



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



La DAPT chez le patient diabétique coronarien

DAPT in the diabetic patient with CAD

J.-G. Dillinger, P. Henry

Service de cardiologie, Hôpital Lariboisière, APHP, Université de Paris

MOTS CLÉS

Diabète ;
Aspirine ;
Antiagrégant
plaquettaire ;
Clopidogrel ;
Ticagrelor ;
Prasugrel

Résumé

Si le diabétique est plus à risque d'événements coronaires que le non diabétique il est également plus à risque de récurrence. A ce titre, le traitement antiagrégant doit être adapté. Concernant l'aspirine, le diabétique exprime une résistance particulière qui traduit la présence d'un renouvellement plaquettaire accéléré. Cette résistance induit un épuisement trop rapide de l'action de l'aspirine. Des solutions ont été proposées pour vaincre cette résistance. Pour les bloqueurs des récepteurs à l'ADP, le clopidogrel est moins efficace et des adaptations vers les antiagrégants de deuxième génération peuvent être proposées ou sont en cours d'étude. Enfin, le diabétique va dans un nombre de cas particulièrement bénéficier d'un allongement de la durée de la double antiagrégation. Le traitement antiagrégant plaquettaire doit donc être adapté à chaque diabétique et notamment en cas de récurrence où il faut se poser la question de l'optimisation du traitement.
© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Diabetes;
Aspirin;
Antiplatelet agents;
Clopidogrel;
Ticagrelor;
Prasugrel

Summary

If the diabetic patient is more at risk of coronary events than the non diabetic he is also more at risk of recurrence. As such, antiaggregant treatment must be adapted. Regarding aspirin, the diabetic expresses a particular resistance that reflects the presence of an accelerated platelet turnover. This resistance induces a rapid recovery of the action of aspirin. Solutions have been proposed to overcome this resistance. For ADP receptor blockers, clopidogrel is less effective and adaptations to new antiaggregants may be proposed or are under study. Finally, the diabetic patient can particularly benefit of prolonged dual antiplatelet therapy. Antiplatelet treatment must therefore be tailored to each diabetic and especially in case of recurrence of coronary artery disease.
© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Cet article fait partie du numéro supplément *Cœur et Diabète : le couple réconcilié* réalisé avec le soutien institutionnel de AstraZeneca.

Auteur correspondant :

Adresse e-mail : Patrick.henry@aphp.fr (P. Henry).

Le diabétique coronarien présente un certain nombre de spécificités pour les traitements antithrombotiques ; efficacité moins importante de certains antiagrégants, risque de saignement un peu supérieur et surtout une agressivité plus importante de la maladie athérothrombotique qui augmente son risque de récurrence à court et à long terme. Nous aborderons dans un premier temps les particularités de chacun des antithrombotiques chez le coronarien diabétique puis nous verrons dans un deuxième temps comment adapter les stratégies dans cette population.

Particularité de chaque molécules chez le diabétique

Aspirine

La prévention des événements cardiovasculaires chez le sujet diabétique est une thématique récurrente et l'utilisation de l'aspirine, reste toujours d'actualité. Son efficacité en prévention primaire dans la réduction des événements cardiovasculaires chez les diabétiques a été prouvée par les résultats récents de l'étude ASCEND même si le bénéfice global en tenant compte des épisodes hémorragiques reste limité [1]. En prévention secondaire, une des hypothèses évoquées pour expliquer l'excès de récurrence d'événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques, est une réponse insuffisante à l'aspirine ou une résistance à l'aspirine [2]. L'augmentation des doses d'aspirine ne s'accompagne d'aucun bénéfice significatif mais par contre augmente le risque de saignement.

Cette résistance à l'aspirine est, chez le diabétique, l'expression d'un renouvellement accéléré des plaquettes. En effet, l'aspirine après absorption n'est présente que pendant 2 à 3 heures dans la circulation sanguine et acétyle alors l'ensemble des plaquettes qu'elle rencontre. Lorsque l'aspirine disparaît, de nouvelles plaquettes non inhibées vont apparaître. Pour pouvoir s'agréger entre elles, il faut 20 % de nouvelles plaquettes non inhibées dans la circulation. Classiquement, chez un patient normal, 10 à 15 % de nouvelles plaquettes sont produites tous les jours. Ce renouvellement des plaquettes est accéléré chez le diabétique, allant jusqu'à un renouvellement de 50 % voir plus du stock de plaquettes après 24h, entraînant alors une possibilité d'événements thrombotiques par insuffisance de couverture du nyctémère par une seule prise par jour d'aspirine (figure 1).

Ce phénomène n'est pas aussi marginal qu'on l'imagine. En effet, 25 % des patients diabétiques présentent une résistance biologique à l'aspirine. De nombreuses hypothèses ont été évoquées : impact de l'inflammation systémique, augmentation de la production de thrombopoïétine, impact de l'hyperglycémie ou du contrôle du diabète. Des résultats récents de notre équipe montrent que cette résistance à l'aspirine dans la population de diabétiques de type 2 concerne des patients présentant une insulino-résistance plus marquée sans avoir de lien avec l'inflammation systémique, le contrôle glycémique ou les antécédents cardiovasculaires du patient.

Puisque cette résistance à l'aspirine est essentiellement pharmacodynamique traduisant un renouvellement accéléré des plaquettes, plusieurs stratégies ont été testées. La première a été d'augmenter la dose d'aspirine. Les résultats de l'étude OASIS 7 mettent bien en évidence qu'augmenter la posologie d'aspirine ne permet pas de réduire le risque d'événements cardiovasculaires dans le suivi de patients présentant

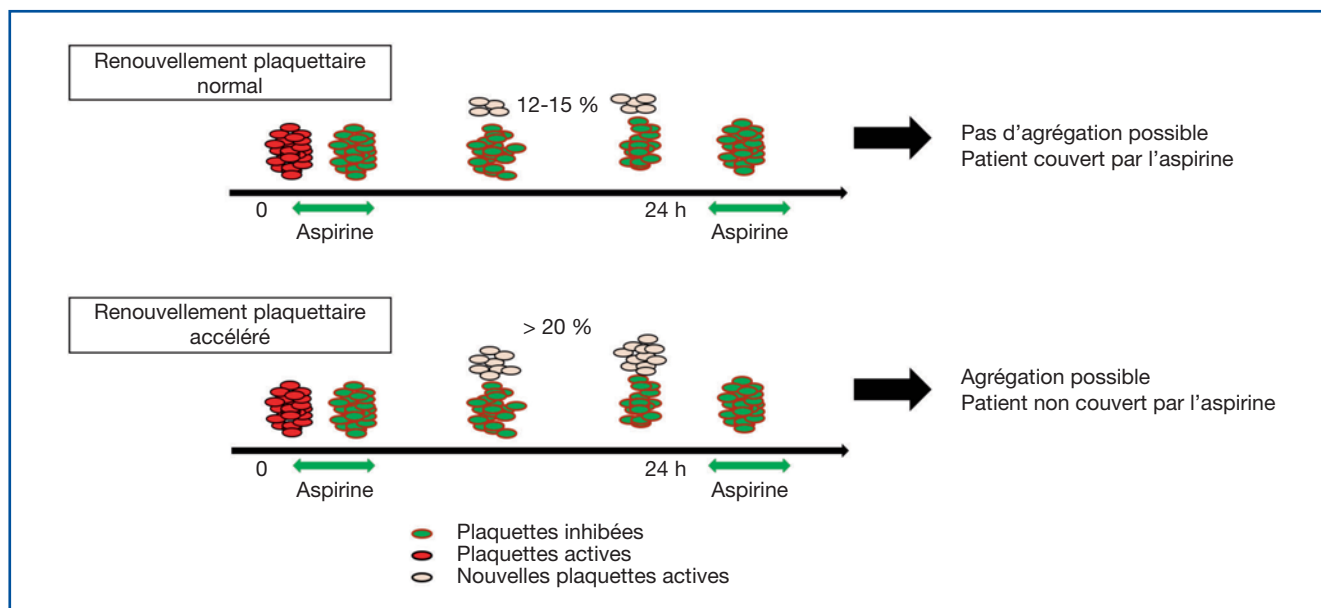


Figure 1. Illustration du phénomène de renouvellement plaquette accéléré.

En haut sujet normal – le nombre de nouvelles plaquettes produites après disparition de l'aspirine (12 à 15 %) est insuffisant pour induire une agrégation fonctionnelle. En bas, après la disparition de l'aspirine, plus de 20 % des plaquettes sont nouvelles et non inhibées – une agrégation peut intervenir par la voie de la cyclooxygénase.

un syndrome coronaire aigu [3]. Nous avons également montré qu'une augmentation des doses d'aspirine dans une population de diabétiques n'améliore pas la résistance biologique à l'aspirine. Cela est cohérent avec le mécanisme temps dépendant de la résistance à l'aspirine. La seconde stratégie est d'augmenter le nombre de prises d'aspirine par jour. Nous avons montré que 2 prises d'aspirine par jour réduisaient la résistance biologique à l'aspirine (Figure 2 - 4). Pour conforter ces résultats, un essai (ANDAMAN) est actuellement en cours pour tester l'impact de la prise d'aspirine en 2 prises par jour chez les diabétiques de type 2 ayant présenté un syndrome coronaire aigu sur la réduction des événements cardiovasculaires dans le suivi. Les résultats sont attendus pour 2022.

Clopidogrel

Le clopidogrel a permis à l'angioplastie coronaire avec stent de trouver ses lettres de noblesses. En ce sens il n'avait pas de comparateurs possibles car son ancêtre la ticlopidine possédait trop d'effets secondaires. Toutefois très rapidement, les limites du clopidogrel se sont fait sentir. En effet, les thromboses de stent, sont restées quand même présentes entre 0,5 et 1 % des procédures et l'association aspirine + clopidogrel ne protège pas contre la survenue d'événement ultérieur, y compris et principalement chez les patients diabétiques [5].

Le clopidogrel a été mal étudié chez les patients diabétiques, toutefois il semble que la présence d'une activité estérase au niveau de l'estomac, plus importante chez les patients diabétiques, transforme cette molécule en un produit inactif. Les diabétiques pourraient donc dégrader plus rapidement leur clopidogrel qui serait dès lors moins efficace en raison d'une interaction de type pharmacocinétique.

En effet, ceci a été montré à travers plusieurs études, par exemple CREDO qui montre que le clopidogrel est moins efficace chez les patients diabétiques en comparaison aux non diabétiques [6].

Toutefois les mécanismes exacts impliqués ont été peu étudiés à partir du moment où cette molécule a été largement remplacée par les nouveaux antiagrégants plaquettaires et qu'il est tombé dans le domaine public.

Les résistances biologiques au clopidogrel sont donc assez fréquentes et tout particulièrement chez les patients diabétiques, mais malheureusement il n'existe pas d'indication claire pour les rechercher sur le plan biologique et pour éventuellement les remplacer par d'autres molécules chez les patients stables pour l'instant.

Ticagrélor

Dans les syndromes coronaires aigus, l'utilisation du ticagrélor associé à l'aspirine s'accompagne d'une diminution significative des événements cardiovasculaires graves par rapport au clopidogrel sans augmentation significative des événements hémorragiques. L'analyse chez les patients diabétiques a montré l'existence d'une efficacité aussi importante que chez les non diabétiques avec une diminution significative des MACE et de la mortalité sans augmentation

significative des saignements. Il n'y avait pas d'interaction significative [7]. L'analyse en sous groupe montre la présence d'un effet particulièrement marqué y compris sur la mortalité chez les patients ayant une HbA1c plus élevée. Toutefois, le seuil médian d'HbA1c de 6 % utilisé dans cette analyse interrogeait sur le phénotype réellement diabétique de certains patients dans cette sous analyse et/ou sur l'utilisation de traitements antidiabétiques trop agressifs. Le ticagrélor est donc aussi efficace chez les patients diabétiques.

Un intérêt tout particulier du ticagrélor est l'étude PEGASUS qui s'est intéressée à la prolongation de la durée de la bithérapie antiagrégante au-delà des 12 mois recommandés après un syndrome coronaire aigu. L'augmentation de la durée de bithérapie antiagrégante de 3 ans après la fin de la première année s'accompagne d'une diminution significative des événements athérothrombotiques au prix d'une augmentation modeste du risque de saignement [8]. L'analyse spécifique de la population diabétique est d'intérêt car on connaît la fréquence des récidives dans cette population. Elle a montré d'une part que le risque de récurrence de patients diabétiques est effectivement et toujours plus important lors du suivi au-delà de 1 an que chez les non diabétiques. Il a également montré que la prolongation du traitement par ticagrélor associé à l'aspirine diminue le risque d'événements graves y compris de mortalité chez les diabétiques au prix d'une augmentation des saignements [9]. La poursuite sur une période de 4 ans après le syndrome coronaire aigu du ticagrélor associé à l'aspirine paraît donc particulièrement intéressante, notamment chez les diabétiques à faible risque de saignement.

Dans le cadre de la maladie coronaire stable nécessitant une angioplastie, le ticagrélor a été comparé au clopidogrel dans l'étude Global Leaders. Cette étude n'est pas une comparaison face à face mais une comparaison entre une approche « habituelle » (aspirine + clopidogrel 1 an puis aspirine seule 1 an) et une approche innovante aspirine + ticagrélor pendant 1 mois suivie de ticagrélor seul pendant 2 ans. L'objectif était donc double : se comparer au clopidogrel mais aussi tester une interruption plus précoce de l'aspirine. Les résultats de cette étude sont neutres et il n'y avait pas d'interaction significative dans le groupe des diabétiques [10]. Cette étude ne permet pas de constater une supériorité du ticagrélor par rapport à la stratégie habituelle et confirme également que l'aspirine et la double antiagrégation a son intérêt y compris chez les diabétiques.

L'étude THEMIS [11] dont on devrait avoir bientôt les résultats présente à ce titre beaucoup d'intérêt. En effet, son objectif est de tester l'intérêt de l'association ticagrélor plus aspirine à l'aspirine seule comme traitement antiagrégant plaquettaire au long cours chez les diabétiques. Elle apportera très certainement des réponses tout à fait intéressantes sur cette problématique de l'optimisation du traitement antiagrégant plaquettaire chez les patients diabétiques stables.

Prasugrel

L'étude TRITON avait montré des résultats particulièrement prometteurs chez les diabétiques avec une diminution très importante des événements athérothrombotiques

avec une interaction limite par rapport au groupe des non diabétiques chez qui cette molécule apparaissait particulièrement efficace [12]. Ce bénéfice s'accompagne d'un surcroît d'hémorragies. Malheureusement les travaux de recherche sur cette molécule ont été limités par la suite. Pas d'étude sur la prolongation du traitement par exemple. Enfin, rappelons l'étude Trilogy ACS chez les patients avec syndrome coronaire aigu n'étant pas revascularisé ou le prasugrel ne semble pas faire mieux que le clopidogrel avec aucune différence chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques [13]. Pas d'étude chez le coronarien stable dilaté et encore moins de substitution par rapport à l'aspirine avec cette molécule.

Anticoagulants

L'introduction d'une petite dose d'un traitement anticoagulant en dehors de la fibrillation auriculaire est une stratégie délicate à mettre en œuvre en raison du sur risque hémorragique qu'elle entraîne. L'étude ATLAS ACS a montré l'intérêt potentiel de rajouter de petites doses de rivaroxaban chez des patients présentant un syndrome coronaire aigu [14]. Dans le sous groupe de patients diabétiques, l'efficacité paraît beaucoup moins importante, peut être en raison du sur risque de saignement, même si l'interaction n'est pas significative. L'étude COMPASS s'est intéressée à l'adjonction de 2,5 mg x 2 de rivaroxaban associé à l'aspirine chez des patients coronariens stables, comparé au rivaroxaban seul (5 mg x 2) d'une part et à l'aspirine seule d'autre part. Elle a montré une diminution des événements thrombotiques avec sur risque de saignement avec l'association rivaroxaban faible dose + aspirine versus aspirine seule y compris dans le sous-groupe des diabétiques. Le traitement par rivaroxaban seul s'accompagnait à la fois de plus d'événements et plus de saignements.

Anticoagulants en présence de fibrillation auriculaire

La stratégie d'utilisation des traitements anticoagulants chez des patients en fibrillation auriculaire en cas de syndrome coronaire aigu a beaucoup progressé vers une diminution de l'importance du traitement anti thrombotique, par exemple avec l'étude PIONEER qui testait différentes approches allant de la trithérapie (DAPT + anticoagulant) à la double stratégie (un antiagrégant + un anticoagulant) [15]. Malheureusement et curieusement aucune sous analyse des patients diabétique n'a été effectuée. L'étude REDUAL PCI avec le dabigatran retrouve de résultats similaires avec dans ce cas une analyse spécifique des patients diabétiques à l'inclusion qui se comportent comme les non diabétiques pour ce qui concerne le risque de saignement mais sans données comparatives sur l'efficacité [16]. Enfin, l'étude AUGUSTUS [17] montre dans ce même type de stratégies avec l'apixaban, un risque de saignement identique mais par contre une efficacité qui semble moins importante de la stratégie apixaban + antiagrégant par rapport à une stratégie plus agressive chez les diabétiques.

Stratégies

Stratégie dans le syndrome coronaire aigu

Chez le patient diabétique, en cas de syndrome coronaire aigu, il apparaît clairement que le premier choix, en association avec l'aspirine, va vers les inhibiteurs de récepteurs de l'ADP de deuxième génération en raison de la plus faible efficacité du clopidogrel chez le diabétique. L'existence d'un certain nombre de « résistances » à l'action de l'aspirine renforce également cette attitude. Le choix entre ticagrélor et prasugrel correspond au choix habituel qui tient compte de la visualisation préalable de l'anatomie coronaire et du risque hémorragique. Une durée minimale de 1 an est préférable compte-tenu du risque élevé de récurrence et la prolongation de la durée du traitement antiplaquettaire paraît intéressante chez le diabétique à condition qu'il n'y ait pas eu d'événement hémorragique. L'ajout systématique d'une faible dose d'anticoagulant ne semble pas s'accompagner d'un bénéfice particulier mais par contre augmente le risque hémorragique.

La prolongation au delà de un an doit se discuter chez les diabétiques à haut risque de récurrence. Il faut probablement privilégier cette stratégie chez les patients présentant des lésions diffuses, et ou une grande longueur de stent plus que sur des paramètres liés au diabète comme l'HbA1C qui ne semble pas jouer un rôle fondamental. C'est probablement la raison pour laquelle le diabète n'apparaît pas dans le score DAPT. Rappelons que les diabétiques sous insuline sont ceux qui ont le grand risque d'événements mais il n'est pas certain que cette population bénéficie particulièrement d'une prolongation de traitement car il s'agit également de la population la plus fragile y compris sur le plan hémorragique.

Stratégie après la pose de stent dans l'angor stable

Dans l'angor stable, la priorité après angioplastie est donnée à l'association aspirine plus clopidogrel. Toutefois il est important de bien préciser de quoi on parle. Un angor récemment aggravé qui est dilaté, même s'il ne s'associe pas à une augmentation de troponine n'est-il pas à la limite du SCA ? Dans ce cadre une stratégie du type global leaders avec du ticagrélor pourrait, compte tenu de la résistance connue à l'aspirine et au clopidogrel, pourrait se discuter chez les patients diabétiques. La même approche pourrait également se défendre chez les patients qui ont des récurrences itératives.

Stratégie en cas de coexistence d'une fibrillation auriculaire

En présence d'un traitement anticoagulant les stratégies associant anticoagulants oraux directs et clopidogrel ont été mal évaluées dans la population des diabétiques. La prudence doit être de mise chez les patients les plus graves chez qui la bithérapie associant un anticoagulant et un antiagrégant pourrait être insuffisante en terme de prévention des événements ischémiques.

Conclusion

Il existe un certain nombre de spécificités du traitement antiagrégant chez le diabétique. Il faut garder à l'esprit que tous les diabétiques ne sont pas identiques. Entre un premier événement chez un patient monotronculaire et une récurrence chez un patient ayant des lésions très diffuses, les stratégies doivent être différentes et adaptées. D'une manière générale, le diabétique bénéficie souvent des stratégies plus « agressives ».

Liens d'intérêts

PH : AstraZeneca

JGD : Communications ou réunions scientifiques (AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Sanofi) ; Bourses de recherche (Bayer, Bristol-Myers Squibb/Pfizer and Biosensors).

Cet article fait partie du numéro supplément *Cœur et Diabète : le couple réconcilié* réalisé avec le soutien institutionnel de AstraZeneca.

Références

- [1] ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Walendzus K, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-39.
- [2] Simpson SH, Abdelmoneim AS, Omran D, Featherstone TR. Prevalence of high on-treatment platelet reactivity in diabetic patients treated with aspirin. *Am J Med* 2014;127:95.e1-9.
- [3] Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. CURRENT-OASIS 7 trial investigators. 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;376:1233-43.
- [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;164:600-6.
- [5] Sweeny JM, Angiolillo DJ, Franchi F, et al. Impact of Diabetes Mellitus on the Pharmacodynamic Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Troponin-Negative Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Ad Hoc Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005650.
- [6] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
- [7] James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006-16.
- [8] Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1368-75.
- [9] 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;67:2732-40.
- [10] Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. GLOBAL LEADERS Investigators. 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, randomized superiority trial. *Lancet* 2018;392:940-9.
- [11] Bhatt DL, Fox K, Harrington RA, et al. THEMIS Steering Committee. Rationale, design and baseline characteristics of the effect of ticagrelor on health outcomes in diabetes mellitus patients Intervention study. *Clin Cardiol* 2019;42(5):498-505.
- [12] Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-36.
- [13] Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297-309.
- [14] Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29-38.
- [15] Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-34.
- [16] Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-24.
- [17] Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380(16):1509-24.