



Antiagrégants plaquettaires chez les patients avec insuffisance rénale chronique : quelles sont les évidences concernant leur utilisation ?

Les patients atteints de maladie rénale chronique sont particulièrement touchés par les maladies cardiovasculaires à cause d'un risque thrombotique augmenté mais présentent en même temps un risque hémorragique accru. Dans cet article, nous passerons en revue les différents antiagrégants plaquettaires disponibles et évaluerons leur niveau de preuve dans le syndrome coronarien aigu chez les patients atteints de maladie rénale chronique.

INTRODUCTION

Aujourd'hui, plus d'un adulte sur dix a une maladie rénale chronique (MRC).¹ La prévalence est au moins identique à celle du diabète et augmente en parallèle.² On retrouve chez ces patients une augmentation de la mortalité cardiovasculaire qui est deux à trois fois plus élevée chez les patients avec un taux de filtration glomérulaire (TFG) inférieur à 60 ml/min en comparaison avec des personnes ayant une fonction rénale normale.³ Quarante pour cent des patients traités pour un syndrome coronarien aigu (SCA) ont une MRC sous-jacente.⁴ Différents mécanismes sont à l'origine d'un risque cardiovasculaire augmenté, propre à la MRC sous-jacente (état inflammatoire persistant, calcification vasculaire, dysfonction endothéliale liée aux toxines urémiques). D'autre part, la sous-utilisation des moyens diagnostiques et thérapeutiques du SCA dans la MRC,⁵ et la limitation du niveau de preuve concernant l'utilisation des antiagrégants plaquettaires (AAP) dans ce groupe de population ont bien été décrites.^{5,6}

Dans cet article, nous aborderons tout d'abord les troubles de l'hémostase liés à la MRC avant de passer en revue les différents AAP disponibles. Nous évaluerons enfin le niveau de preuve concernant l'utilisation des AAP en association à l'aspirine dans le SCA chez les patients avec une MRC.

DYSFONCTION PLAQUETTAIRE LORS DE LA MCR (figure 1)

Il est bien démontré que l'insuffisance rénale chronique (IRC) est source de deux phénomènes opposés de l'hémostase. D'une part, une diathèse hémorragique s'expliquant par une dysfonction intrinsèque des plaquettes, une interaction plaquettes et endothélium altérée, ainsi qu'un déséquilibre dans la production du NO par les plaquettes.⁴ D'autre part, le risque thrombotique est augmenté du fait de l'hyperréactivité plaquettaire. Le traitement et la prévention des complications cardiovasculaires, par AAP, sont donc difficiles chez ces patients.⁷ Notons que, paradoxalement, le risque de saignement est majoré chez ces personnes à cause d'une hémostase perturbée, les rendant plus à risque de développer une complication hémorragique.⁸ Le risque de mortalité qui en résulte à un an est quatre fois plus élevé.⁷ Ce risque s'explique par une dysfonction plaquettaire due à l'occupation des récepteurs GPIIb/IIIa par du fibrinogène, des fragments du facteur von Willebrand et des toxines urémiques.⁴

Rev Med Suisse 2014; 10: 487-92

A. Gabrielli
Y. Bouatou
P. Saudan

Dr Aline Gabrielli
Service de médecine interne générale
Drs Yassine Bouatou
et **Patrick Saudan**
Service de néphrologie
HUG, 1211 Genève 14
aline.gabrielli@hcuge.ch
yassine.bouatou@hcuge.ch
patrick.saudan@hcuge.ch

Use of antiplatelet agents in patients with chronic kidney disease: what is the evidence?

Patients with chronic kidney disease are particularly prone to cardiovascular disorders because of a tendency to thrombosis, but also have an enhanced hemorrhagic risk.

The use of antiplatelet agents in this subset of patients is not yet well defined and caution should be given on which AAP is prescribed to them.

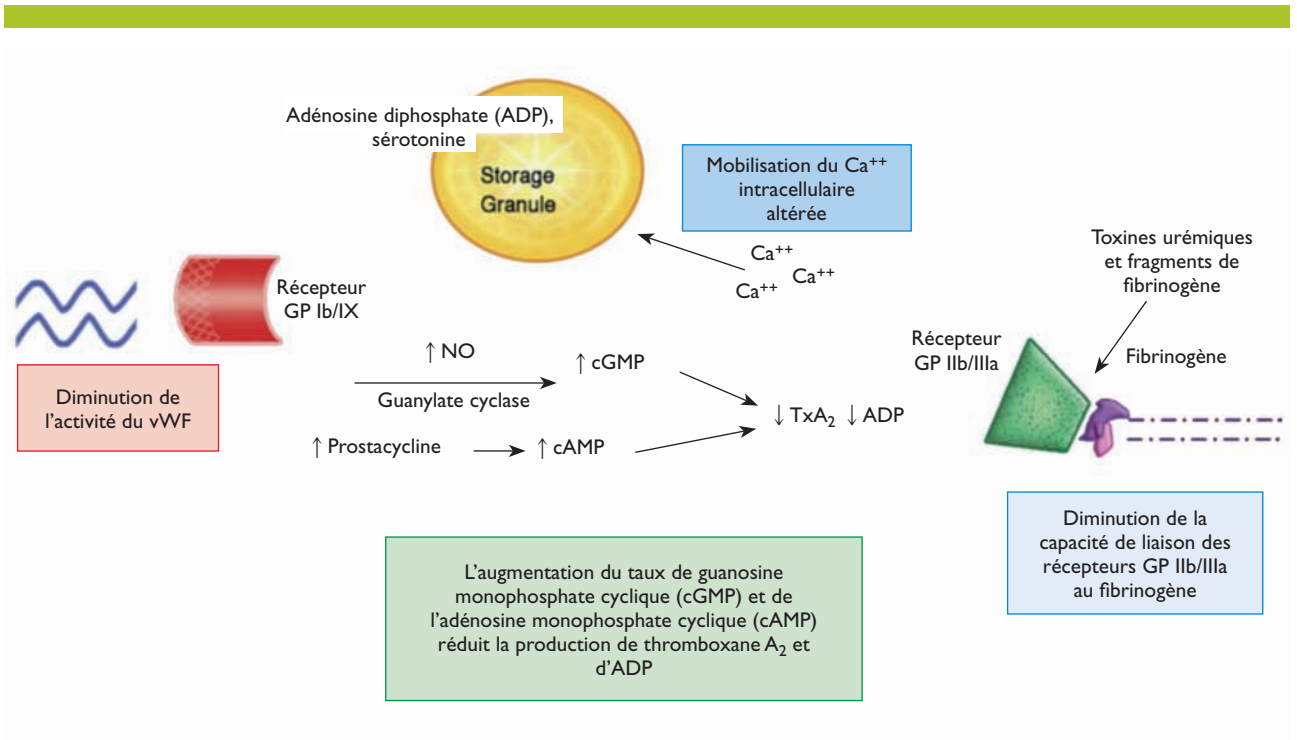


Figure 1. Facteurs contribuant à la dysfonction plaquettaire en cas d'urémie
(Adaptée de Basra et coll.⁶).

ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

Les antiagrégants plaquettaires sont largement utilisés afin de prévenir les événements cardiovasculaires en inhibant les thromboses intravasculaires. Ces molécules permettent de diminuer la mortalité de 15% et les événements cardiovasculaires de 20% chez les patients à haut risque.⁹

Les AAP exercent leur fonction en intervenant à différents niveaux de la fonction plaquettaire. Leur mécanisme d'action ainsi que leur métabolisme, leur profil d'effets indésirables et leurs indications sont résumés dans le **tableau 1**.

Plusieurs nouvelles molécules ont été développées ces dernières années, laissant au clinicien un plus grand choix pour traiter au mieux et de façon plus ciblée ces patients. Cependant, nous n'avons que peu de recul sur les derniers médicaments arrivés sur le marché et les essais cliniques n'ont, pour la plupart, pas récolté de données au-delà de douze mois.⁵

UTILISATION DES ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES DANS LA MRC

De nombreuses publications ont montré une utilisation insuffisante des médicaments pour la protection cardiovasculaire, dont les AAP, chez les insuffisants rénaux chroniques ayant un SCA. Chez les patients dialysés, le taux de mortalité dans la première année de dialyse atteint 24% aux Etats-Unis, dont la moitié de ces décès peuvent être attribués à des maladies cardiovasculaires.⁹ Une étude suédoise publiée en 2013 a ainsi montré qu'un TFG < 45 ml/min/1,73 m² est associé à une utilisation significativement moins importante des traitements recommandés en prévention secon-

daire des maladies coronariennes, comparé aux patients présentant un TFG > 60 ml/min/1,73 m².¹¹ L'explication souvent invoquée est la tendance de certains médecins à vouloir protéger la fonction rénale en ne pratiquant pas de coronarographie (nécessitant l'injection de produits de contraste potentiellement néphrotoxiques) chez ces patients, ce qui diminue d'autant l'administration d'AAP qui en résulterait. Les récentes recommandations de bonne pratique indiquent cependant que tout patient avec une MRC et un syndrome coronarien aigu doit pouvoir recevoir le traitement ad hoc indépendamment de sa dysfonction rénale.¹² Elles préconisent également que tous les patients avec MRC à risque de développer une maladie cardiovasculaire doivent bénéficier d'un traitement antiagrégant sauf si le risque de saignement est supérieur au bénéfice clinique attendu. Ces recommandations se basent principalement sur une étude publiée en 2010, montrant que pour 1000 personnes avec un TFG < 45 ml/min/1,73 m², traitées pendant 3,8 ans, 76 événements cardiovasculaires majeurs et 54 décès de toute cause ont pu être évités alors que «seuls» 27 saignements majeurs ont été répertoriés, révélant ainsi un bénéfice clinique majeur du traitement d'aspirine.¹³

Selon d'autres données de la littérature, l'utilisation des AAP est néanmoins grevée d'une augmentation du risque hémorragique qui peut contrebalancer leur bénéfice potentiel chez ces patients. Une méta-analyse récente a mis en évidence que les risques de saignement mineurs et majeurs sont accrus chez les patients ayant une MRC avec la prise d'AAP, bien que les évidences soient de basse qualité. Les effets secondaires liés à l'utilisation des AAP outrepassent le bénéfice avec un NNH (*number needed to harm*)



Tableau 1. Antiagrégants (AAP) disponibles sur le marché suisse

SRE: système réticulo-endothélial; ADP: adénosine diphosphate; SCA: syndrome coronarien aigu; MRC: maladie rénale chronique.

DCI	Aspirine (AAS)	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Tirofiban	Abciximab
Classe	AINS	Thiénopyridine	Thiénopyridine	Cyclopentyl-triazolo-pyrimidines	• Antagoniste • Récepteur GP IIb/IIIa	• Antagoniste • Récepteur GP IIb/IIIa
Mécanisme d'action	• Inhibition irréversible de la cyclooxygénase-1 • Blocage de la synthèse de thromboxane A2 par les plaquettes	Inhibition sélective et irréversible du récepteur P2Y12, menant en temps normal à l'activation du récepteur GPIIb/IIIa, permettant l'agrégation plaquettaire ⁵	Liaison irréversible aux récepteurs de l'ADP P2Y12 inhibant l'activation et l'agrégation plaquettaire	Agit également sur le récepteur P2Y12 mais de façon plus puissante, plus rapide et de façon réversible	Inhibe la fixation du fibrinogène sur le récepteur GP IIb/IIIa	Inhibe la fixation du fibrinogène sur le récepteur GP IIb/IIIa
Métabolisation	• Fort effet de premier passage hépatique • Estérases responsables de la formation du métabolite actif (acide salicylique)	Promédicament nécessitant une bioactivation (via les cytochromes P450 hépatiques) dont le métabolite actif se fixe sur le récepteur P2Y12 de manière irréversible	Cytochrome P450	Élimination hépatique (essentiellement par le CYP3A4/5); pas de production de métabolite actif ¹⁰	Élimination rénale: 40 à 70% ⁶	Éliminé surtout par la rate et le SRE ⁶
Effets indésirables	• Temps de saignement augmenté • Risque hémorragique accru (gastro-intestinal)	• Temps de saignement augmenté • Risque hémorragique accru (gastro-intestinal)	Risque hémorragique accru	• Risque hémorragique accru • Dyspnée • Hyperuricémie réversible	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Indications dans la maladie coronarienne	• Prévention des thromboses après pontage aorto-coronarien, angioplastie coronarienne transluminale percutanée (ATL) • Prophylaxie secondaire de l'infarctus • Prévention primaire des patients à risque cardiovasculaire très élevé • Angine de poitrine instable • En cas d'infarctus du myocarde aigu, dans le cadre du traitement standard	• En association avec l'AAS chez les patients souffrant de syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) • En association avec l'AAS après fibrinolyse chez les patients souffrant d'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST • Prévention des événements thrombotiques après pose de stent coronarien, en association avec l'acide acétylsalicylique • Non recommandé chez les patients avec MRC	En association avec l'AAS pour la prévention des événements athérombotiques chez les patients traités par une intervention coronarienne percutanée (ICP) primaire ou retardée, atteints d'un syndrome coronarien aigu	Prévention secondaire dans les cas de SCA, en association avec l'aspirine	• Prévention secondaire dans les cas de SCA en administration IV associée à l'aspirine • Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la dose d'Aggrastat doit être réduite de moitié	Prévention secondaire dans les cas de SCA en administration IV associée à l'aspirine

s'élevant à 115 pour un épisode de saignement majeur.⁸ L'utilisation des antiagrégants chez les insuffisants rénaux semble donc diminuer le risque coronarien mais augmente le risque hémorragique sans effet significatif sur la mortalité globale.¹⁴

Notons également que le risque de saignement est encore plus élevé chez les patients hémodialysés.¹⁵⁻¹⁷ Celui-ci est augmenté de 8 fois chez ceux qui sont traités concomitamment avec des AC oraux.¹⁸

Le clopidogrel chez les patients avec MRC

Un nombre croissant de publications a mis en évidence une persistance de la réactivité plaquettaire sous clopidogrel chez les insuffisants rénaux chroniques.⁸ Cette résistance

au clopidogrel semble proportionnelle au niveau d'insuffisance rénale.¹⁹ Elle peut s'expliquer par différents mécanismes parmi lesquels une diminution de la production du métabolite actif via les cytochromes P450 dont la fonction peut être modulée en cas d'insuffisance rénale.²⁰

A noter que les différentes études ayant prouvé le bénéfice des traitements antiagrégants plaquettaire n'incluaient pas les IRC.¹⁴

Le clopidogrel peut être utilisé comme alternative à l'aspirine en prévention secondaire. Cependant, les données tirées de l'étude CREDO montrent que le clopidogrel chez les patients avec MRC modérée ou légère n'a pas le même bénéfice que chez ceux avec une fonction rénale normale, en termes de diminution d'événements cardiovasculaires.²¹



Des tests pharmacodynamiques (VASP, VerifyNow) de type «point of care testing» (test de diagnostic utilisé au chevet du patient) et pharmacogénétiques permettraient d'affiner le choix d'un AAP. Actuellement, en raison d'une sensibilité peu élevée, leur place doit être mieux définie dans la pratique clinique quotidienne.²² Sur cette problématique, le lecteur est prié de se référer à la mise au point récente, publiée dans cette revue.²³

Le prasugrel chez les patients avec MRC

Les propriétés pharmacocinétique et pharmacodynamique du prasugrel, administré à des patients avec une fonction rénale normale, une MRC modérée ainsi que terminale ont été récemment publiées.²⁴ Les résultats montrent que le taux de métabolites actifs du prasugrel n'est pas affecté en cas de MRC modérée mais diminue de 40% en cas d'insuffisance rénale terminale, avec cependant un taux conservé d'inhibition plaquettaire identique. Toutefois, à ce jour, aucune étude ne s'est penchée sur le devenir clinique des patients sous prasugrel ayant une MRC.⁶

Le ticagrelor chez les patients avec MRC

L'étude PLATO (étude randomisée contrôlée et en double aveugle, avec un collectif de 18624 patients avec un SCA) a montré une supériorité du ticagrelor sur le clopidogrel dans la prise en charge du SCA, chez tous les patients quel que soit leur niveau de fonction rénale, avec une diminution de la mortalité et des événements ischémiques ainsi qu'un risque acceptable de saignement.²⁵ Une analyse *post hoc* de cette étude a examiné spécifiquement les patients avec un TFG < 60 ml/min.²⁶ Seuls les patients dialysés étaient exclus. 15202 patients avec un SCA (représentant 81,9% des patients de l'étude) avaient une valeur de créatinine disponible pour l'analyse *post hoc*. Le bénéfice du ticagrelor versus clopidogrel était plus marqué dans le groupe de patients avec TFG < 60 ml/min.

Le ticagrelor pourrait donc devenir la molécule de choix en cas de SCA chez les patients avec MRC.

CONCLUSION

L'aspirine en prévention secondaire chez le patient souffrant de maladie rénale chronique doit être administrée à condition que le risque de saignement ne soit pas supérieur au bénéfice. En prévention primaire, les recommandations sur l'utilisation de l'aspirine ne sont pas encore bien définies.¹⁴ Dans le traitement du SCA, il semble raisonnable de ne pas choisir le clopidogrel en première intention chez un patient avec une maladie rénale chronique. Le choix portera donc sur le prasugrel ou le ticagrelor en association à l'aspirine. Néanmoins, le profil d'efficacité et de sécurité à long terme de ces molécules, récemment mises sur le marché, reste à évaluer dans la population avec une MRC. L'utilisation d'une double antiagrégation n'est pas sans risque hémorragique chez ces patients et ne permet pas de diminuer la mortalité globale, ce qui invite à une évaluation soignée du risque-bénéfice de l'administration d'AAP chez ces patients. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- Les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) présentent une perturbation de l'hémostase, les mettant à risque de développer un événement thrombotique tout comme hémorragique
- La double antiagrégation ne diminue pas la mortalité globale des patients avec MRC et n'est pas dénuée de complication hémorragique
- Le clopidogrel n'est pas le traitement de choix pour le traitement du syndrome coronarien aigu (SCA) chez les patients avec MRC. Le ticagrelor pourrait le devenir

Bibliographie

- 1 Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: From subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382:158-69.
- 2 Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.
- 3 Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: A collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.
- 4 Morel O, Muller C, Jesel L, Moulin B, Hannedouche T. Impaired platelet P2Y12 inhibition by thienopyridines in chronic kidney disease: Mechanisms, clinical relevance and pharmacological options. *Nephrology, dialysis, transplantation: Official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 2013;28:1994-2002.
- 5 Jain N, Hedayati SS, Sarode R, Banerjee S, Reilly RF. Antiplatelet therapy in the management of cardiovascular disease in patients with CKD: What is the evidence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:665-74.
- 6 * Basra SS, Tsai P, Lakkis NM. Safety and efficacy of antiplatelet and antithrombotic therapy in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2263-9.
- 7 Gremmel T, Muller M, Steiner S, et al. Chronic kidney disease is associated with increased platelet activation and poor response to antiplatelet therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2116-22.
- 8 * Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:445-59.
- 9 Best PJ, Lennon R, Ting HH, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1113-9.
- 10 Gaglia MA, Waksman R. Overview of the 2010 Food and Drug Administration Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee meeting regarding ticagrelor. *Circulation* 2011;123:451-6.
- 11 Sartipy U, Rampell E, Carlsson AC, Wandell P, Holzmann MJ. Cardiovascular medication in relation to renal function after coronary artery bypass surgery. *Int J Cardiol* 2013;168:4033-8.
- 12 KDIGO. Chapter 4: Other complications of CKD: CVD, medication dosage, patient safety, infections, hospitalizations, and caveats for investigating complications of CKD, 2013.
- 13 Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: A post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:956-65.
- 14 Floege J, Schlieper G. Chronic kidney disease: How effective and safe are antiplatelet agents in CKD? *Nat Rev Nephrol* 2013;9:314-6.
- 15 Kaw D, Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006;19:317-22.
- 16 Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:912-21.
- 17 Sood MM, Larkina M, Thumma JR, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: Results from the DOPPS. *Kidney Int* 2013;84:600-8.
- 18 Holden RM, Harman GJ, Wang M, Holland D, Day AG. Major bleeding in hemodialysis patients. *Clin J Am*

10 avril 2014

8:30 - 16:30

Théâtre Pitoëff
Rue de Carouge 50
1205 Genève

www.journee-medicale.ch

Inscription obligatoire

Participation sans frais

Journée médicale #1

LA TOUR - HUG - REVUE MÉDICALE SUISSE

5,5 crédits
SSMI/SSMG

17:00

Clôture du colloque
Apéritif



REVUE
médicale
SUISSE

Comité d'organisation

Dr E. De Benedetti - HLT
Dr D. Fournet - HLT
Dr O. Groscurin - HUG
Dr O. Kherad - HLT
Prof. M. Louis - HUG
Dr C. Marti - HUG
Dr M. Montessuit - HLT
Prof. A. Perrier - HUG
Dr S. Vora - HLT
Dr A.-B. Younossian - HLT

08:30 - 09:00	Accueil et café
09:00 - 09:10	Introduction par le Dr Edoardo De Benedetti
09:10 - 10:10	SESSION MÉDECINE INTERNE Dr B. Huttner (HUG) Du bon usage des antibiotiques. Dr O. Kherad (HLT) Nouveaux anticoagulants chez les patients âgés : est-ce bien raisonnable ? Modérateurs : Prof. A. Perrier, Dr S. Vora
10:10 - 10:30	Quiz clinique (HUG) - Dr G. Berra
10:30 - 11:00	Pause café
11:00 - 12:00	SESSION NÉPHROLOGIE Dr V. Bourquin (HLT) Insuffisance rénale avec CL entre 30 et 50 : quelle prise en charge pour le médecin traitant ? Dr G. Gastaldi (HUG) Le traitement du diabète chez le patient avec une insuffisance rénale : quel rôle pour les nouveaux antidiabétiques ? Modérateurs: Prof. P.-Y. Martin, Dr A. Pernet
12:00 - 12:20	Quiz clinique (HLT) - Dr L. Burki avec modérateur Dr B. Younossian
12:20 - 13:15	Pause déjeuner
13:15 - 13:30	Tribune : Comment financer la formation des médecins ? par le Prof. A. Perrier

13:30 - 14:30	SESSION CARDIOLOGIE Dr M. Lachat (ZH) L'anévrisme de l'aorte abdominale : quel traitement en 2014 ? Dr A. Fassa (HLT) Urgences coronariennes : quoi de neuf dans la prise en charge extrahospitalière ? Modérateurs : Drs S. Noble et E. De Benedetti
14:30 - 14:50	Quiz clinique (HUG) - Dr T. Mavrakanas
14:50 - 15:15	Pause café
15:15 - 16:00	SESSION LOMBALGIES Prise en charge de la lombalgie chronique rebelle. - Approche médicale (Dr S. Genevay) 20' - Approche chirurgicale (Dr A. Faundez) 20' Modérateurs : Dr T. Selz, Prof. A.-F. Allaz
16:00 - 16:20	Quiz clinique (HLT) - Drs F. Novotny et C. Noirmain avec modérateur Dr S. Vora
16:20	Conclusion et fin de la conférence
17:00	Apéritif

Inscriptions et informations :

Revue Médicale Suisse
Chemin de la Mousse 46
CP 475, 1225 Chêne-Bourg
michael.balavoine@medhyg.ch

redac@medhyg.ch
Tél. +41 022 702 93 36
Fax +41 022 702 93 55



Soc Nephrol 2008;3:105-10.

19 Htun P, Fateh-Moghadam S, Bischofs C, et al. Low responsiveness to clopidogrel increases risk among CKD patients undergoing coronary intervention. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:627-33.

20 Yeung CK, Shen DD, Thummel KE, Himmelfarb J. Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport. *Kidney Int* 2013; epub ahead of print.

21 Best PJ, Steinhubl SR, Berger PB, et al. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney

disease: Results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J* 2008;155:687-93.

22 Fontana P, Cattaneo M, Combescurre C, Reny JL. Tailored Thienopyridine therapy: No urgency for CYP2C19 genotyping. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000131.

23 Pellaton C, Eeckhout E, Silvain J, Montalescot G, Collet JP. Tests de réactivité plaquettaire: mise à jour pour le praticien. *Rev Med Suisse* 2013;10:412-3.

24 Small DS, Wrishko RE, Ernest CS, et al. Prasugrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with moderate renal impairment and end-stage renal

disease. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:585-94.

25 Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.

26 James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: Results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056-67.

* à lire

** à lire absolument