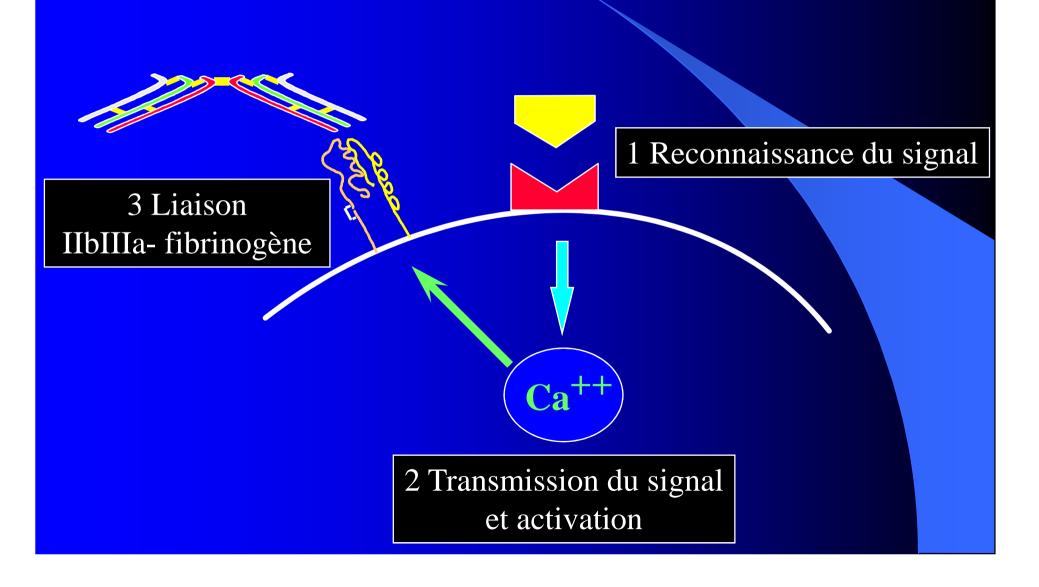
#### LES TRAITEMENTS ANTIPLAQUETTAIRES:

Jean-François SCHVED
Laboratoire d'Hématologie
CHU Montpellier



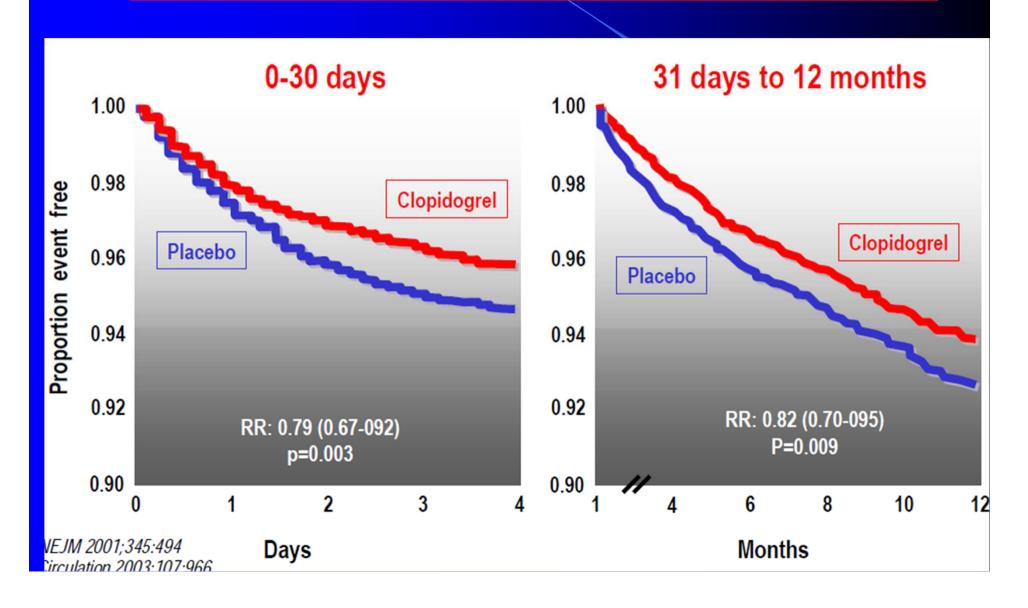


## ANTIPLAQUETTAIRES: Points d'impact

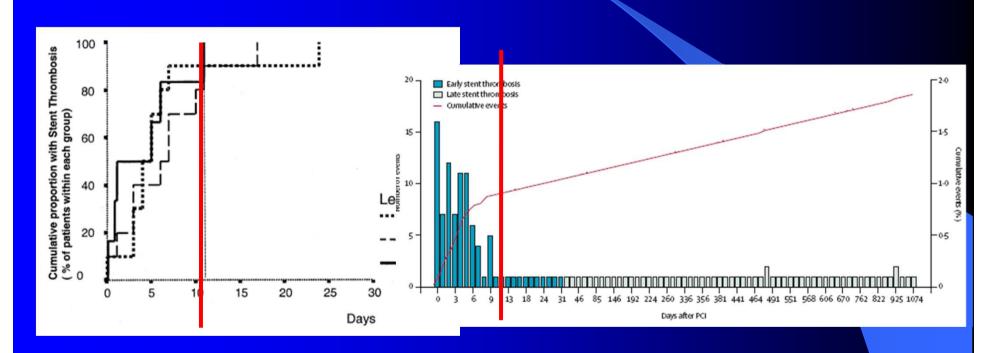
#### I) RECONNAISSANCE DU SIGNAL

- Adhésion GPIb Willebrand:
  - Dextrans
- Récepteur ADP:
  - Thiénopyridines:
    - Ticlopidine, clopidogrel, prasugrel,
  - Autres
    - Cangrelor, ticagrelor

## CURE: bénéfice du clopidogrel ds le SCA



## La thrombose de stent : événement précoce



90% surviennent ds les 10 premiers jours

Ong a. et al JACC 2005

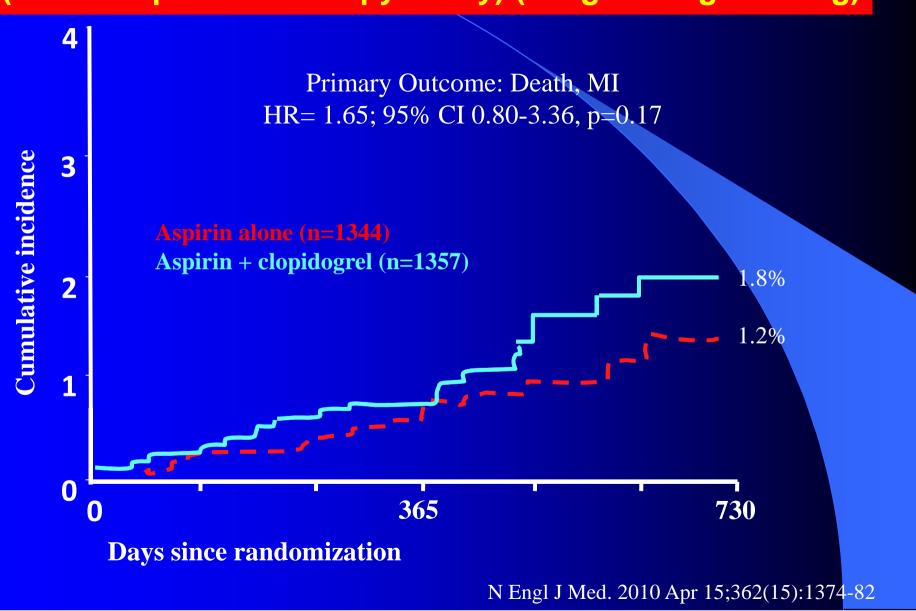
Wiviott SD et al. Lancet 2008

## ANTIPLAQUETTAIRES ET PROTHESES ENDO-CORONAIRES

- Aspirine ticlopidine
  - Leon MB et al. (Nejm 1998)
  - Schomig et al. Nejm 1996)
  - Bertrand M et al. (Circulation 1998)
- Aspirine clopidogrel
  - Moussa et al. Circulation 1999

#### **Duration of DAPT after DES**

(Dual Antiplatelet Therapy Study) (Drug Eluting stenting)



## Clopidogrel: variabilité inter-individuelle

#### **Genetic Factors**

- Polymorphisms of CYP
- · Polymorphisms of GPIa
- Polymorphisms of P2Y12
- Polymorphisms of GP IIIa



(Clopidogrel Response Variability)



- · Failure to prescribe / poor compliance
- Underdosing
- Poor absorption
- Drug-drug interactions involving CYP-3A4
- Acute-coronary syndrome
- · Diabetes mellitus / insulin resistance
- · Elevated body mass index

#### **Cellular Factors**

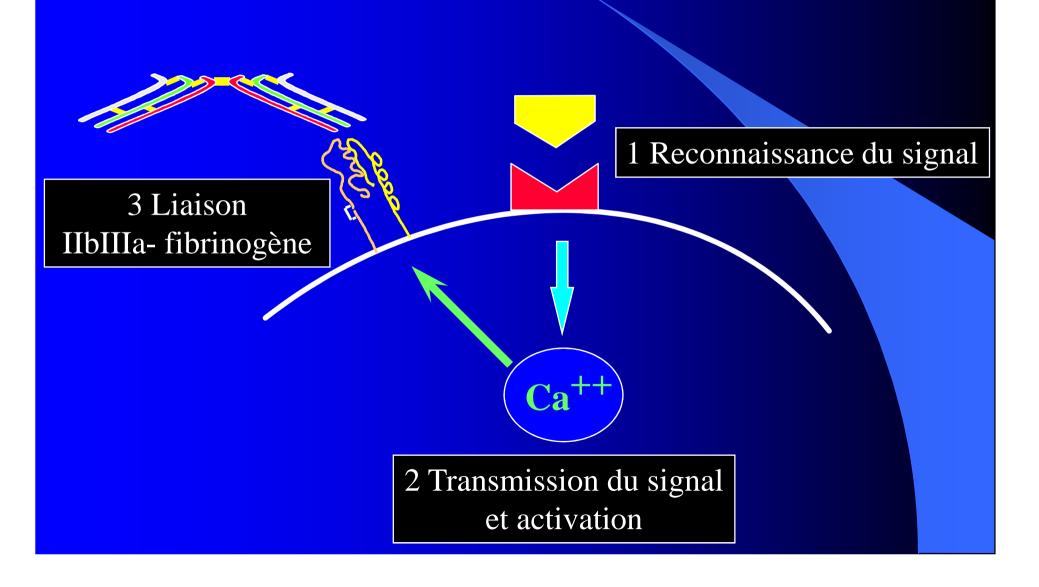
- Accelerated platelet turnover
- Reduced CYP 3A metabolic activity
- Increased ADP exposure
- . Up-regulation of the P2Y, pathway
- Up-regulation of the P2Y<sub>1</sub> pathway
- Up-regulation of P2Y-independent pathways (collagen, epinephrine, TXA<sub>2</sub>, thrombin)

## Association entre réponse au clopidogrel et événements thrombotiques

Study	Assay	Cu -Off Value	Endpoint	AUC	Odds Ratio
Price et al (68)	VerifyNow P2Y12 Assay	>235 PRU	6 months Post-PCI	0.71	NA
			CVD + MI + stent		
			thrombosis		
Gurbel et al (69)	LTA	>46% 5µM ADP	2 years post-PCI	0.77	3.9
		>59% 20µM ADP	MACE	0.78	3.8
Blindt et al (62)	VASP-PRI	>48% PRI	6 months Stent	0.79	1.16
**			thrombosis		
Frere et al (64)	LTA	>70% 10µM ADP	1 month Post-PCI	0.74	NA
	VASP-PRI	>53% PRI	MACE + stroke	0.73	
Bonello et al (72)	VASP-PRI	>50% PRI	6 months Post-PCI	0.55	NA
			MACE		
Marcucci et al (75)	VerifyNow P2Y12 Assay	≥240	1 year CV death and	0.66	2.38 CV death
			non-fatal MI		2.76 non-fatal MI
Sibbing et al (80)	Multiplate analyzer-ADP	>468 AU*min 6.4µM ADP	30 day stent	0.78	12.0
			thrombosis		
Cuisset et al (81)	LTA	>67% 10µM ADP	1 month Stent	0.69	5.8
			thrombosis		
Breet et al (82)	LTA	>42.9% 5µM ADP	1 year death, MI, stent	0.63	2.09
		>64.5% 20μM ADP	thrombosis, and stroke	0.62	2.05
	VerifyNow P2Y12 assay	236 PRU		0.62	2.53
	Plateletworks	>0.5% 20µM ADP		0.61	2.22

La relation entre réponse insuffisante au clopidogrel et événements thrombotiques est démontrée sur plus de 6000 patients chez les patients traités par angioplastie





## **ANTIPLAQUETTAIRES: Points d'impact**

#### II TRANSMISSION DU SIGNAL ET ACTIVATION

Voie des prostaglandines

Voie de AMP cyclique





#### **ACIDE ARACHIDONIQUE**

Cyclo-Oxygénase

(Cellule Endothéliale)

**PG ENDOPEROXYDES** 

PG I2 Synthétase

TX A2 Synthétase

PROSTACYCLINE (PG I2)

THROMBOXANE (TXA2)

## **ANTIPLAQUETTAIRES: Points d'impact**

#### II TRANSMISSION DU SIGNAL ET ACTIVATION

- Voie des prostaglandines: Inhiber la synthèse du thromboxane
  - Inhibiteurs de cyclo-oxygénase
    - Aspirine
    - AINS:
      - indométhacine, flurbiprofène (Cébutid)
      - Ibuprofène (Brufene, Analgyl)
    - Sulfinpyrazone: Anturan
  - Inhibiteurs de thromboxane synthétase:
    - Ozagrel, Pirmagrel, Ridogrel, Isbogrel
  - Produits mixtes (Inhib synthèse + antagonisme récepteurs):
    - Dazoxibine

## ASPIRINE quelle dose?

- 50 mg ou moins?
  - Efficace en théorie
  - risque d'être insuffisant en cas d'hyperactivité plaquettaire
- 100 à 500 mg
  - inhibition synthèse TXB2 urine 95%, plasma: 100%
- >500 mg:
  - inhibition complète TXB2 et PGI2
  - Tolérance gastrique plus mauvaise

## ANTIPLAQETTAIRES et INSUFFISANCE CORONAIRE

- PREVENTION PRIMAIRE: 2 Grandes études
  - American physical health study (NEJM 1988;318: 262-9)
    - 22071 sujets: aspirine 325 mg versus placebo
  - British Doctor Trial (BMJ 1988; 296: 313-316)
    - 5139 sujets : 3429 avec AAS; 1710 non traités

#### **American Physical Health Study**

	AAS	PCB	Stat
Infarct mortels	5	18	p=0.006
Infarct non mortels	99	171	p<0.0001
Total Infarct:	104	189	p<0.0001
AVC Ischémiques	64	61	n.s.
AVC hémorragiques	13	6	n.s.
AVC hémorragiques mortels	10	2	p=0.02
Mortalité cardio-vasculaire	44	44	n.s.

#### **British Doctor Trial**

- 20 000 Médecins :
  - 75 % inéligibles pour l'étude:
  - Hommes
  - Volontaires
  - Taille des groupes inégale
  - Pas de placebo
- Mortalité vasculaire et non vasculaire identiques

# Antiplaquettaires et Insuffisance coronaire: IDM Phase aiguë

- ISIS II: 17 000 patients
  - Mortalité sous aspirine réduite de 23 % à 5 semaines de traitement
  - Réduction de mortalité SK = 23 % contre SK+AAS = 42 %
- ISIS III: 46 000 patients
  - Héparine aspirine = réduction très faible de mortalité comparée à aspirine seule

# Antiplaquettaires et insuffisance coronaire : Prévention secondaire

- Méta-analyse: Aspirine après infarctus à 1 an:
  - Mortalité vasculaire réduite de 9 %
  - Récidive d'infarctus : Réduite de 25 %
  - Récidive d'accident vasculaire : Réduite de 20 %

### DOSES D'ASPIRINE MINIMALE CLINIQUEMENT EFFICACE

HTA sytémique:

Angor stable:

Angor instable:

Phase aiguë infarctus myocarde

AVC transitoires

AVC constitués

Ischémie cérébrale aiguë

75 mg

75 mg

75 mg

160 mg

50 mg

50 mg

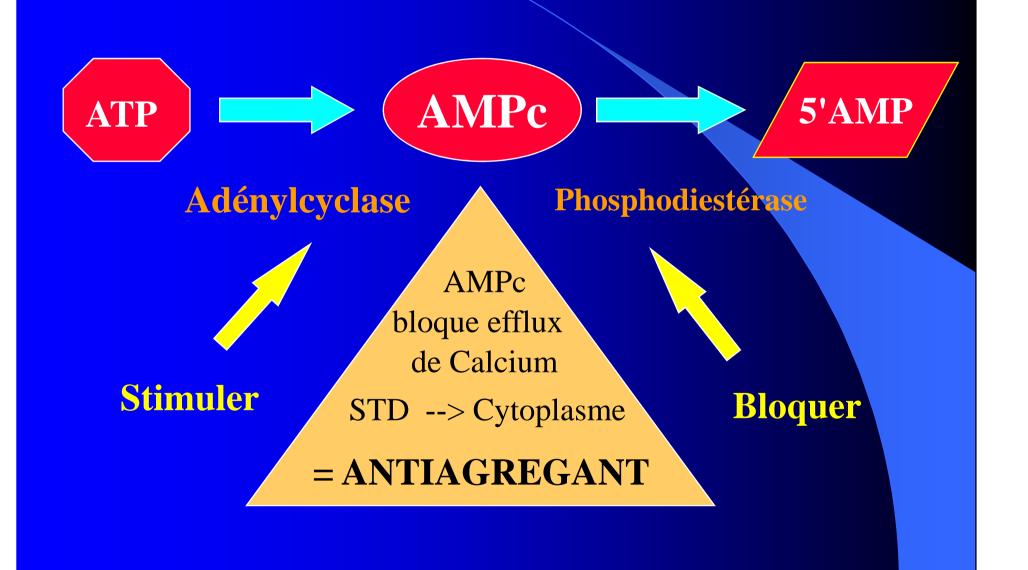
160 mg

## **ANTIPLAQUETTAIRES: Points d'impact**

#### II TRANSMISSION DU SIGNAL ET ACTIVATION

- Voie des prostaglandines:
  - blocage de synthèse de thromboxane
- Voie de AMP cyclique:
  - toute augmentation du taux d'AMPc diminue la réactivité plaquettaire par blocage des flux calcique STD -> cytoplasme

#### VOIE DE L'AMP cyclique



#### ANTIPLAQUETTAIRES: Voie de l'AMP cyclique

#### A) STIMULER L'ADENYLCYCLASE

- Prostacycline: epoprosténol
- Iloprost, Taprostène, Béraprost
- PGE1: Alprostadil
- PGD2

#### ANTIPLAQUETTAIRES: Voie de l'AMP cyclique

#### B) INHIBER LA PHOSPHODIESTERASE

- Dipyridamole:
  - Cléridium, Prandiol, Persantine, ...
  - En fait: inhibe l'Adénosine déaminase --> bloquent la résorption de l'Adénosine par les globules rouges.
- Théophylline, Méthylxanthine, adénosine...

### Antiplaquettaires et Accidents vasculaires cérébraux

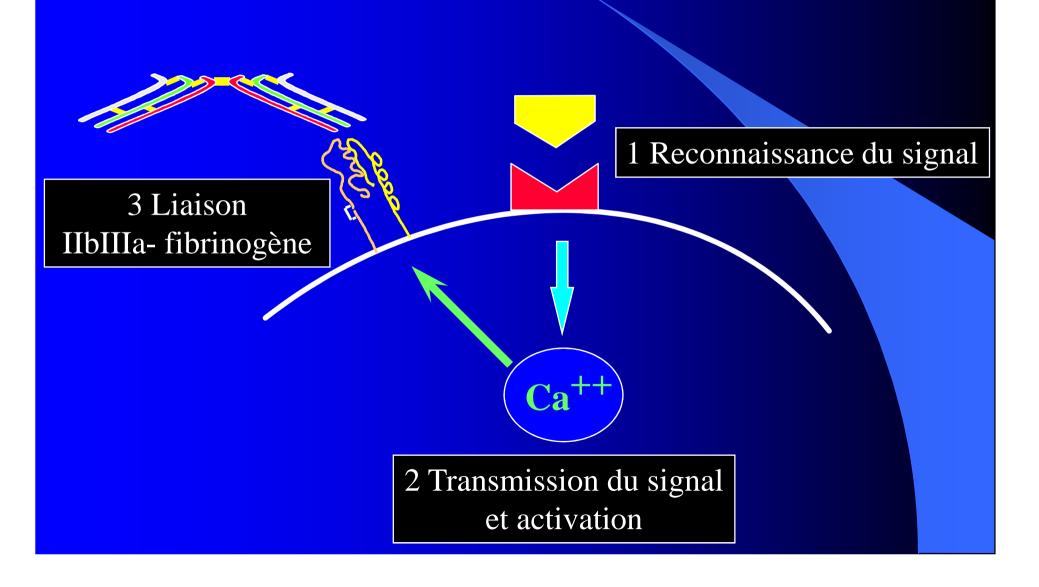
#### • Phase aiguë

- Deux études
  - Etude CAST (Lancet 1997)
  - Etude IST (Lancet 1997)
- Recommandations
  - Aspirine à 160 ou 325 mg/j doit être débutée dans les 48 premières heures d'un accident ischémique cérébral

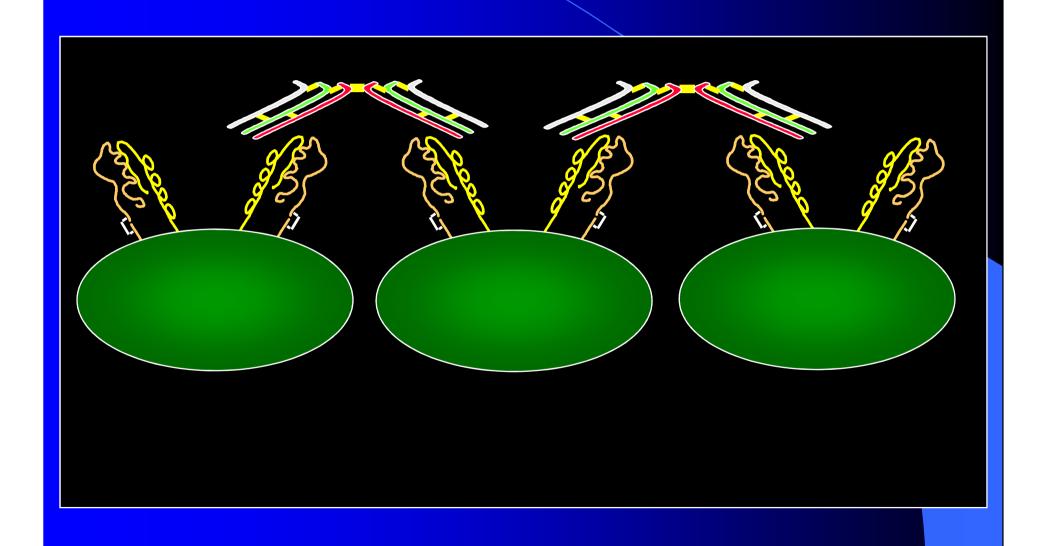
#### Prévention secondaire

- Accident ischémique transitoire:
  - essais concordants sur l'intérêt des antiplaquettaires
- ESPS
  - AAS à 25 mgx2/ associée au dipyridamole supérieur à chacun des deux isolément et au placebo





#### **AGREGATION**



#### LES MEDICAMENTS ANTI IIbilia

- Anticorps:
  - Abciximab (Reopro <sup>R</sup>)
- Peptidomimétiques:
  - Tirofiban (Agrastat <sup>R</sup>)
  - Lamifiban
  - Sibafiban, xemilofiban, orbofiban
- Peptide synthétique
  - Eptifibatide (Integrilin <sup>R</sup>)

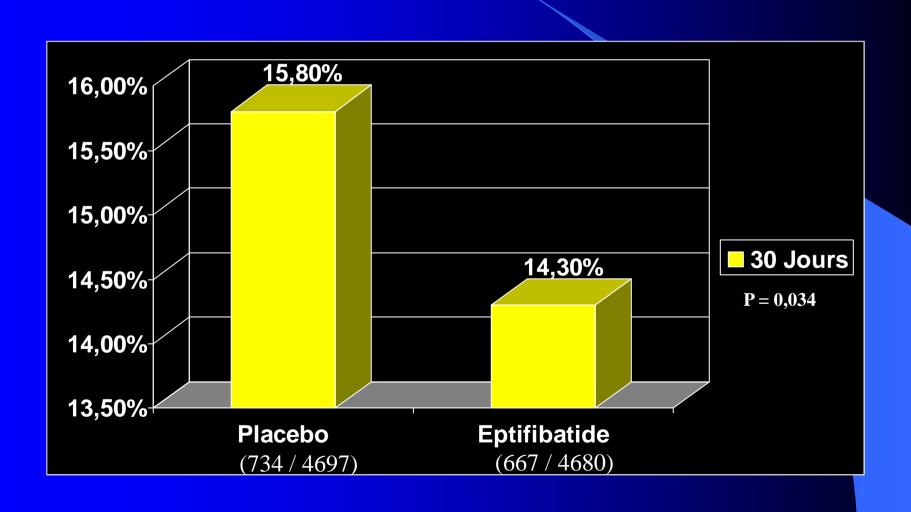
### MEDICAMENTS ANTI IIbilia: ESSAIS THERAPEUTIQUES

- Abciximab (Reopro<sup>R</sup>)
  - Endocoronaire: EPIC, EPILOG, EPISTENT
  - Syndrome coronaire aigu (AAS +HNF) : CAPTURE
- Eptifibatide (Integrilin<sup>R</sup>)
  - Endocoronaire: IMPACT-II
  - Syndrome coronaire aigu (AAS +HNF): PURSUIT
- Tirofiban (Agrastat<sup>R</sup>)
  - Endocoronaire: RESTORE
  - Syndrome coronaire aigu (AAS +HNF) : PRISM, PRISM-Plus
- Lamifiban
  - Syndrome coronaire aigu (AAS +HNF): PARAGON

#### ABCIXIMAB: ESSAIS THERAPEUTIQUES

	Incidences DC, IDM, Recidives (1 mois: %)			Accidents hémorragiques (%)			
	<b>PCBO</b>	<b>C7E3</b>	RR	p	<b>PCBO</b>	C7E3	p
• EPIC	12,8	8,3	-35%	0,008	3,9	10,6	<0,001
(n=2099)							
• CAPTURE	15,9	11,3	-29%	0,012	1,9	3,8	0,043
(n=1050)							
• EPILOG	11,7	5,2	-56%	0,0001	1,1	1,1	NS
(n=1500)							

#### PURSUIT: Décès + IDM



### ANTI IIblia PER OS: ESSAIS THERAPEUTIQUES

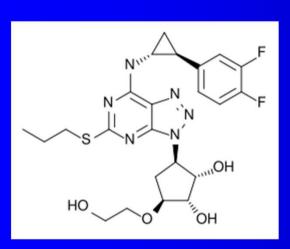
- SYMPHONY: sibafiban, 9233 sujets
  - Sibafiban versus aspirine 7 jours après épisode coronarien aigu: ns
- EXCITE: xemilofiban, 7232 sujets
  - Xemilofiban vs placebo avant angioplastie.
  - Tous patient stent étaient sous aspirine ns
- Opus-TIMI 16: orbofiban, 10288 sujets
  - Orbofiban ds 72 heures suivant accident coronarien aigu, tous sous aspirine
  - Deux schémas: 50mg x2 tout le long ou 50 x 2 puis 30 x 2
  - Arrêt du bras 50/30 cf surmortalité à 30 jours

#### ANTIPLAQUETTAIRES: Autres indications possibles

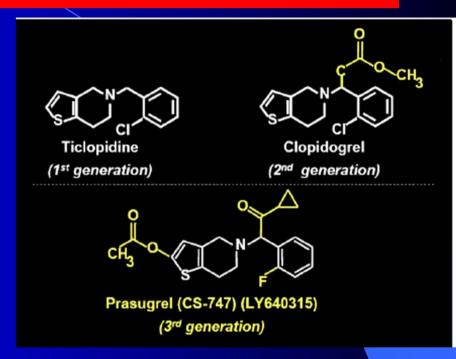
- Rétinopathie diabétique
- Circulation extra-corporelle
- Hémodialyse, shunt artério-veineux
- Thrombocytose?
  - Le risque hémorragique est parfois supérieur au risque thrombotique

## Nouveaux antiplaquettaires: Quelle actualité?

#### Nouveaux antagonistes des récepteurs P2Y12 à l'ADP

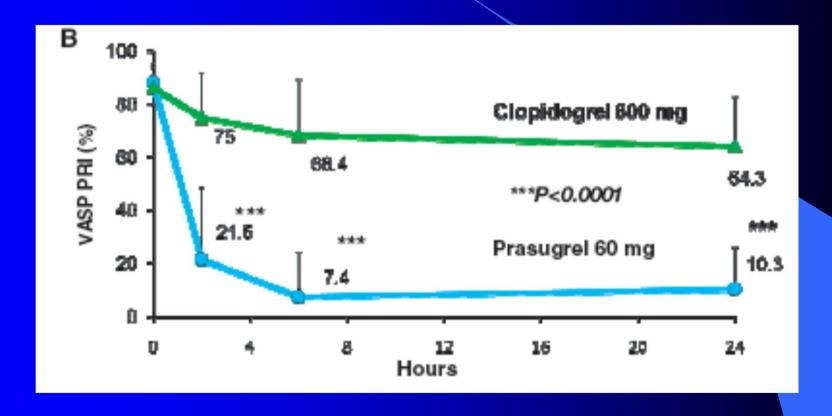


**Ticagrelor** 



Molécule	Classe	Administration	Métabolisme	Pic d'effet	Réversibilité	½ vie
Ticolpidine		Orale	Conversion	4jours		
Clopidogrel	Thiénopyridine	Orale	prodrogue	2-6heures	Irréversible	NP
Prasugrel		Orale	médiée par le	1 heure		
Cangrelor	ATP analogue	Intraveineuse	N'est pas une	30minutes	Réversible	3 – 5mn
Ticagrelor	CPTP*	Orale	prodrogue	2 heures	1/eversible	12heures

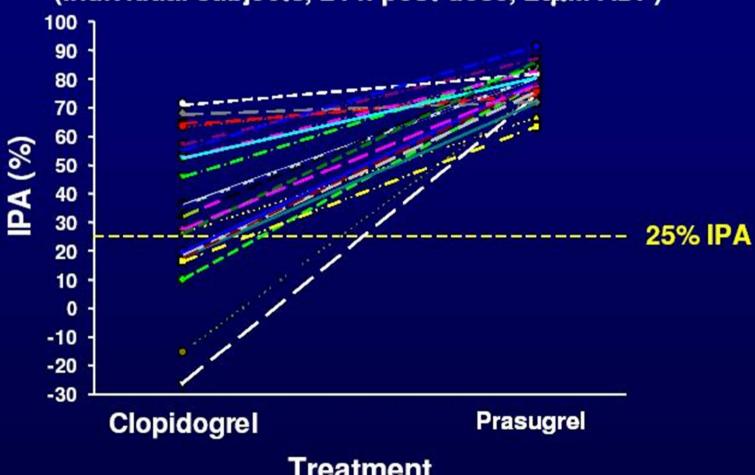
#### Principle-TIMI 44



-plus rapide-plus puissant

#### Prasugrel vs. Clopidogrel Non-responders

(Individual subjects, 24 h post-dose, 20µM ADP)

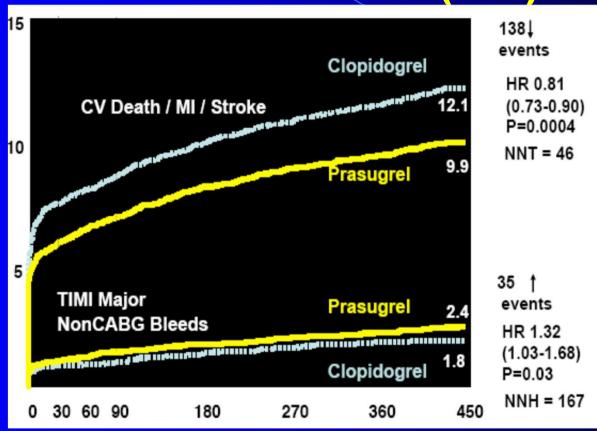


**Treatment** 

Brandt JT, et al. JACC 2005;45:87A

#### AAP:

SCA traité par Procédure Coronarienne Interventionnelle (PCI)



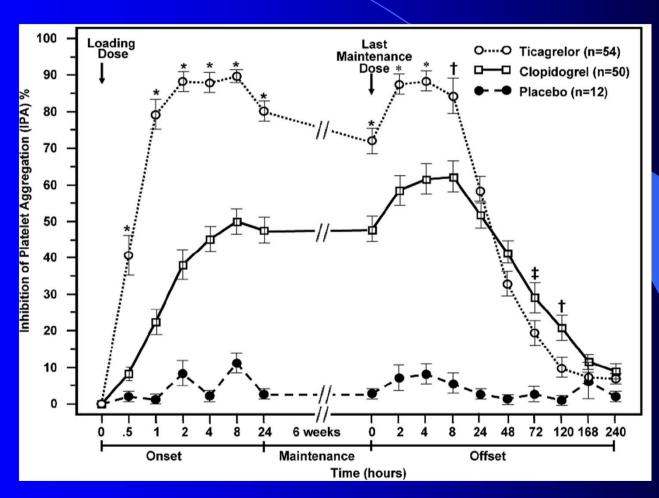
Excès d'hémorragie majeure non liée à un pontage (TIMI) et de saignement mineur (8.9 vs 7.1%; p=0.0004) HR: 1·26 (1·11–1·43).

#### Prasugrel versus clopidogrel

#### **Avis commission transparence:**

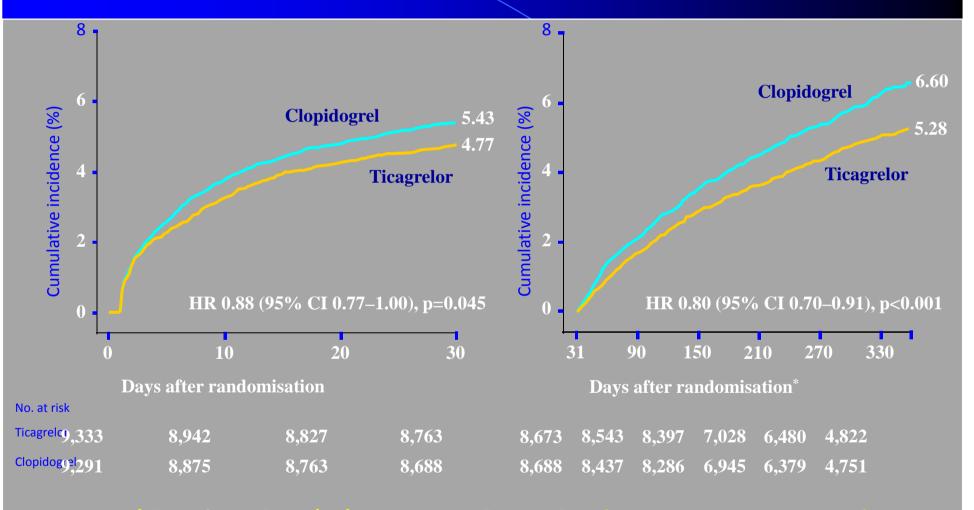
Pas d'avantage clinique démontré par rapport au clopidogrel dans le traitement des syndromes coronariens aigus pris en charge par angioplastie coronaire percutanée

## Onset / Offset (ticagrelor versus clopidogrel)



Ticagrelor est plus rapide, plus puissant et réversible Gurbel. CIRC 2010

#### SCA: cloplidogrel vesrus ticagrelor



réduction des événements thrombotiques et augmentation des hémorragies

# Durée de traitement et Arrêts de traitement

#### Durée

- Angor instable ou SCA traitée par angioplastie pdt 12 mois clopidogrel 75 mg

prasugrel 10 mg (Level of Evidence: B)

- Si le risque hémorragique dépasse les bénéfices un arret prématuré doit être envisagé (Level of Evidence: C)
- La poursuite des thiénopyridines après 15 mois peut être envisagée chez les patients ayant reçu un DES (Level of Evidence: C)

Si une chirurgie doit être réalisée, arréter les thiénopyridine avant pour permettre la dissipation de leur effet; *période d'arrêt* 

- >5 jours pour les patients sous clopidogrel
- >7 jours pour les patients sous prasugrel/ticagrelor

## Recommendations for Withdrawal of Antiplatelet Treatment

- Temporary interruption of dual antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel) within the first 12 months after the initial episode is discouraged (I-C).
- Temporary interruption for major or life-threatening bleeding or for surgical procedures where even minor bleeding may result in severe consequences (brain or spinal surgery) is mandatory (lla-C).
- Prolonged or permanent withdrawal of aspirin, clopidogrel or both is discouraged unless clinically indicated. Consideration should be given to the risk of recurrence of ischaemic events which depends (among other factors), on initial risk, on presence and type of stent implanted, and on time window between proposed withdrawal and index event and/or revascularisation (I-C).

#### Modalités d'Arrêt

AAP	Délai d'arrêt	
Aspirine	3 jours	
Clopidogrel	5 jours	
Ticagrelor	,	
Prasugrel	7 jours	

HAS 2011

European Heart Journal (31):2051-2555