

*Les antiagrégants
plaquettaires
dans la maladie artérielle
périphérique*

J. Vogel

Plan

- *La maladie athéromateuse*
- *Mécanismes de la thrombose artérielle*
- *Mécanismes d'action des AAP*
- *Maladie VP et AAP*
- *Nouveaux aspects*

Athérosclérose

- *Phénomène purement inflammatoire ?*
- *Phénomène purement sclérosant ?*
 - *athera « bouillie de farine ou de gruau »*
 - *sclérose..*
- *Augmentation de la prévalence avec mode de vie occidental > 50 ans de syndrome métabolique en Amérique du Nord*

IAMI

- *Troisième manifestation de la maladie athéromateuse*
- *Environ 202 millions de personnes touchées dans le monde, ... 25% de plus qu'en 2000*
- *... alors que la mortalité CV globale ajustée à l'âge diminue, celle liée à l'IAMI augmente et le taux d'amputation aux MI ne varie pas*

IAMI

- *REACH registry (2009)*
 - *40% des IAMI présentent un IM, AVC, mort CV ou hospitalisation dans les 3 ans de suivi*
 - *Coronaropathes : 30%*
 - *AVC 28%*

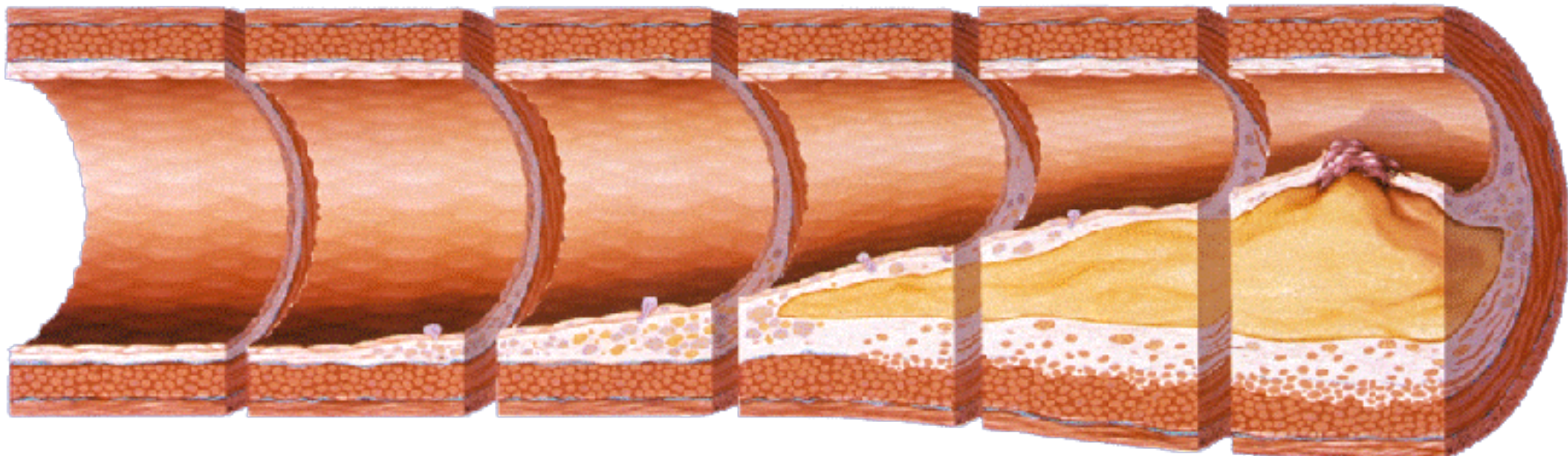
- *Patients avec IAMI sous-traités ?*
 - *Perception d'une maladie moins « grave » que le cœur ou le cerveau ?*
 - *Manque de consensus sur le ttt antiplaquettaire ? Manque de littérature ?*

Rôle de l'endothélium

- Une des fonctions essentielles:
 - Faciliter le transport des protéines et lipoprotéines et autres composants solubles vers les tissus sous-jacents
- Forces de cisaillement laminaires
 - Induisent un phénotype endothélial anti-inflammatoire, antioxydant et anti-thrombotique
- Bifurcations artérielles, courbures
 - Sites de prédilection pour inflammation, augmentation perméabilité, stress oxydatif, sensibilité aux FR

Processus lent

Cellules spumeuses Stries lipidiques Lésion Athérome Plaque fibreuse Complication de la lésion / rupture



Dysfonction endothéliale

Dès la 1^{ère} décennie

Dès la 3^e décennie

Dès la 4^e décennie

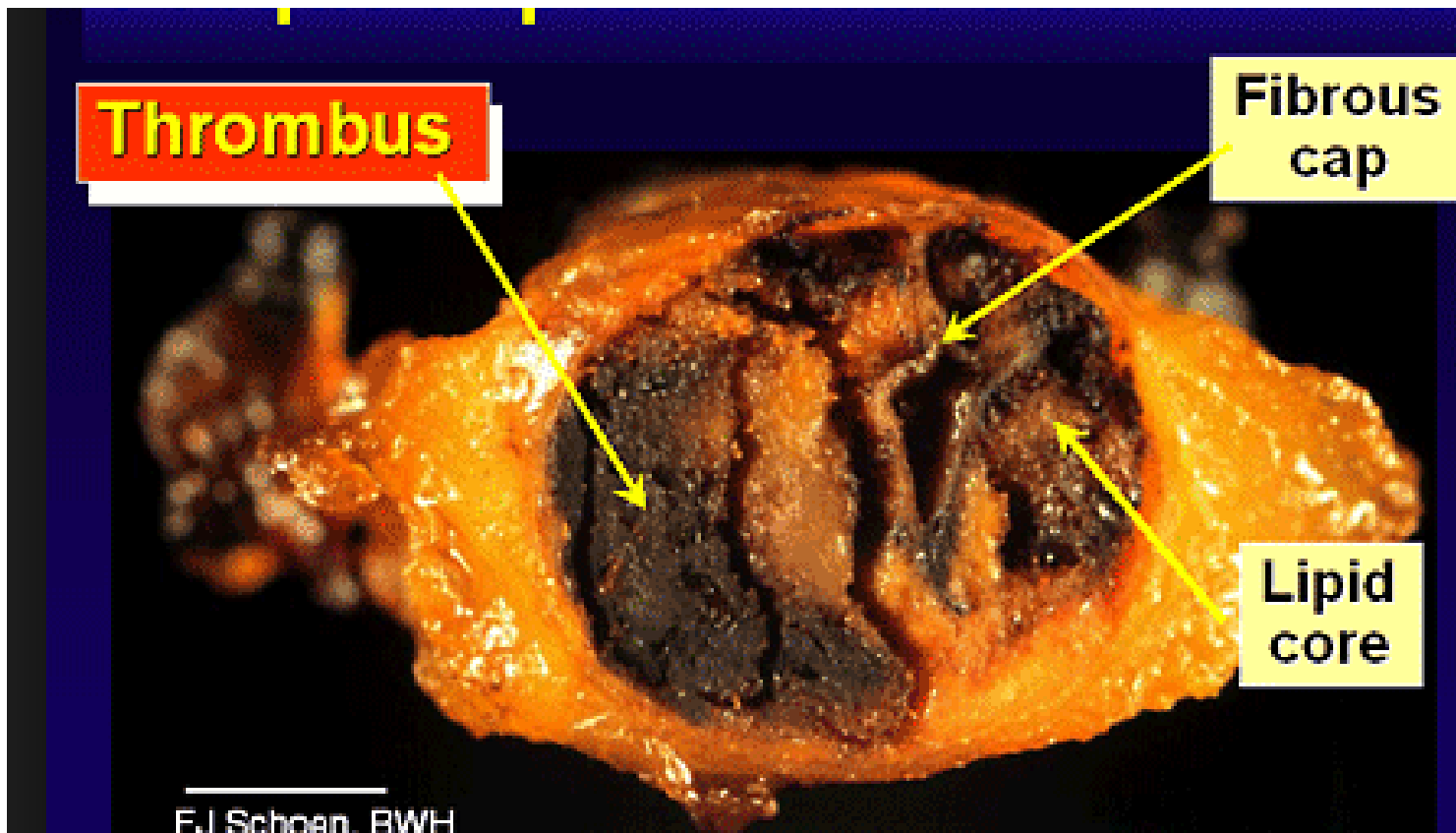
Croissance essentiellement par accumulation de lipides dans les macrophages au niveau sous-endothélial

Musculature lisse et collagène

Thrombose hématoire

Rupture ...

- *Activation des mécanismes normaux de l'hémostase via clou plaquettaire*



Physiopathologie de la thrombose

Veineuse / Fibrillation atriale

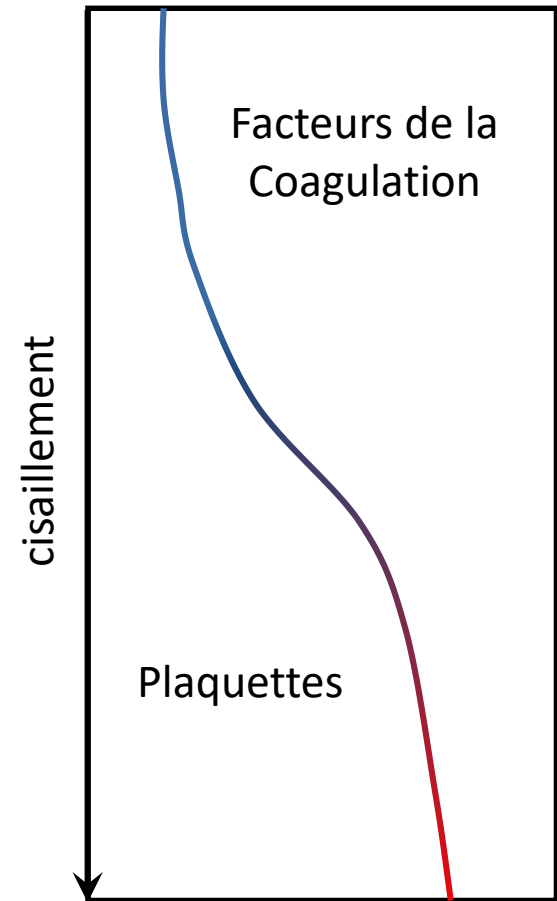
*Faible contrainte de cisaillement (shear stress)
Importance de la stase*

→ **ANTICOAGULANTS**

Artérielle

*Forte contrainte de cisaillement
Importance de l'intégrité de la paroi du vaisseau
Fonction plaquettaire au premier plan*

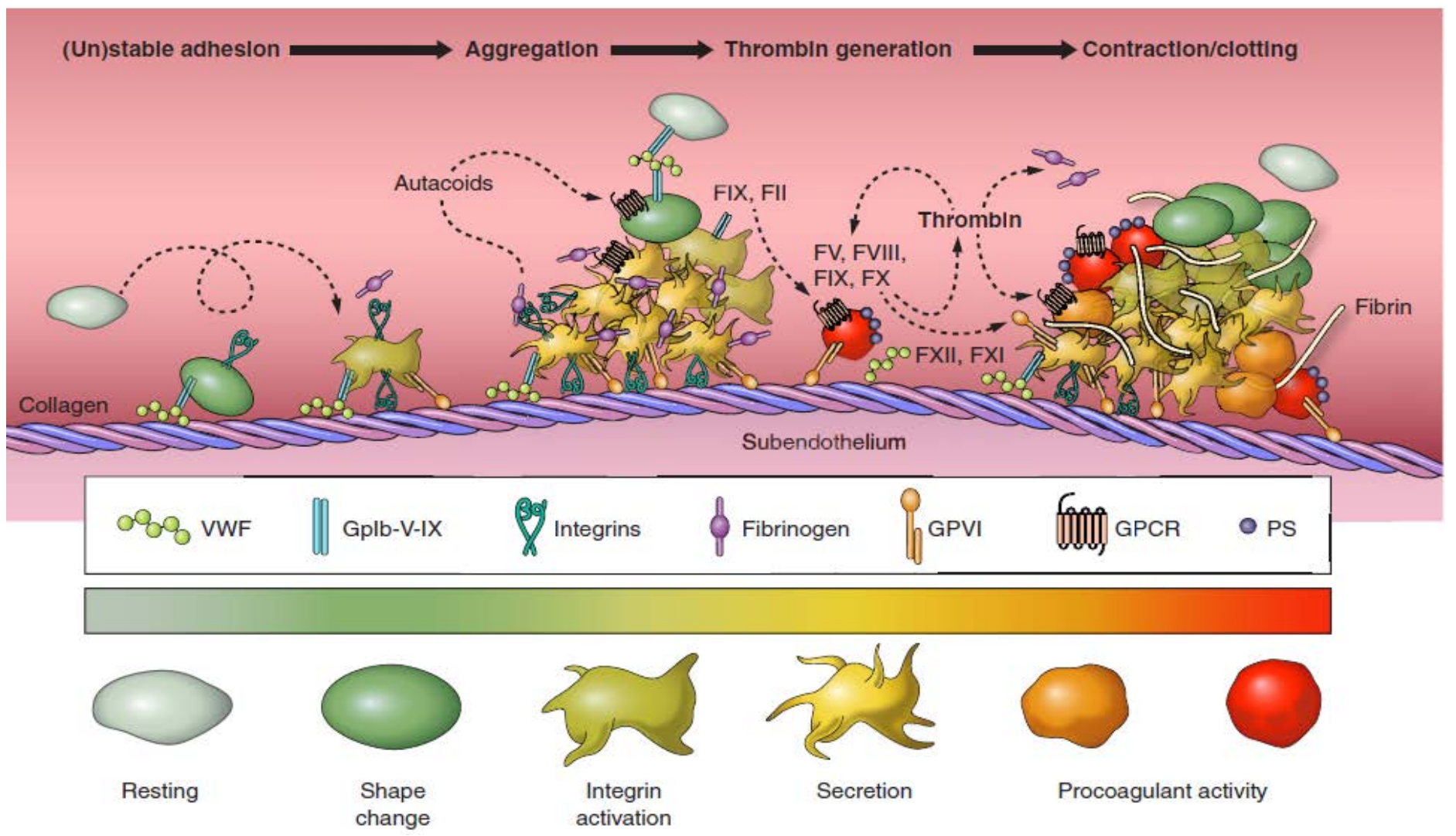
→ **ANTIPLAQUETTAIRES**



Plaquettes

- *Activation des plaquettes joue un rôle central dans le développement des lésions athéromateuses et de la thrombose artérielle*

Hémostase: une histoire de facteurs ET de cellules..



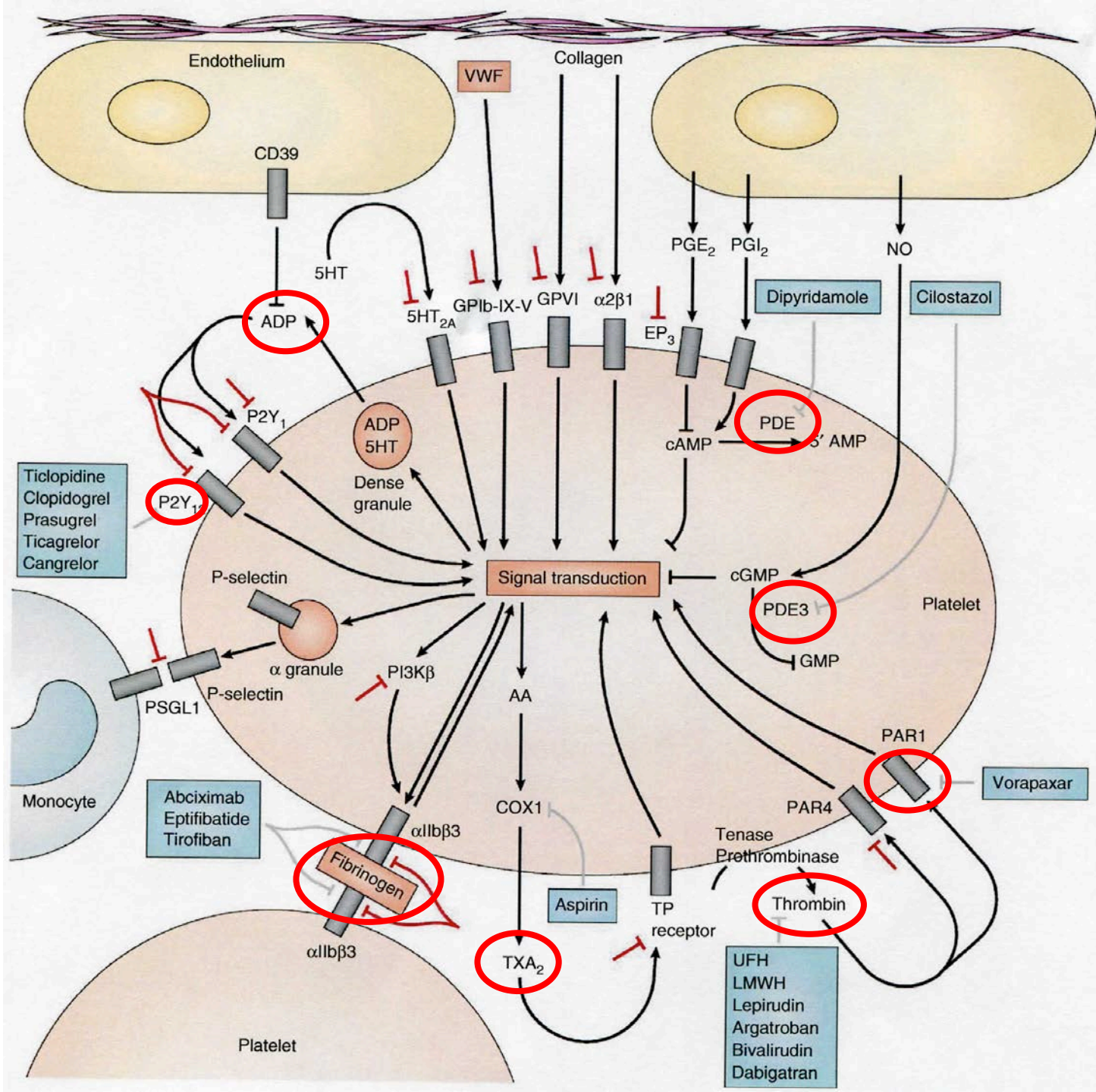
Les antiagrégants plaquettaires

- *Inhibiteurs des cyclooxygénases (COX)*
 - *Aspirine : inhibition de synthèse de TXA2*
- *Inhibiteurs des récepteurs à l'ADP = récepteur P2Y₁₂*
 - *Thiénopyridines : Clopidogrel, Prasugrel*
 - *Antagonistes directs : Cangrelor, Ticagrelor*
- *Inhibiteurs de la phosphodiesterase*
 - *dipyridamole*

Les antiagrégants plaquettaires

- *Inhibiteurs de l'interaction fibrinogène-GPIIB IIIA*
 - *Abciximab Reopro®* (fragment Fav AC monoclonal)
 - *Tirofibran Agrasta®* (dérivé de la tyrosine)
 - *Eptibibatide Integrelin®* (peptide cyclique, liaison réversible)

- *Inhibiteurs du récepteurs à la thrombine*
 - *Vorapaxar®*

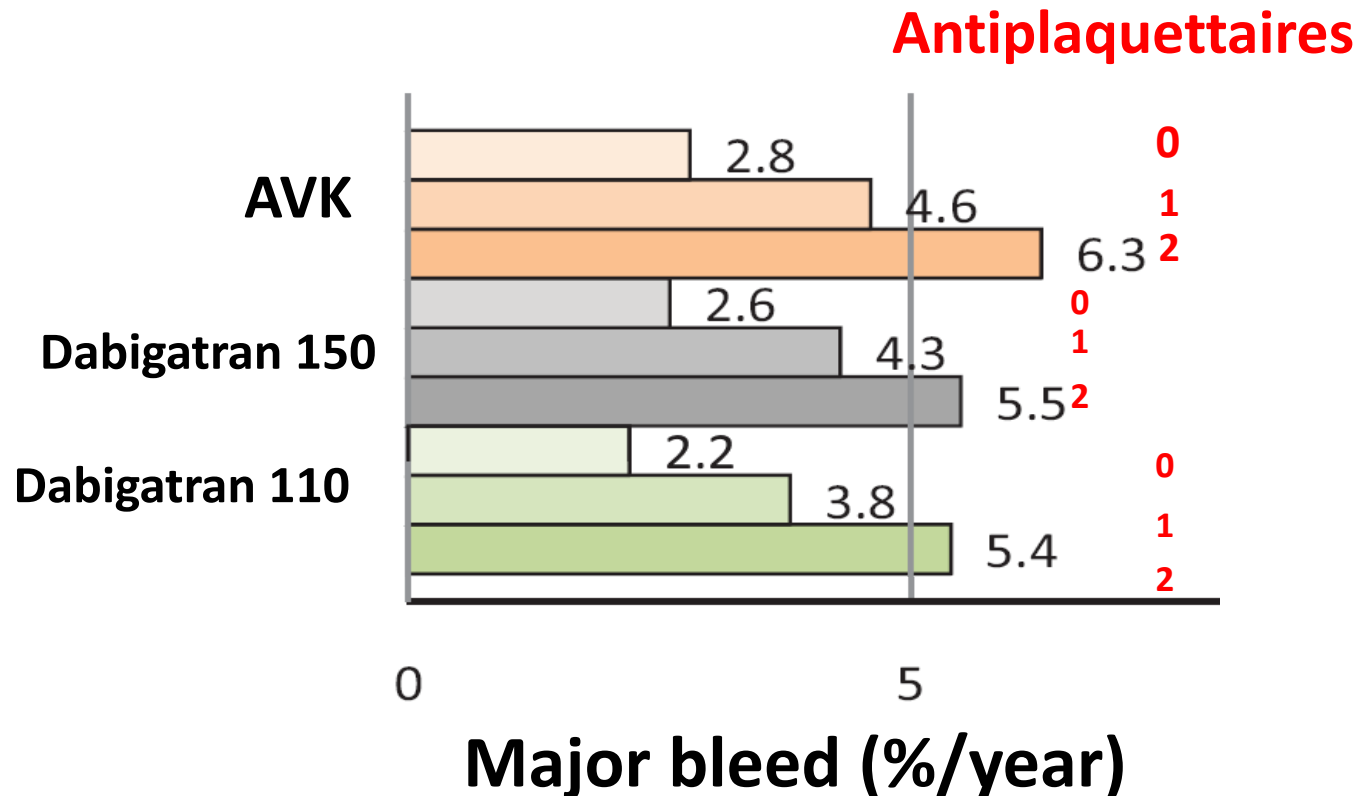


« Si un médicament n'a pas d'effet secondaire, c'est qu'il n'a pas d'effet primaire. Il est illusoire de croire qu'un médicament efficace n'a pas d'effets secondaires »

Georges Peters (1920-2006), Professeur de Pharmacologie, FBM Lausanne

Risque de saignement

Etude RE-LY : 5789 sous aspirine, 351 sous clopidogrel,
812 patients sous bithérapie



Un peu de littérature

AAP et IAMI Stable

AAP lors d'IAMI stable

- *Données le plus souvent tirées de sous-analyses d'études comprenant IM, AVC*
- *Efficacité jugée habituellement sur des accidents artériels composites, assez rarement uniquement sur atteinte MI*
- *Prise en compte habituellement des IAMI symptomatiques*

ASA et IAMI stable, asymptomatique

- **POPADAD** (*Prevention of progression of arteriel disease and diabetes 2008*)
 - *Patients diabétiques: pas de différence des complications avec ou sans ASA*
- **AAA** (*Aspirine for asymptomatic atherosclerosis 2010*)
 - *..- pas de différence après 8 ans*

Pas assez puissantes pour sous-groupe claudicant ?

ASA et IAMI symptomatique

- *Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002)*
 - *Meta-analyse de 42 études montre diminution de 23% des complications sous antiagrégant*
- *CLIPS (2007) (Critical Leg Ischaemia Prevention Study)*
 - *IAMI I et II*
 - *Diminution après 2 ans des complications globales*
6.5% ASA vs 15.5% placebo (IC 0.2-0.82)

- *Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease 2007*
 - *Meta-analyse 18 études*
 - *Diminution non significative des accidents sous ASA*
 - *Mais : anciennes études, collectifs petits et souvent suivi court*

P2Y₁₂ inhibiteurs ADP (clopidogrel)

- *CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic events) (1996)*
 - *Supériorité Clopi 75 mg vs 325 ASA
5.3% vs 5.8% ASA (IC 0.84-0.997)*
 - *Sous-groupe claudicant
3.7% vs 4.9% ASA (IC 0.64-0.91)*
*bénéfice encore plus marqué pour les patients
diabétiques ou ayant déjà présenté des complications*
Moins de complications hémorragiques

P2Y₁₂ inhibiteurs ADP (ticagrelor)

- *EUCLID (Examining Use of Ticagrelor in Peripheral Artery Disease)* (2017)
 - *Supériorité vs Clopidogrel ?*
 - *Après 2.5 années de suivi, pas de différence : 10.8% vs 10.6% (IC 0.92-1.13)*
 - *Pas de différence de saignement*
 - *Pas de différence dans le sous-groupe avec antécédents symptomatiques*

Double anti-agrégation

- **CHARISMA** (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Managment and Avoidance) 2007 ASA+ Clopi vs ASA
 - Patients avec maladie CV avérée ou multiples FR
 - Un peu moins de complication sous double AAP, NS
 - Plus de saignements
 - Pourrait être plus efficace chez les patients à très haut risque de complication et faible risque de saignement

Double anti-agrégation

- *Ticagrelor plus ASA*
 - *PLATO et PEGASUS-TIMI 54*
 - *PLATO sous-groupe IAMI un peu moins de complications double AAP mais NS*
 - *PEGASUS sous-groupe IAMI: diminution des complications sous Ticagrelor 60 2 x/j, mais dans l'étude TIMI saignements majeurs 2-3 x supérieurs*
 - *Risque de saignements augmenté dans les études cardiologique à ttt prolongé.....*

Anticoagulation

- *ACO + ASA vs ASA*
 - *WAVE* (Warfarine Antiplatelet Vascular Evaluation) 2007
 - *Pas de réduction des complications*
 - *COMPASS* (Cardiovascular Outcome for People Using Anticoagulation Strategies) 2017
 - *ASA*
 - *Rivaroxaban 2 x 2.5 mg + ASA*
 - *Rivaroxaban 2 x 5 mg*

Après revascularisation

Revascularisation chirurgicale

- *Peu d'études contrôlées après revascularisation chirurgicale*
 - *Sous-groupe Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002)*
 - *Diminution de 22% des accidents majeurs MI*
 - *Cochrane Review Antiplatelet agents for preventing thrombosis after periperal arterial bypass surgery (2015)*
 - *Bénéfice ASA +/- dipyridamole, surtout pour pontages synthétiques*

- *CASPAR (Clopidogrel and ASA in bypass Surgery for peripheral arterial disease) 2010*
 - *CLO +ASA vs ASA dans pontages distaux*
 - *Pas de différence à un an, petit avantage de double AAP pour pontages prothétiques, avec plus de saignements*
- *BOA (Bypass oral anticoagulant or ASA) 2000*
 - *ACO 3.0-4.0 vs ASA*
 - *Pas de différence globale, un peu mieux ACO pour veines, au prix de saignements*

Revascularisation endovasculaire

Revascularisation endovasculaire

- *Antithrombotic Trialist's métaanalyse 2002*
 - Diminution NS des accidents majeurs aux MI avec AAP (2.5% vs 3.6% OR réduction 29%) pour angioplasties périphériques
- *Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment (Cochrane) 2012*
 - ASA + Dip vs placebo supérieurs à 6 mois

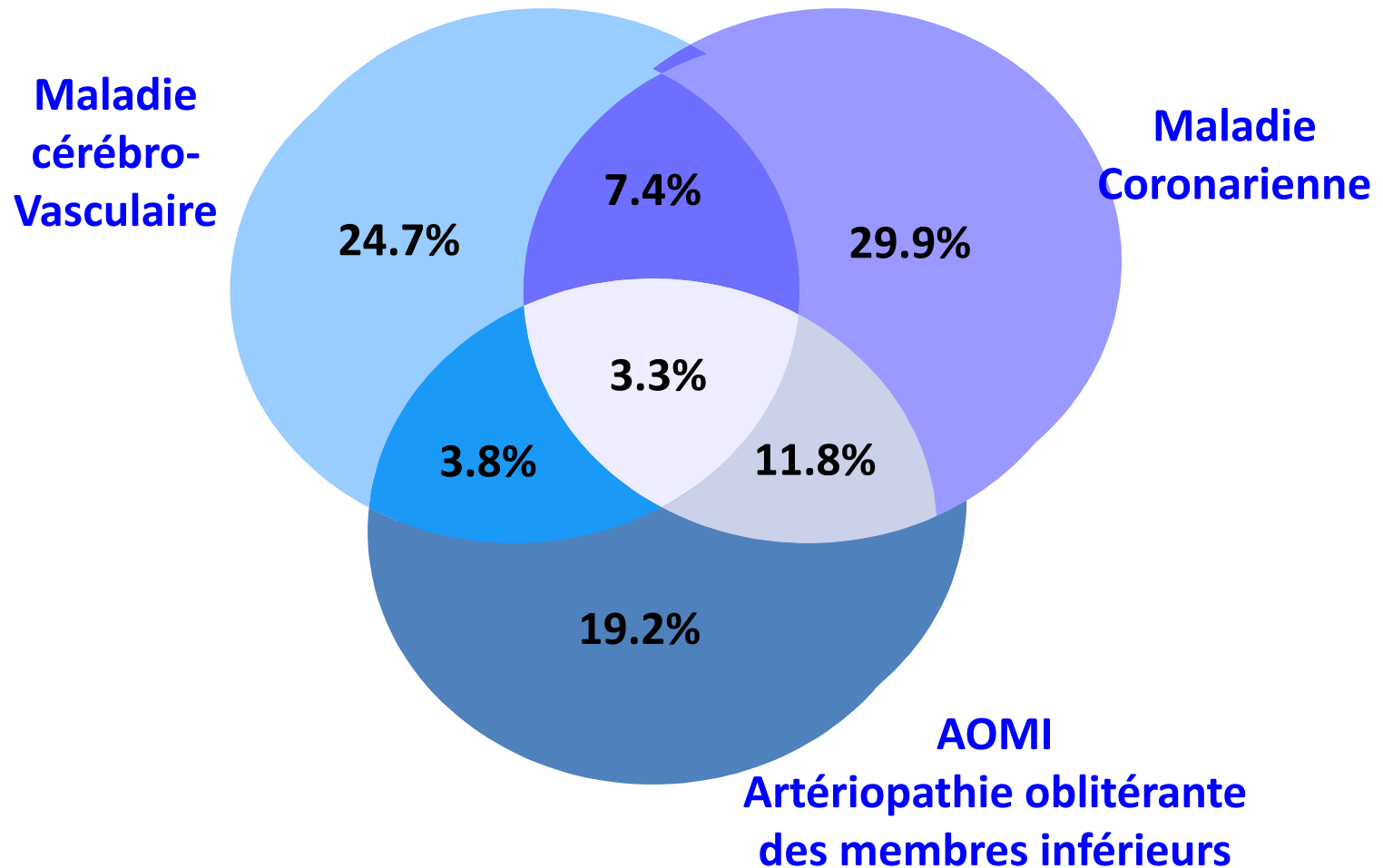
- *MIRROR (Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy) 2012*
 - *Bénéfice de la double antiagrégation ASA Clopi à 6 mois, ... qui disparaît à un an*

IAMI et AAP : que faire ?

IAMI asymptomatique

- Pas d'évidence d'efficacité des AAP pour l'atteinte périphérique à ce stade*
- Par contre vu le risque d'atteinte des autres secteurs artériels une prescription d'ASA 100 mg semble raisonnable*

Localisations multiples



AMI symptomatique

- Malgré les données relativement peu robustes, un ttt par ASA ou Clopi peut être recommandé, notamment par analogie avec des données solides pour la prévention secondaire après syndrome coronarien ou AVC.*
- Petit plus avec Clopi (CAPRIE)*
- À suivre : Rivaroxaban 2 x 2.5 avec ASA
COMPASS*

Revascularisation

- *Revascularisation chirurgicale*
 - *Antithrombotique sans limite de temps*
 - *ASA*
 - *Clopi*
 - *ASA + Rivaroxaban*
 - *Patients à risque élevé*
 - *Prothèse infrainguinale,*
 - *Pontages sous-poplités*
 - *Pauvre run-off*
 - *Lésions diffuses*
 - *ASA + Rivaroxaban ? Double AAP? ACO ?*

- *Revascularisation endovasculaire*
 - *Malgré l'absence de données solides*
 - *Double AAP 1- 6 mois, puis mono*
 - *Pas de données pour une prophylaxie différente si angioplastie simple, stenting ou ballon éladé*
 - *Etude en cours, VOYAGER PAD (ASA + Riva) revascularisation chirurgicale ou endovasculaire devrait nous aider*

Et la dose ?

- *Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose : analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2018*
 - *Métaanalyse, 120'000 patients, prévention primaire accidents vasculaires*

- *Faibles doses (75-100 mg/j)*
 - *Efficace patients 50-69 kg*
 - *Pas confirmé <50 kg*
 - *> 70 kg : augmentation de la mortalité 1^{er} accident vasculaire et chez les > 70 ans*
 - *Diminution du risque d'hémorragie sévère > 90 kg*
- *Fortes doses*
 - *Diminution risque >70 kg ou plus avec 300 mg*
 - *Diminution risque >90 kg avec 500 mg*
 - *Fenêtre thérapeutique en fonction du poids?*

Et encore

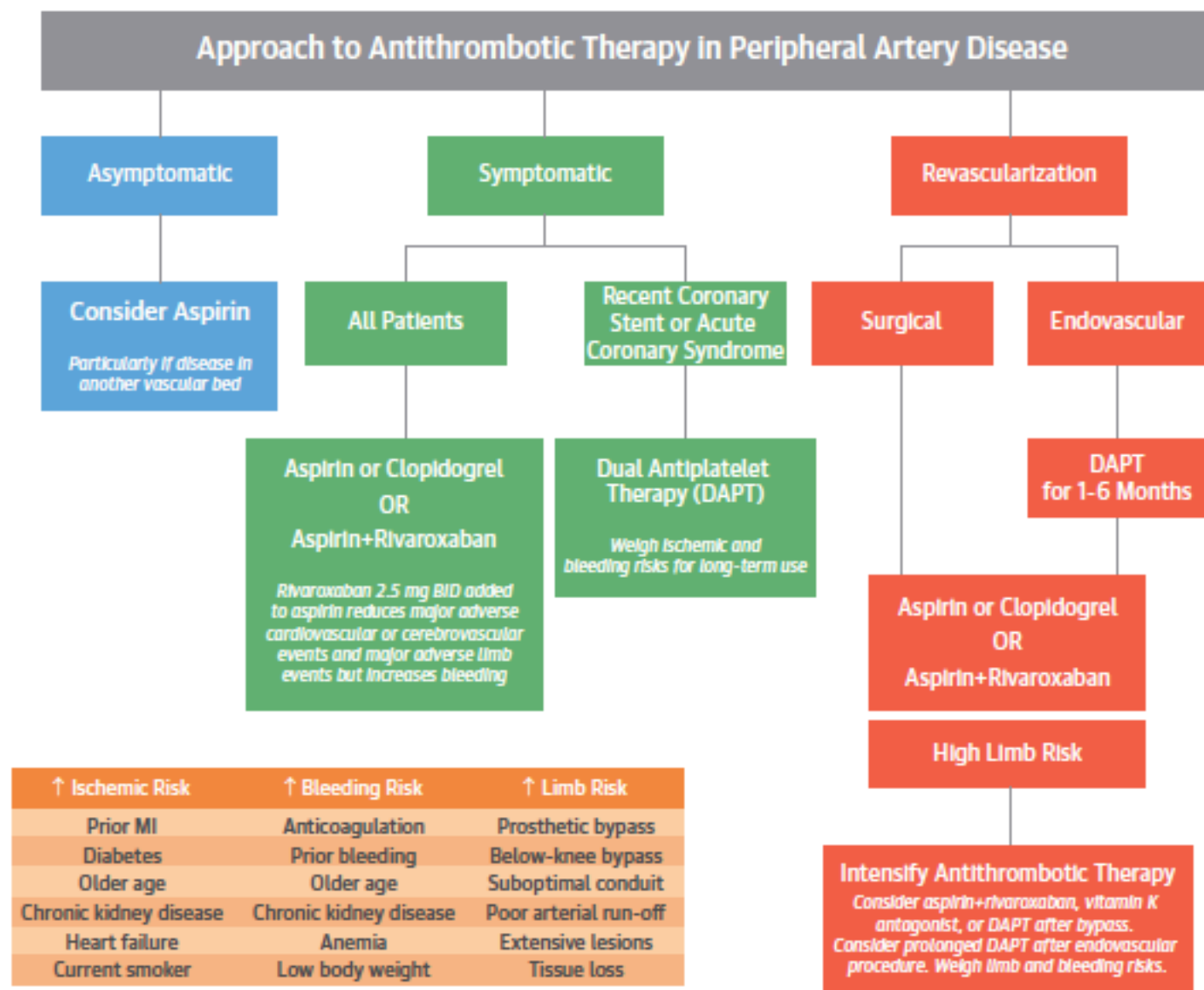
- *Effet de certains hypolipémifiants et anti-diabétiques*
- *Poursuite des études sur la réduction de l'inflammation de la paroi artérielle*
- *Et surtout*
 - *Corriger les FR du patient, cholestérol, HTA, diabète, tabac...*

TABLE 3 Guidelines on Antithrombotic Therapy in PAD

	SVS 2015	AHA/ACC 2016	ESC 2017
Asymptomatic PAD	No recommendation	Antiplatelet therapy is reasonable in ABI ≤ 0.90 (IIa, C-EO) Usefulness of antiplatelet therapy is uncertain in ABI 0.91–0.99 (IIb, B-R)	Antiplatelets not routinely recommended (III, A)
Symptomatic PAD	Aspirin 75–325 mg (I, A) Clopidogrel 75 mg is an effective alternative to aspirin (I, B) Warfarin should not be used to reduce cardiovascular events (I, C)	Aspirin (75–325 mg) or clopidogrel (75 mg) SAPT (I, A) Usefulness of aspirin + clopidogrel DAPT is not well established (IIb, B-R) Anticoagulation should not be used to reduce ischemic events (III, A)	Aspirin or clopidogrel SAPT (I, A) Clopidogrel may be preferred over aspirin (IIb, B)
Surgical revascularization	Treatment with antiplatelet therapy (aspirin, clopidogrel, or aspirin + clopidogrel DAPT) for venous and prosthetic bypass (II, B)	Aspirin + clopidogrel DAPT may be reasonable to reduce limb events (IIb, C-LD) Usefulness of anticoagulation to improve bypass patency is uncertain (IIb, B-R)	Aspirin or clopidogrel SAPT (I, A) VKA may be considered after vein bypass (IIb, B) Aspirin + clopidogrel DAPT may be considered after below-knee prosthetic bypass (IIb, B)
Endovascular revascularization	Aspirin + clopidogrel DAPT for ≥ 1 month (II, B)	Aspirin + clopidogrel DAPT may be reasonable to reduce limb events (IIb, C-LD)	Aspirin + clopidogrel DAPT for ≥ 1 month after stent placement (IIb, B) followed by long-term aspirin or clopidogrel SAPT (I, A)
Specific antithrombotics	—	Benefit of vorapaxar added to existing antiplatelet therapy is uncertain (IIb, B-R)	—

Values in parentheses are Class, Level of Evidence.

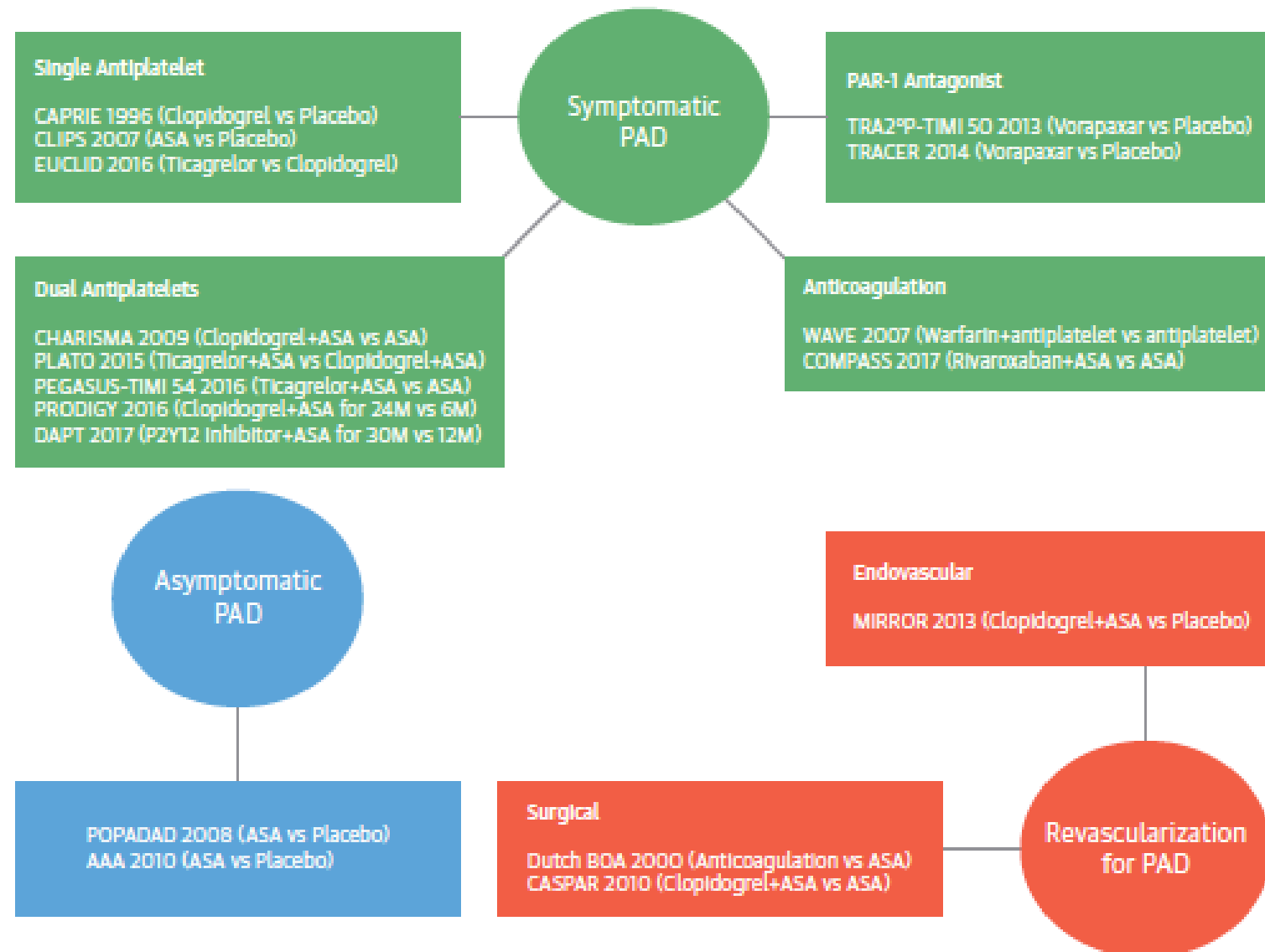
AHA/ACC = American Heart Association/American College of Cardiology; B-R = level B randomized; C-LD = level C limited data; C-EO = level C expert opinion; ESC = European Society for Cardiology; SAPT = single antiplatelet therapy; SVS = Society for Vascular Surgery; VKA = vitamin K antagonist; other abbreviations as in [Table 1](#).



Hussain, M.A. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(21):2450-67.

Merci de votre attention

FIGURE 1 Overview of Major Clinical Trials of Antithrombotics in PAD



Quelques références

- *CAPRIE Lancet 1996;348:1329-39*
- *Antithrombotic Trailist' Collaboration BMJ 2002;324:71-86*
- *Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Disease JACC Vol.71,n° 21 2018:2450-67*
- *Novel aspects of antiplatelet therapy in cardiovascular disease Res Pract Thromb Heamost. 2018,1-11*
- *Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease N Engl J Med 2017;377 1319-30*

TABLE 1 Approved antiplatelet agents in cardiovascular disease

Agent	Structure	Administration	Mechanism	Indication
Aspirin	Acetylsalicylic acid	Oral	COX-1 inhibition	CAD, PAD, CVD, CABG, CEA, coronary and peripheral stents
Ticlopidine	Thienopyridine	Oral	P2Y ₁₂ inhibition	CVD, coronary stents
Clopidogrel	Thienopyridine	Oral	P2Y ₁₂ inhibition	Prior MI, stroke or symptomatic PAD, as monotherapy; ACS or coronary stenting, in combination with aspirin
Prasugrel	Thienopyridine	Oral	P2Y ₁₂ inhibition	ACS patients undergoing PCI with stenting, in combination with aspirin
Ticagrelor	Triazolopyrimidine	Oral	P2Y ₁₂ inhibition	ACS patients, in combination with aspirin
Cangrelor	Adenosine triphosphate analog	Intravenous	P2Y ₁₂ inhibition	P2Y ₁₂ inhibitor naïve PCI patients
Abciximab	F _{ab} fragment of mouse human chimeric antibody 7E3	Intravenous	GPIIb-IIIa inhibition	PCI
Tirofiban	Non-peptide mimetic based on RGD	Intravenous	GPIIb-IIIa inhibition	ACS, PCI
Eptifibatide	KGD-containing cyclic heptapeptide	Intravenous	GPIIb-IIIa inhibition	ACS, PCI
Vorapaxar	Tricyclic himbacine derivative	Oral	PAR-1 inhibition	Prior MI, PAD

ACS, acute coronary syndrome; CABG, coronary artery bypass graft; CEA, carotid endarterectomy; CAD, coronary artery disease; COX-1, cyclooxygenase-1; CVD, cerebrovascular disease; GPIIb-IIIa, glycoprotein IIb-IIIa; KGD, Lys-Gly-Asp; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral artery disease; PAR-1, protease-activated receptor-1; PCI, percutaneous coronary intervention; RGD, Arg-Gly-Asp.