études cliniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Antithrombotic Trialist's Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 ; 324 : 71-86
2. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004 ; 25 : 166-81
3. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy : Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2004 ; 126 (Suppl) : 163S-696S
4. CAPRIE Steering Committee : A randomised, blinded trial of clopidogrel *versus* aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996 ; 348 : 1329-39
5. Mc Fadden EP, Stabile E, Regar E et al : Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004 ; 364 : 1519-21
6. Peeters RJG, Mehta SR, Fox KAA et al : Effects of Aspirin Dose When Used Alone or in Combination With Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. Observations From the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study. *Circulation* 2003 ; 108 : 1682-7
7. Diener JC, Bogousslavsky J, Brass LM et al on behalf of the MATCH investigators : Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH) : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 331-7
8. Lai KC, Lam SK, Chu KM et al : Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 2033-8
9. Guazzi M, Brambilla R, Reina G et al : Aspirin-angiotensin-converting enzyme inhibitor coadministration and mortality in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 1574-9
10. Imperiale TF, Petruis AS : A meta-analysis of low-dose aspirin for prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA* 1991 ; 266 : 260-4

Correspondance et tirés à part :

J.C. WAUTRECHT
Hôpital Erasme
Service de Pathologie vasculaire
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 12 novembre 2004 ; accepté dans sa version définitive le 2 décembre 2004.