

Revue générale

Quel traitement antiplaquettaire proposer au coronarien diabétique ?

RÉSUMÉ : La prise en charge du patient diabétique reste un véritable enjeu de santé publique. La population diabétique, en particulier diabétique de type 2, développera dans plus de 50 % des cas une maladie coronarienne. Elle est la première cause de décès chez ces patients. De plus, 30 % des syndromes coronariens aigus concernent des sujets diabétiques [1].



J. FERRARA, T. CUISSET, P. DEHARO
Service de Cardiologie, CHU Timone, MARSEILLE.

Il est établi que les patients diabétiques présentant un événement ischémique ont un risque de récurrence plus important que les patients coronariens non diabétiques avec un pronostic plus sombre. L'incidence élevée des événements ischémiques au cours du diabète de type 2 s'explique au niveau physiopathologique par l'association de plusieurs mécanismes aboutissant à un état prothrombotique (fig. 1) :

– une hyperactivité plaquettaire et une hypofibrinolyse entraînant une amélio-

ration de l'agrégation plaquettaire et une hypercoagulabilité ;

– une dysfonction endothéliale ;
– une moindre sensibilité des plaquettes aux antiagrégants "historiques" de type aspirine et clopidogrel.

Néanmoins, les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) en 2017 [1] se sont positionnées sur le sujet. Elles recommandent d'adopter une stratégie similaire chez les patients diabétiques et chez les non-diabétiques,

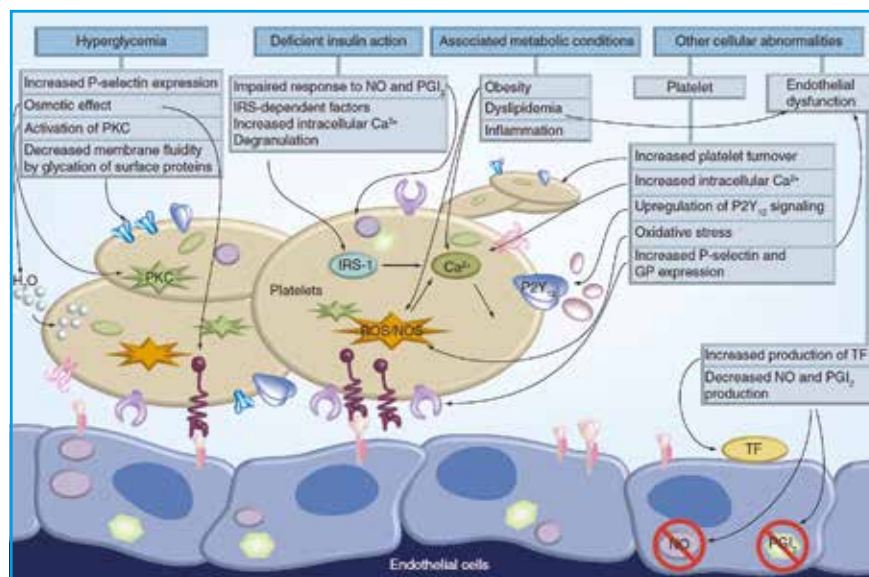


Fig. 1 : Mécanismes physiopathologiques de l'état prothrombotique chez le diabétique.

en considérant que le diabète de type 2 n'est pas un facteur suffisant à lui seul pour modifier la stratégie antiagrégante plaquettaire.

Cependant, à la lumière des dernières études que nous détaillerons plus avant, il semble nécessaire d'optimiser le traitement antiagrégant de cette population. De façon concomitante, l'équilibre du diabète et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire sont essentiels pour prévenir les récurrences d'événements ischémiques.

Rappel sur l'effet des traitements antiagrégants "historiques" chez le diabétique

1. Aspirine

Les patients diabétiques semblent moins sensibles à l'aspirine qu'une population non diabétique. Cela est expliqué par une accélération du *turn-over* plaquettaire qui aboutit à une efficacité immédiate de l'aspirine après la prise s'amendant rapidement. Le nyctémère n'est donc plus couvert. Il a été démontré qu'il existe un échappement nyctéméral au cycle de l'aspirine chez les patients porteurs d'une maladie coronarienne stable diabétique [2]. Cette variation circadienne ne semble pas sensible à la majoration des posologies d'aspirine [3]. La solution ne semble donc pas être d'augmenter mais plutôt de fractionner la prise d'aspirine. En effet, le fractionnement des doses d'aspirine en deux prises (toutes les 12 heures) permet d'assurer une inhibition plaquettaire biologiquement efficace [4].

2. Clopidogrel

Après l'instauration d'un traitement par clopidogrel à doses de charge (300 mg) au cours d'une angioplastie percutanée programmée, ou par clopidogrel en dose d'entretien (150 mg/j) après un syndrome coronarien aigu (SCA), il existe une résistance au clopidogrel avec des

taux d'agrégation plaquettaire supérieurs dans la population des patients diabétiques [5, 6]. L'explication de ce phénomène réside dans le métabolisme à plusieurs étapes du clopidogrel, avec notamment une dégradation hépatique qui est accélérée chez les patients diabétiques.

La solution pourrait donc être l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires, de type inhibiteur du récepteur P2Y₁₂, ne passant pas par cette voie de catabolisme (voie des estérases). En effet, le prasugrel utilise lui aussi la voie des estérases, non pas pour cataboliser mais pour participer à la genèse de son métabolite actif. En revanche, le ticagrelor, lui, est directement actif et ne nécessite pas de métabolisme.

Nous allons donc maintenant nous intéresser à la pratique quotidienne en nous focalisant sur le syndrome coronarien chronique et les syndromes coronariens aigus.

Quid du syndrome coronarien chronique ?

L'antiagrégation plaquettaire dans le syndrome coronarien chronique (SCC) est désormais bien établie avec une bi-

antiagrégation plaquettaire par aspirine et clopidogrel après une angioplastie coronaire suivie d'une mono-antiagrégation plaquettaire après 6 mois.

1. Évidence

La littérature nous permet principalement d'apporter des éléments de réponse sur la décision quant au choix de l'antiagrégant après cette période de 6 mois, le traitement le plus classiquement arrêté étant le Plavix pour laisser l'aspirine seule à vie. Néanmoins, sous aspirine, les patients diabétiques ont un taux de récurrence d'environ 20 % (fig. 2).

>>> Le sous-groupe de l'étude CHARISMA [7, 8], s'intéressant uniquement à la prévention secondaire, semblerait montrer que l'association aspirine + clopidogrel (comparée à aspirine + placebo) permettrait une réduction significative de la survenue de MACE. Il y avait dans cette sous-étude 30 % de patients diabétiques dans chaque groupe.

>>> Une sous-étude de l'étude CAPRIE [9, 10], dans une population similaire, a porté sur le bénéfice de l'utilisation du clopidogrel seul par rapport à l'aspirine seule en prévention secondaire dans une population diabétique ou non dia-

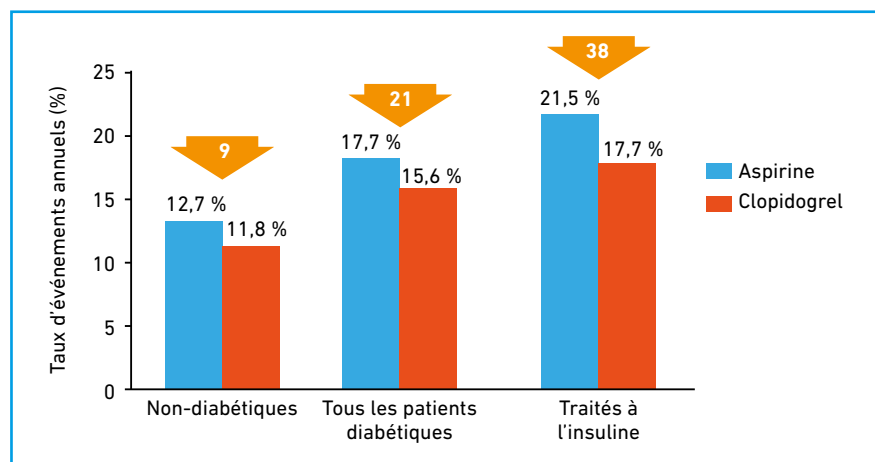


Fig. 2 : Nombre d'événements annuels (décès d'origine vasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, réhospitalisation pour saignement ou ischémie) pour 1000 patients traités par clopidogrel au lieu de l'aspirine chez les patients non diabétiques, diabétiques, ou diabétiques insulino-requérants.

Revue générale

bétique. Le clopidogrel en monothérapie semblerait réduire de façon significative la survenue de MACE par rapport à l'aspirine en monothérapie (réduction absolue du risque 2,1 % ; $p = 0,042$), avec un bénéfice plus important chez les patients traités par insuline.

Par ailleurs, les données de la littérature manquent quant à l'utilisation des nouveaux antiagrégants plaquettaires de type ticagrelor ou prasugrel aussi bien dans la période post-angioplastie qu'au-delà de cette période.

>>> L'étude GLOBAL LEADERS [11] a porté sur l'administration d'aspirine + ticagrelor 1 mois suivie par 23 mois de ticagrelor seul par rapport à l'administration d'aspirine + ticagrelor ou clopidogrel.

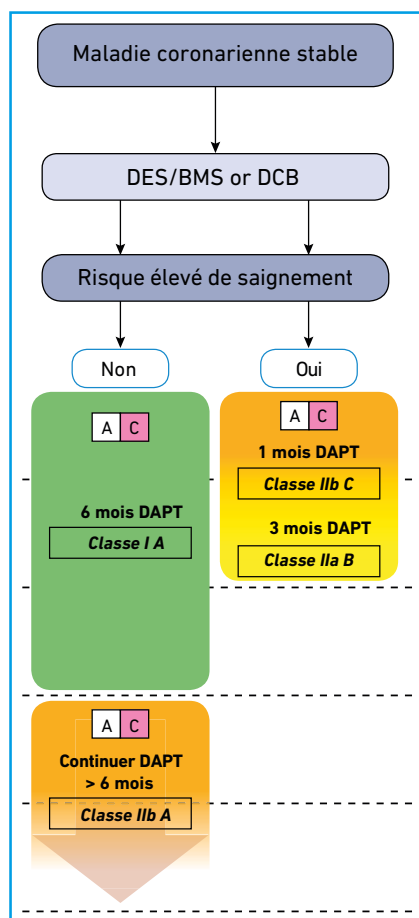


Fig. 3 : Recommandations ESC 2017 sur la stratégie antiagrégante dans la SCAD.

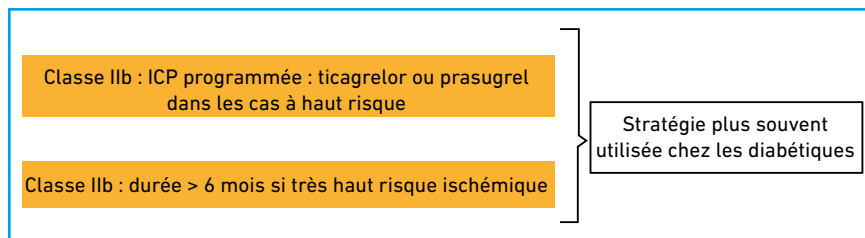


Fig. 4 : Stratégie antiagrégante possible, après évaluation du risque hémorragique, chez le patient diabétique.

rel 12 mois suivie par 12 mois d'aspirine seule après une angioplastie avec stent actif de dernière génération dans une population de syndromes coronariens chroniques ou de syndromes coronariens aigus. Il n'y a pas de supériorité de la première association sur la survenue du critère de jugement principal (décès toutes causes, apparition d'une onde Q), y compris dans la sous-population de patients diabétiques.

>>> L'étude ALPHEUS est actuellement en cours. Elle vise à évaluer l'efficacité du ticagrelor en comparaison au clopidogrel au cours d'une angioplastie coronaire programmée (syndrome coronarien chronique). Le critère de jugement principal est la survenue d'un épisode ischémique dans les 48 heures suivant la revascularisation ou au moment de la sortie (infarctus du myocarde de type 4). Le critère de jugement secondaire est la survenue d'un événement hémorragique dans le même temps en suivant la classification BARC.

2. Guidelines et pratique clinique

Les recommandations de l'ESC 2017 [1] préconisent une bithérapie par aspirine et Plavix pendant 6 mois après une angioplastie coronaire (classe I). Cette durée est modulable à 3 mois en cas de haut risque hémorragique (classe IIa) (fig. 3). Au-delà de cette période, une mono-antiagrégation plaquettaire devra être utilisée avec préférentiellement du clopidogrel après avoir réévalué le risque hémorragique.

En pratique, en cas de haut risque ischémique concernant les patients diabétiques, il est possible d'utiliser les

nouveaux antiagrégants plaquettaires après une angioplastie programmée ou une prolongation de la bithérapie par aspirine + clopidogrel entre 6 et 30 mois après estimation du risque hémorragique (fig. 4).

Quid du syndrome coronarien aigu ?

Dans le syndrome coronarien aigu (SCA), le dogme est de maintenir une bi-antiagrégation plaquettaire pendant 1 an. Cependant, cette durée est à mettre en balance avec le risque hémorragique et le risque ischémique, et ce d'autant plus que le diabète est déséquilibré (fig. 5).

1. Évidence concernant la durée de la bi-antiagrégation plaquettaire dans le SCA

>>> L'étude DAPT [12, 13] a comparé la poursuite d'une thiénopyridine après 12 mois associée à l'aspirine *versus* un placebo associé à l'aspirine chez des diabétiques et des non-diabétiques ayant fait un SCA. Il a été montré une réduction significative du risque d'infarctus du myocarde à 30 mois dans la population générale.

>>> L'étude PEGASUS [14, 15] s'est intéressée à la prolongation de la bithérapie par ticagrelor au-delà de 12 mois. Elle a comparé à l'aspirine du ticagrelor 90 mg, du ticagrelor 60 mg, ou un placebo dans une population diabétique et une autre non diabétique. Il n'y a pas de différence significative dans le groupe diabétique et dans le groupe non diabétique à la poursuite d'un traitement par ticagrelor ($p = 0,99$).

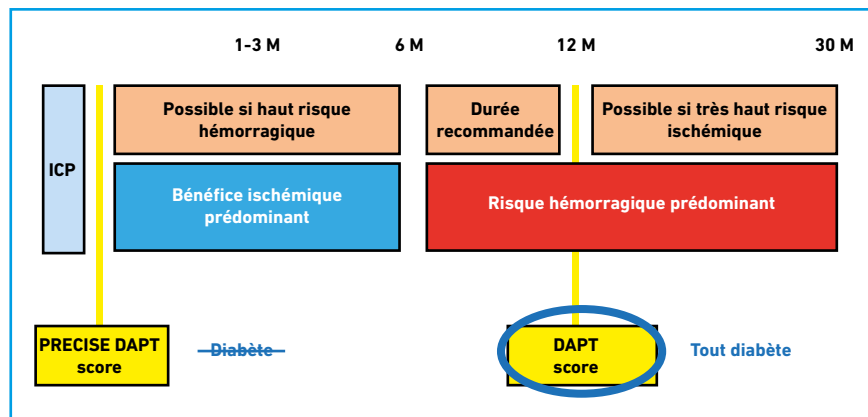


Fig. 5: Durée de la bi-antiagrégation plaquettaire en fonction du risque hémorragique et ischémique.

2. Évidence concernant le type de bi-antiagrégation plaquettaire

Actuellement, une nouvelle stratégie se dégage : la stratégie de désescalade (*de-escalation*) dans le SCA en maintenant une bi-antiagrégation plaquettaire agressive (aspirine + ticagrelor ou prasugrel) pendant 1 mois (risque de thrombose de stent accrue)

suivie d'une bi-antiagrégation plaquettaire allégée jusqu'à 12 mois (aspirine + clopidogrel) comme l'a montré l'étude TOPIC (**fig. 6**) [16]. Cependant, dans cette étude, nous pouvons voir que la sous-population de patients diabétiques ne tirerait aucun bénéfice de celle-ci.

Par ailleurs, les grandes études menées sur le ticagrelor (PLATO) [18] et le prasugrel (TRITON) [19] n'ont pas démontré de bénéfice particulier de l'association aspirine + clopidogrel *versus* aspirine + ticagrelor ou prasugrel dans la population diabétique comme nous le montre le **tableau I**, sans qu'il y ait pour autant plus de risques hémorragiques pour l'une ou l'autre des associations.

3. Guidelines

Les recommandations de l'ESC 2017 [1] préconisent, dans le SCA, une bithérapie antiagrégante avec une association aspirine + ticagrelor ou prasugrel pendant 12 mois (classe I). En fonction du

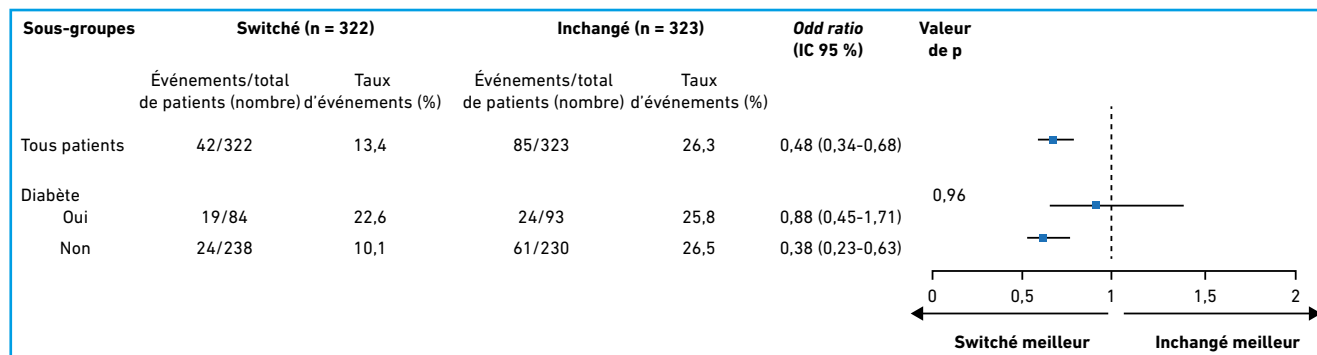


Fig. 6: Stratégie de désescalade (*de-escalation*) chez le diabétique.

Essai	Patients (diabète/total)	Réglage	Bras traité	Critère principal d'efficacité	Événements chez les diabétiques	Risque de saignement des diabétiques
TRITON-TIMI 38	3 146/13 608	Patients SCA subissant une ICP	Aspirine + prasugrel vs aspirine + clopidogrel	Décès CV, IM non fatal ou AVC non fatal	12,2 % vs 17,0 % HR = 0,70 (0,58-0,85) p = 0,09	2,6 % vs 2,5 % HR = 1,06 (0,66-1,69) p = 0,29
PLATO	4 662/18 624	SCA	Aspirine + ticagrelor vs aspirine + clopidogrel	Décès CV, IM ou AVC	14,1 % vs 16,2 % HR = 0,88 (0,76-1,03) p = 0,49	14,1 % vs 14,8 % HR = 0,95

Tableau I : Études TRITON et PLATO chez le diabétique.

■ Revues générales

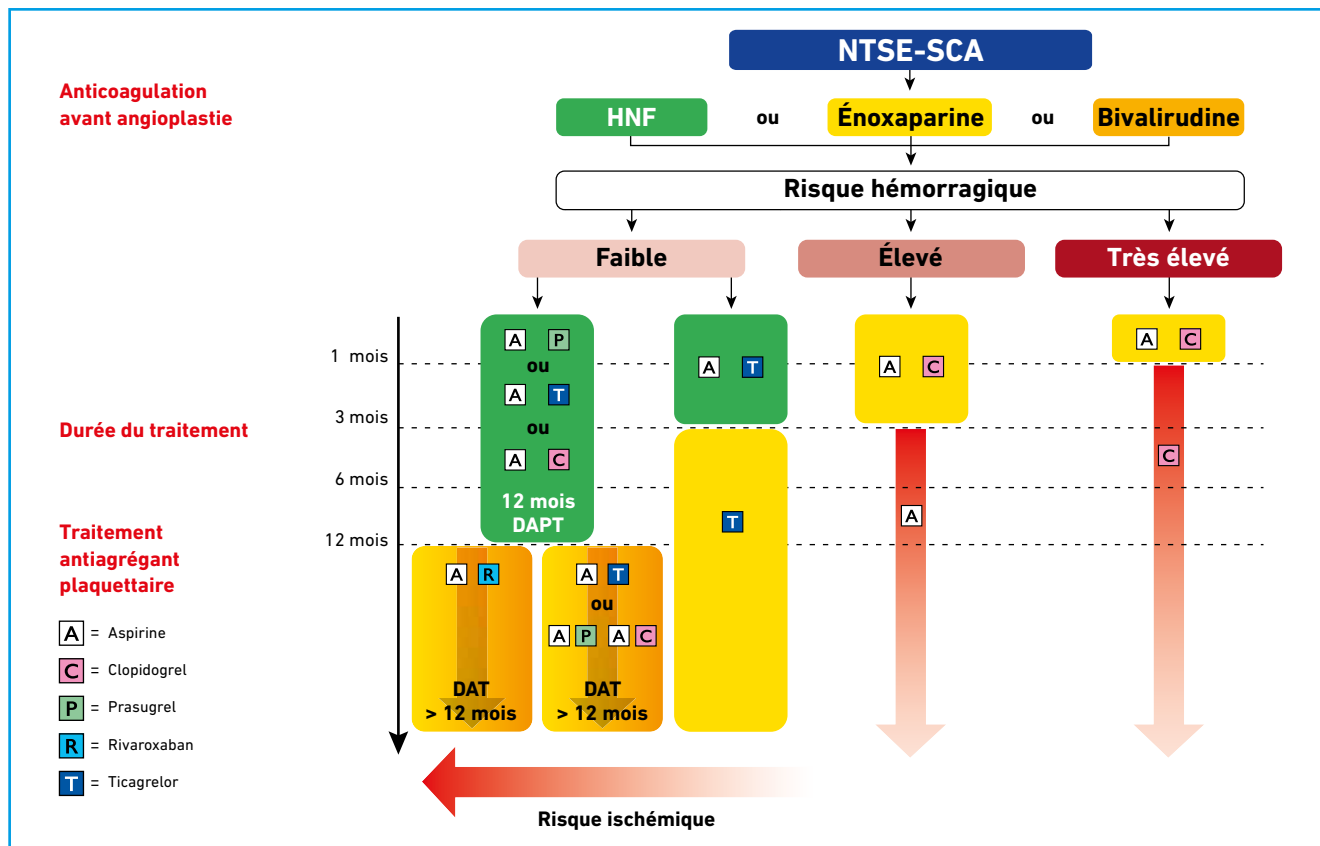


Fig. 7 : Algorithme pour le traitement antithrombotique des patients présentant un SCA sans sus-décalage du segment ST bénéficiant d'une coronarographie.

risque hémorragique, la durée de la bithérapie pourra être abaissée à 6 mois (classe IIa). En revanche, en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde ou de risque ischémique élevé, le patient pourra bénéficier d'une stratégie plus prolongée (classe IIb) (**fig. 7**).

4. En pratique

Comme nous l'avons vu, grâce aux données solides de la littérature, il semble raisonnable de poursuivre la bithérapie 12 mois par aspirine + ticagrelor ou prasugrel chez le diabétique sans adopter de stratégie de

“*de-escalation*”. Il faudra également, après évaluation personnalisée de la balance risque hémorragique et ischémique, privilégier une stratégie de bi-antiagrégation plus longue que 12 mois par aspirine + clopidogrel en évaluant systématiquement ces risques par des scores (**fig. 8**).

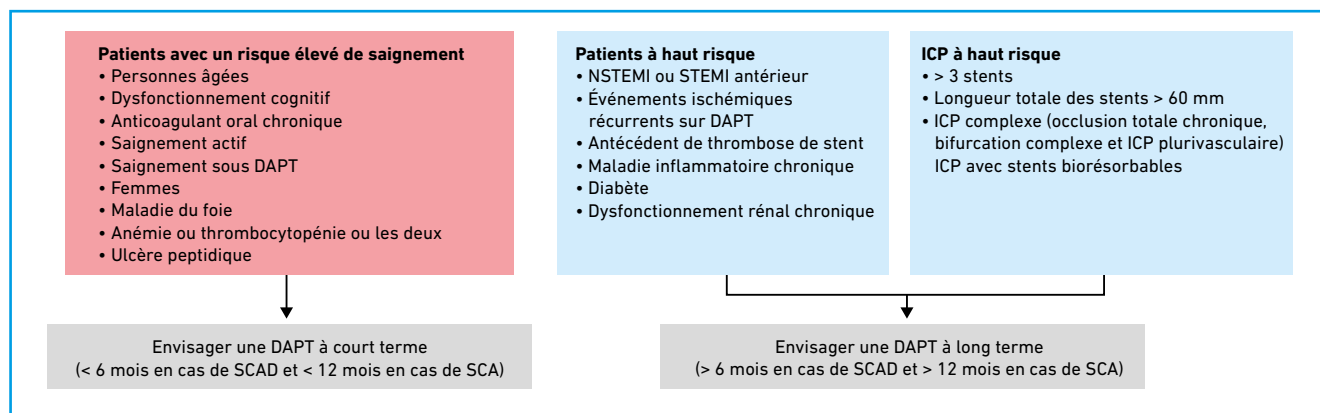


Fig. 8 : Résumé sur la prise en charge du patient diabétique [20].

POINTS FORTS

- Chez le patient diabétique, après un syndrome coronaire aigu, une prise d'aspirine (< 100 mg) toutes les 12 heures permet d'assurer une inhibition plaquettaire optimale en comparaison à une monoprise (< 100 mg).
- La voie des estérases a une activité augmentée chez le diabétique, ce qui explique un catabolisme accru du clopidogrel, posant la question d'un intérêt des nouvelles thérapies.
- Le clopidogrel semble avoir un bénéfice en prévention secondaire chez le patient diabétique porteur d'une maladie coronaire stable.
- La poursuite d'une bithérapie prolongée après 12 mois par aspirine + clopidogrel semble adaptée.
- Les antiagrégants de référence après un SCA chez le diabétique sont l'aspirine associée à du ticagrelor ou du prasugrel.

Fin 2019, l'étude THEMIS a montré l'absence d'intérêt de l'association aspirine + ticagrelor faible dose (60 mg 2 fois par jour) chez le patient diabétique et coronaire stable. Cependant, dans un sous-groupe de patients ayant bénéficié préalablement d'une revascularisation et bien toléré la bithérapie antiagrégante initialement (étude THEMIS-PCI), cette stratégie semble avoir un intérêt [21, 22].

■ Conclusion

Le diabète, en particulier de type 2, est un enjeu de santé publique dont la prévention est primordiale avec un respect strict des mesures hygiéno-diététiques et un contrôle de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire.

Dans le syndrome coronarien chronique, après une angioplastie coronarienne, la bithérapie antiagrégante de type aspirine + clopidogrel est à continuer 6 mois, puis on proposera une mono-antiagrégation plaquettaire.

Dans le syndrome coronarien aigu, il faut poursuivre un traitement par aspirine et ticagrelor ou prasugrel pendant 12 mois.

Dans le syndrome coronarien aigu, après évaluation des risques hémorragiques et ischémiques, il est possible de prolonger la bi-antiagrégation plaquettaire après 12 mois, en remplaçant le ticagrelor ou le prasugrel par du clopidogrel.

Le cardiologue interventionnel doit donc être au centre de la discussion pour ces patients à haut risque ischémique, en évaluant également leur risque hémorragique, et ce en utilisant les scores à disposition.

L'aspirine tend à être remplacée par le Plavix en prévention secondaire avec un intérêt pour l'association aspirine + ticagrelor faible dose après évaluation du risque ischémique chez des patients déjà revascularisés.

BIBLIOGRAPHIE

1. VALGIMIGLI M, BUENO H, BYRNE RA *et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European

Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2018;39:213-260.

2. HENRY P, VERMILLET A, BOVAL B *et al.* 24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost*, 2011;105:336-344.
3. CURRENT-OASIS 7 Investigators, MEHTA SR, BASSAND JP *et al.* Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2010;363:930-942.
4. DILLINGER JG, DRISSA A, SIDERIS G *et al.* Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J*, 2012; 164:600-606.e1.
5. ANGIOLILLO DJ, FERNANDEZ-ORTIZ A, BERNARDO E *et al.* Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*, 2005;54:2430-2435.
6. CUISSET T, HAMILOS M, DELRUE M *et al.* Adrenergic receptor polymorphisms and platelet reactivity after treatment with dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*, 2010;103:774-779.
7. BHATT DL, FOX KAA, HACKE W *et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006; 354:1706-1717.
8. BHATT DL, FLATHER MD, HACKE W *et al.* Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:1982-1988.
9. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet Lond Engl*, 1996;348:1329-1339.
10. BHATT DL, MARSO SP, HIRSCH AT *et al.* Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2002;90:625-628.
11. VRANCKX P, VALGIMIGLI M, JÜNI P *et al.* Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet Lond Engl*, 2018;392:940-949.

Revue générale

12. MAURI L, KEREIAKES DJ, YEH RW *et al.* Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014;371:2155-2166.
13. MEREDITH IT, TANGUAY JF, KEREIAKES DJ *et al.* Diabetes Mellitus and Prevention of Late Myocardial Infarction After Coronary *stenting* in the Randomized Dual Antiplatelet Therapy Study. *Circulation*, 2016;133:1772-1782.
14. BONACA MP, BHATT DL, COHEN M *et al.* Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015;372:1791-1800.
15. BHATT DL, BONACA MP, BANSILAL S *et al.* Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:2732-2740.
16. CUISSET T, DEHARO P, QUILICI J *et al.* Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*, 2017;38:3070-3078.
17. SIBBING D, ARADI D, JACOBSHAGEN C *et al.* Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet Lond Engl*, 2017;390:1747-1757.
18. WALLENTIN L, BECKER RC, BUDAJ A *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009;361:1045-1057.
19. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MCCABE CH *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007;357:2001-2015.
20. CUISSET T, VERHEUGT FWA, MAURI L. Update on antithrombotic therapy after percutaneous coronary revascularisation. *Lancet Lond Engl*, 2017;390:810-820.
21. BHATT DL, STEG PG, MEHTA SR *et al.* Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*, 2019;394:1169-1180.
22. STEG PG, BHATT DL, SIMON T *et al.* Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med*, 2019;381:1309-1320.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.