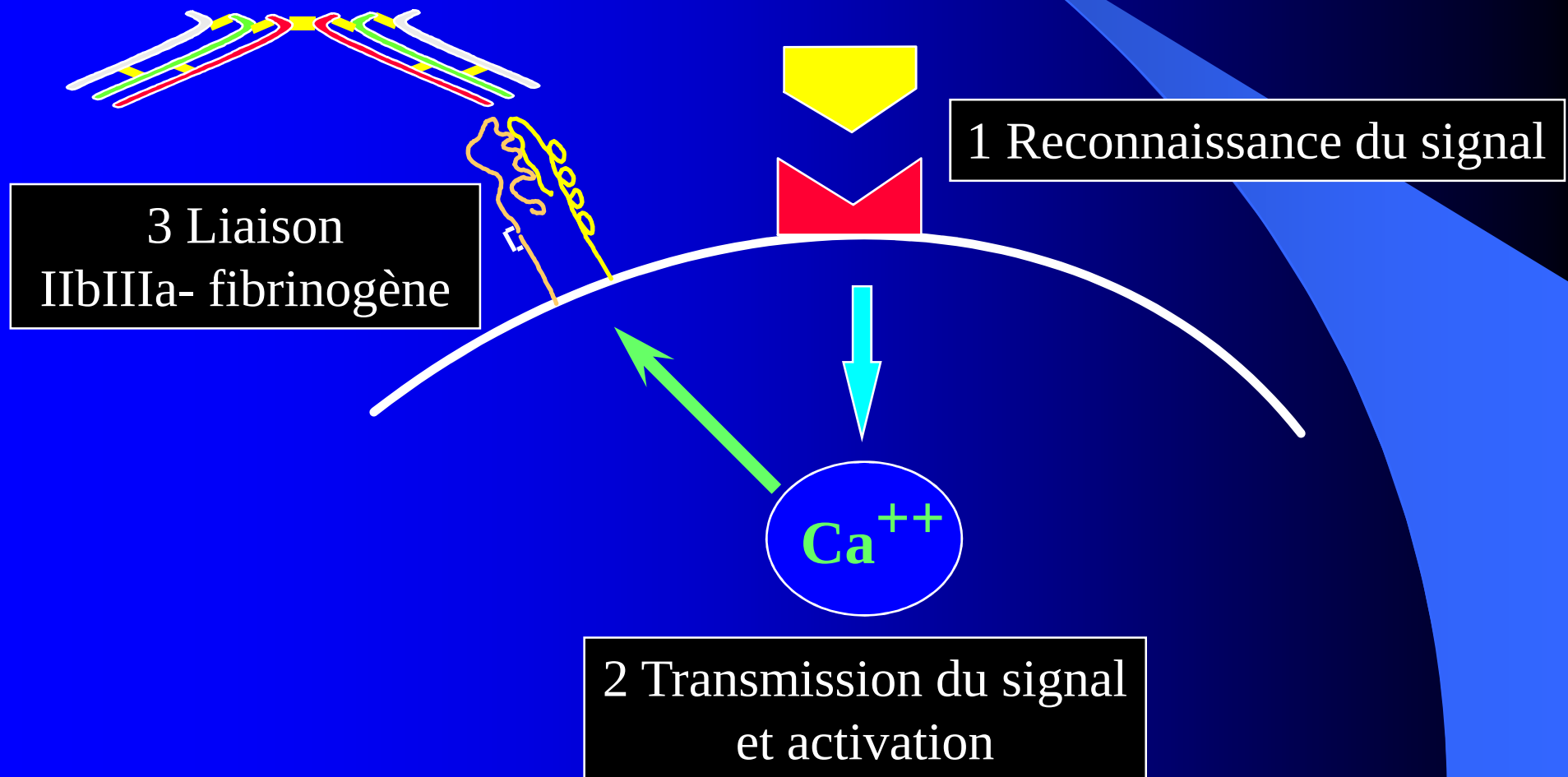


LES TRAITEMENTS ANTIPLAQUETTAIRES:

**Jean-François SCHVED
Laboratoire d'Hématologie
CHU Montpellier**

ANTIPLAQUETTAIRES: points d'impact



ANTIPLAQUETTAIRES:

Points d'impact

I) RECONNAISSANCE DU SIGNAL

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

RECEPTEURS A L'ADP

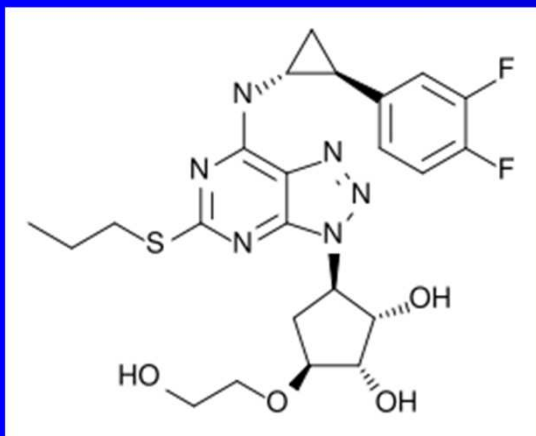
- **P2X1**

- Associée à un canal calcique, provoquent entrée de Calcium dans les plaquettes
- Thiénoypyridines sans effet

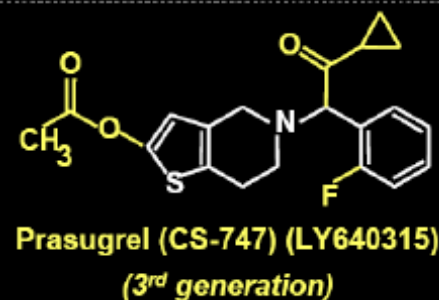
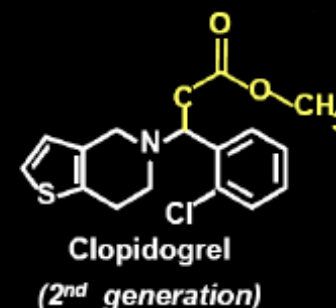
- **P2Y1**

- **P2T_{plc}**: liés à activation de phospholipase C
Augmentent Ca intra-plaquettaire, entraînent modification de forme plaquettes
- **P2T_{tac}**: inhibent adénylate cyclase, et entraînent une phosphorylation de la protéine VASP associée au cytosquelette
Sensibles au thiénoypyridines

Nouveaux antagonistes des récepteurs P2Y12 à l'ADP



Ticagrelor

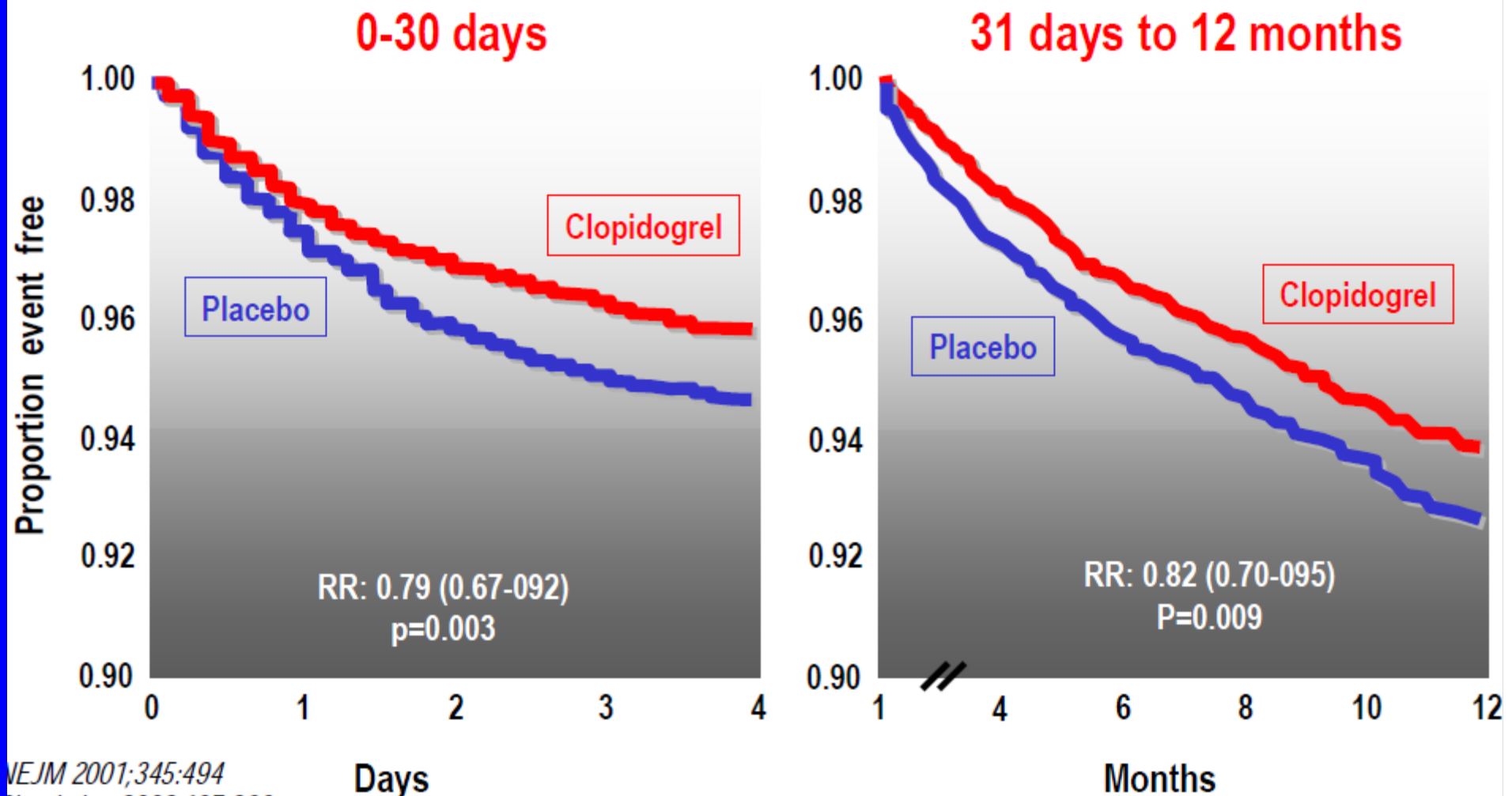


Molécule	Classe	Administration	Métabolisme	Pic d'effet	Réversibilité	½ vie
Ticlopidine	Thiénopyridine	Orale	Conversion prodrogue médiée par le	4jours	Irréversible	NP
Clopidogrel		Orale		2-6heures		
Prasugrel		Orale		1 heure		
Cangrelor	ATP analogue	Intraveineuse	N'est pas une prodrogue	30minutes	Réversible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

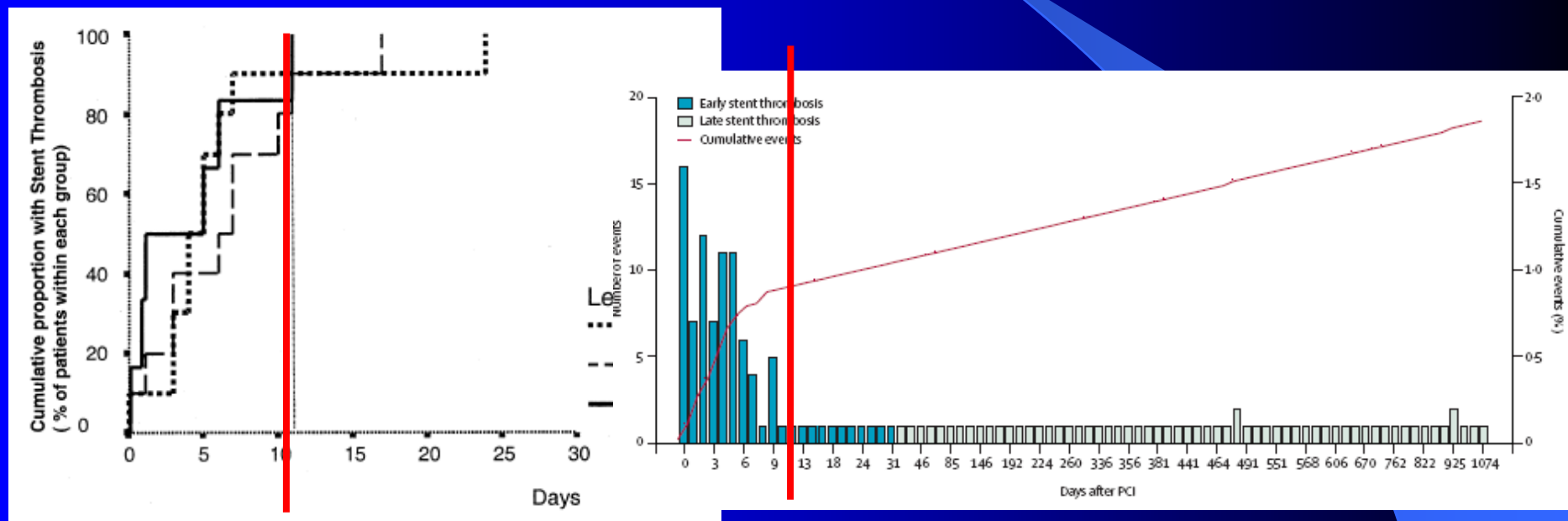
Thiénopyridines et Inhibiteurs P2Y₁₂

- **Clopidogrel (Plavix[®])**
 - Thiénopyridine; Prodrogue, 15% est activée en métabolite actif
 - Inhibiteur irréversible de P2Y₁₂
 - Sensibilité au produit variable d'un sujet à l'autre (liée aux polymorphismes de CYP450)
- **Prasugrel (Efient[®])**
 - Thiénopyridine; Prodrogue, tout le produit est activé
 - Inhibiteur irréversible de P2Y₁₂
- **Ticagrelor (Brilique[®])**
 - CPTP; Inhibiteur direct (n'est pas une prodrogue) et réversible de P2Y₁₂
 - Biodisponibilité 36%, demi-vie 7 heures (=> 2 prises quotidiennes)
 - Interactions médicamenteuses possible, donc prudence si co-administration

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

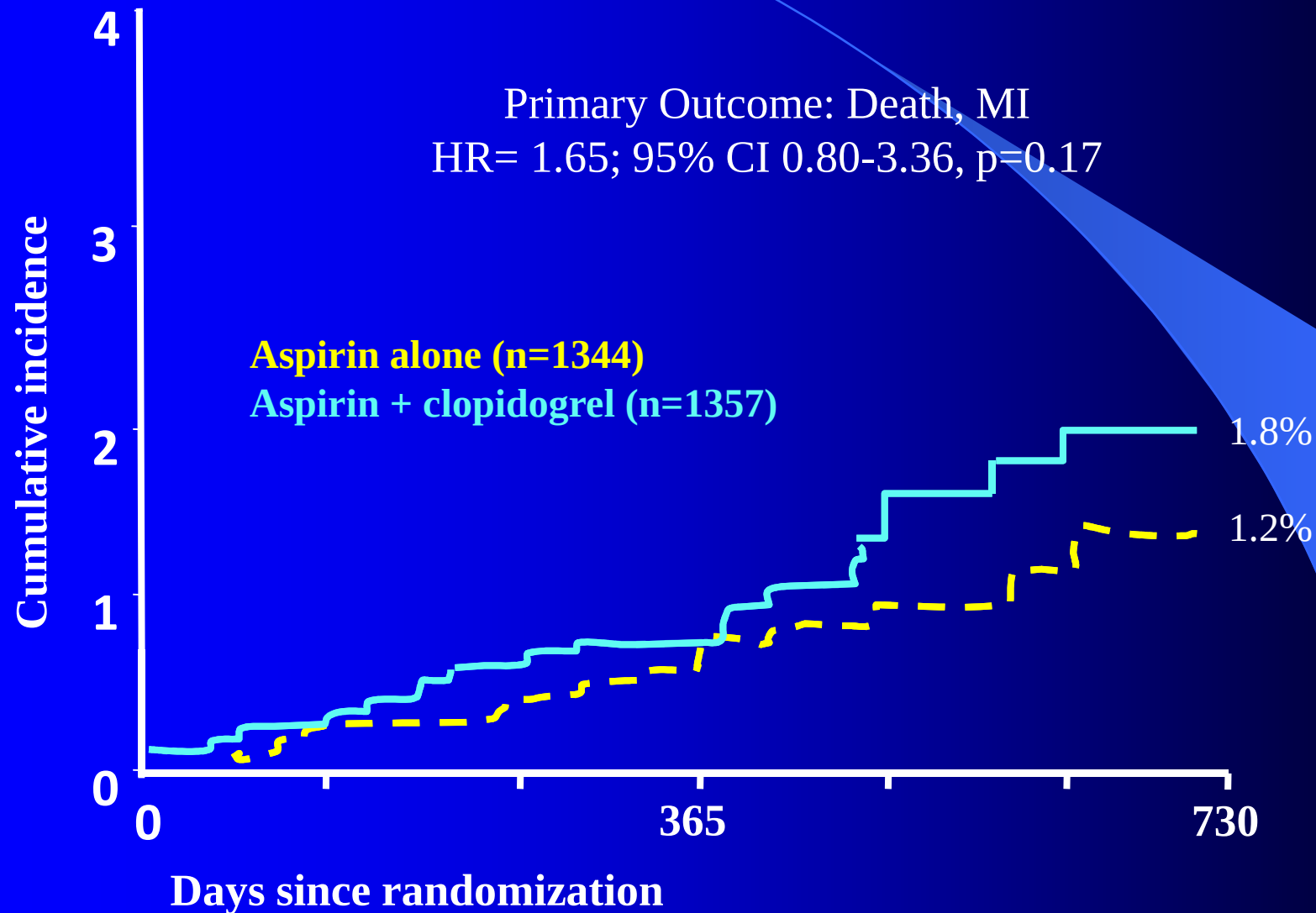
Wiviott SD et al. Lancet 2008

ANTIPLAQUETTAIRES ET PROTHESES ENDO-CORONAIRES

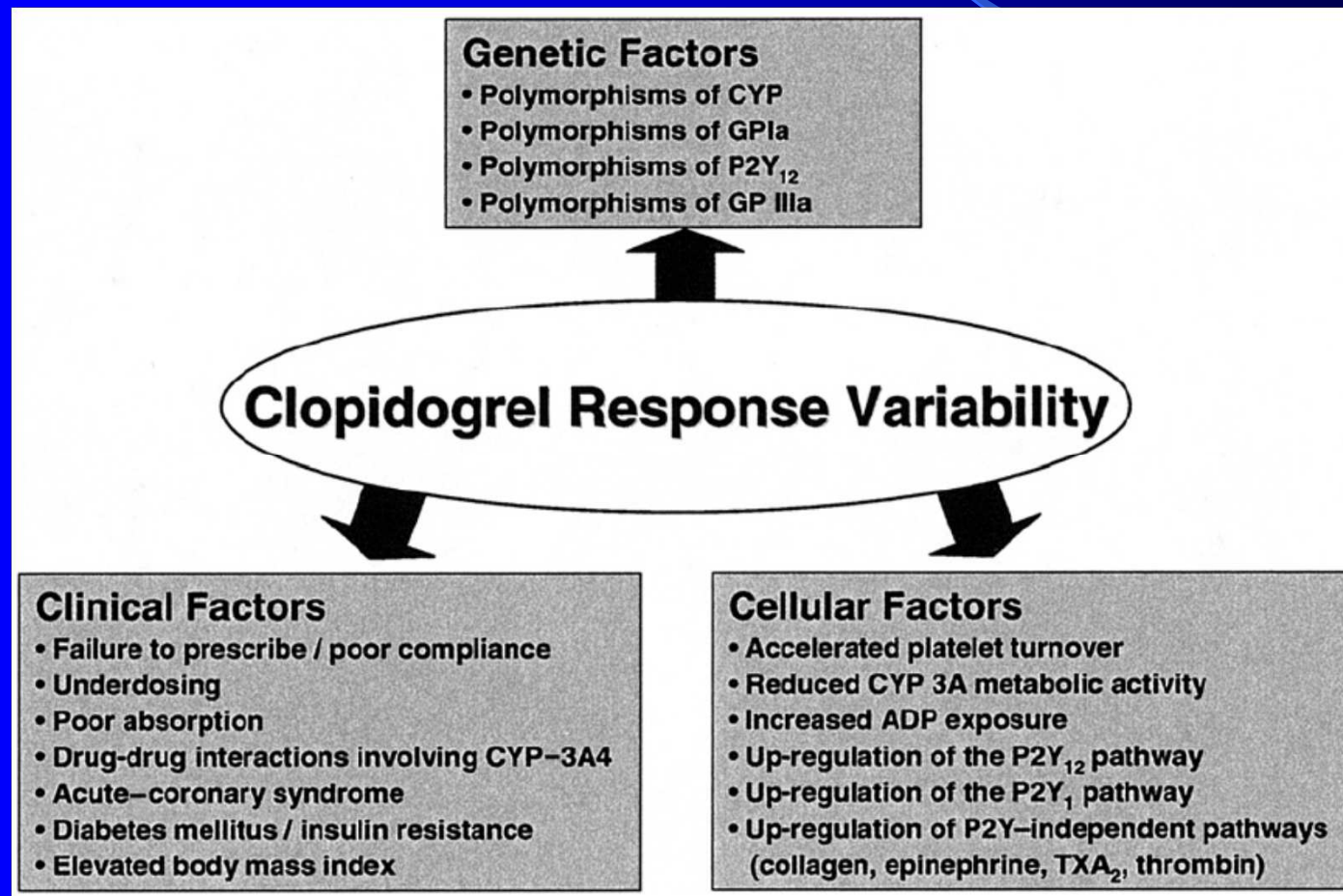
- **Aspirine ticlopidine**
 - Leon MB et al. (Nejm 1998)
 - Schomig et al. Nej 1996)
 - Bertrand M et al. (Circulation 1998)
- **Aspirine clopidogrel**
 - Moussa et al. Circulation 1999

Duration of DAPT after DES

(Dual Antiplatelet Therapy Study) (Drug Eluting stenting)

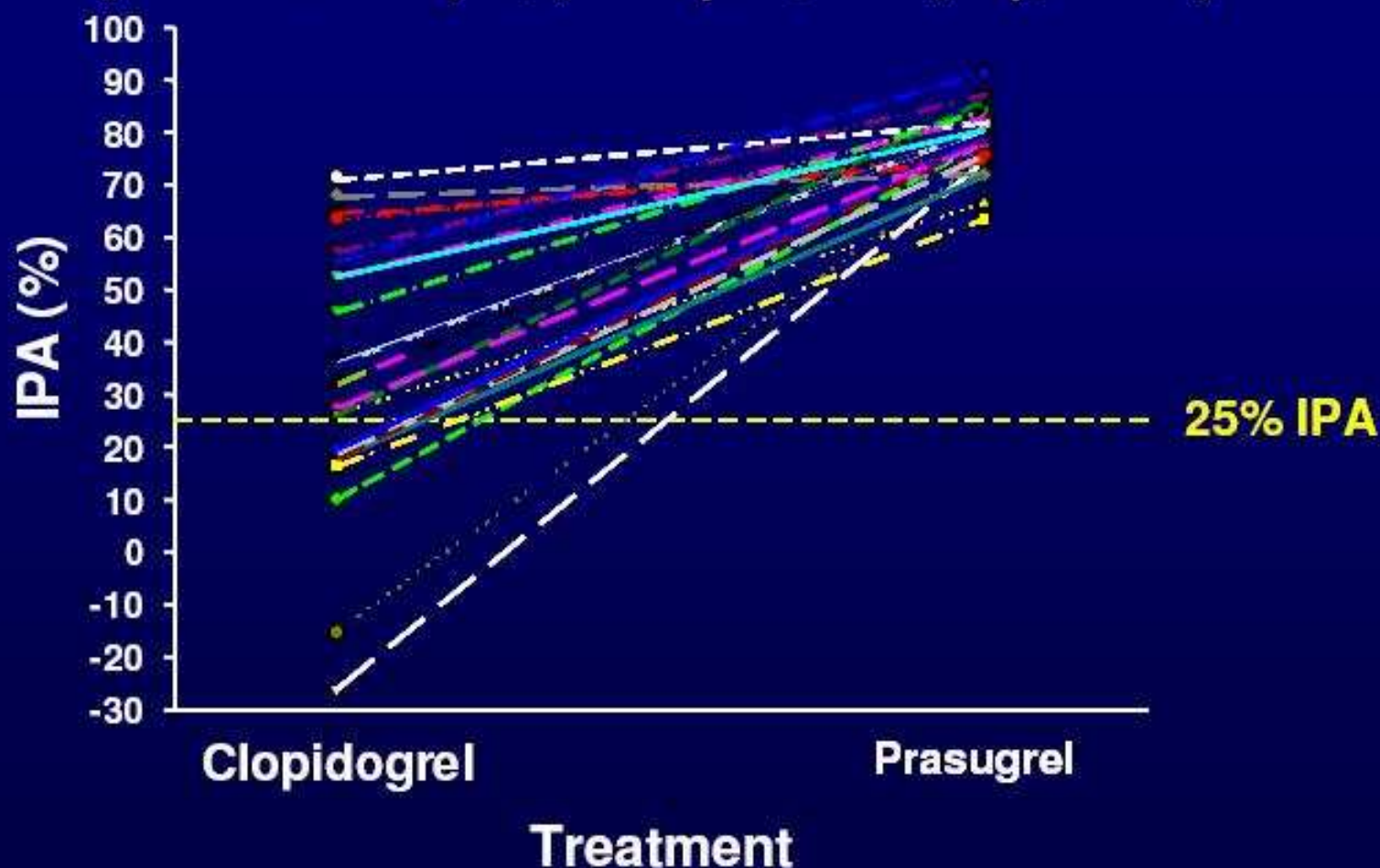


Clopidogrel: variabilité inter-individuelle

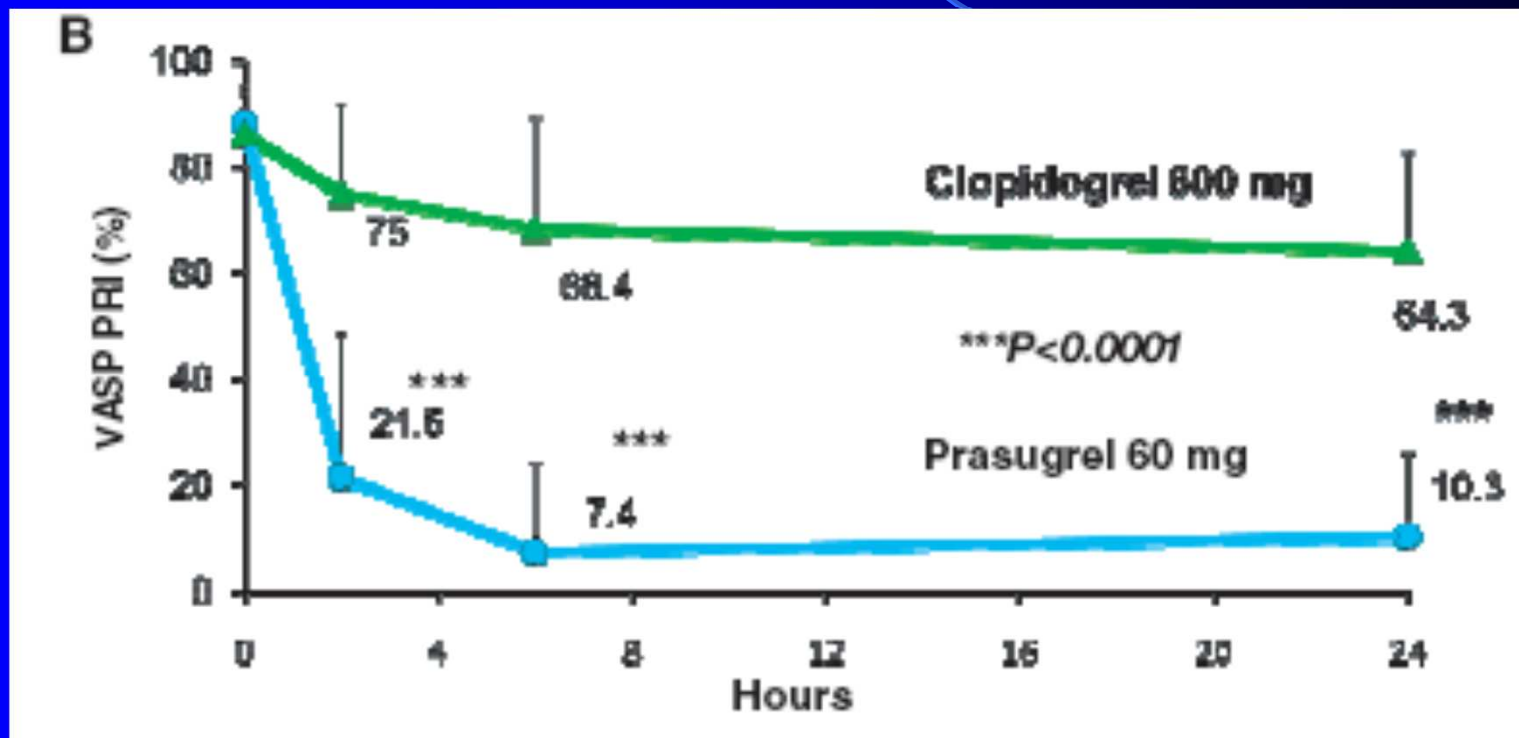


Prasugrel vs. Clopidogrel Non-responders

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

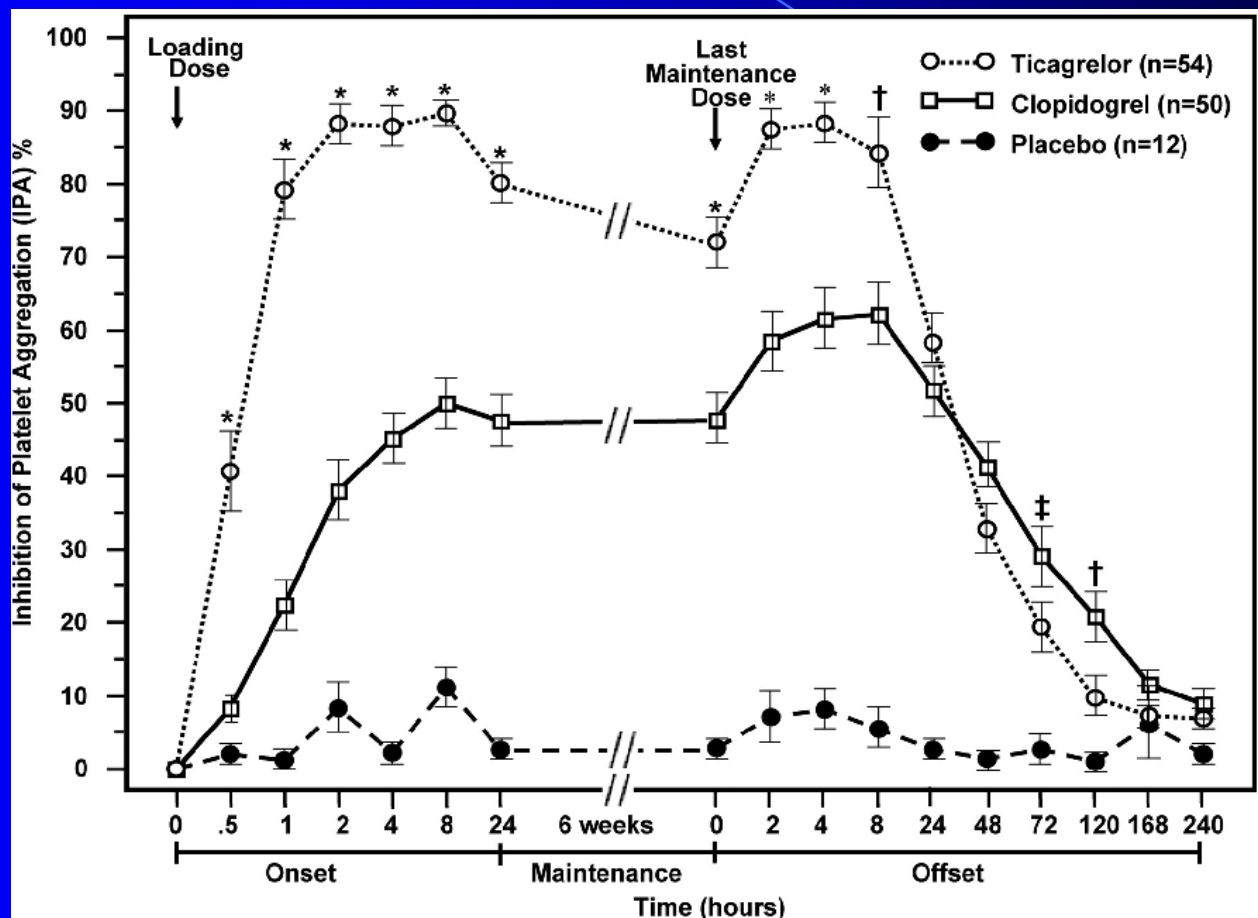


Principle-TIMI 44



-plus rapide
-plus puissant

Onset / Offset (ticagrelor versus clopidogrel)



Ticagrelor est plus rapide, plus puissant et réversible

Gurbel. CIRC 2010

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

Angioplasties coronaires: méta-analyse (Steiner, Thromb Haemost 2012)

Clopidogrel – prasugrel – ticagrelor

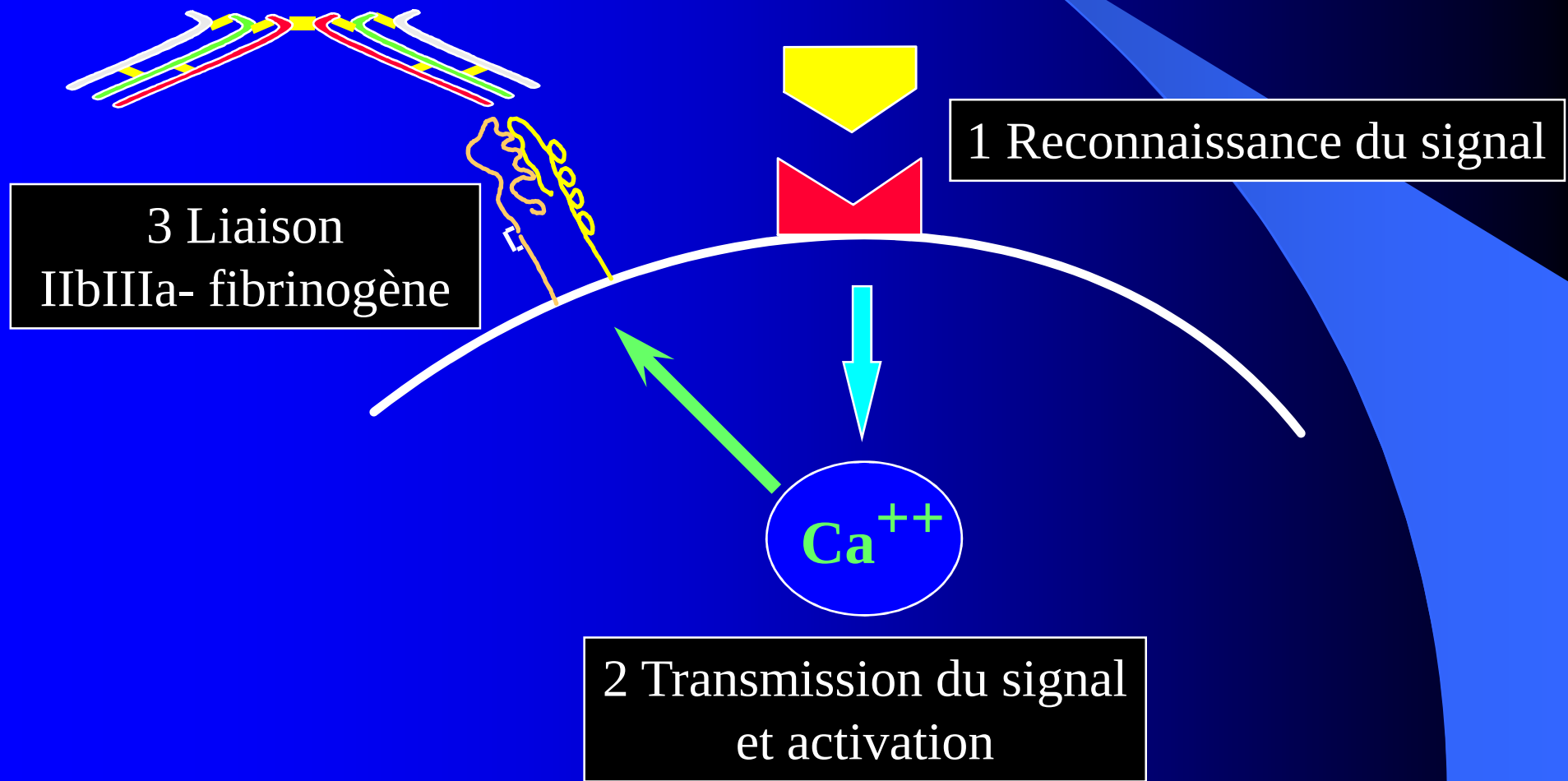
- Pas de différence significative sauf pour thrombose ou prasugrel serait supérieur à clopidogrel
- Risque hémorragique: prasugrel identique à clopidogrel, mais plus hémorragipare que ticagrelor; ticagrelor moins hémorragipare que clopidogrel

Association entre réponse au clopidogrel et événements thrombotiques

Study	Assay	Cut-Off Value	Endpoint	AUC	Odds Ratio
Price et al (68)	VerifyNow P2Y12 Assay	>235 PRU	6 months Post-PCI CVD + MI + stent thrombosis	0.71	NA
Gurbel et al (69)	LTA	>46% 5µM ADP >59% 20µM ADP	2 years post-PCI MACE	0.77 0.78	3.9 3.8
Blindt et al (62)	VASP-PRI	>48% PRI	6 months Stent thrombosis	0.79	1.16
Frere et al (64)	LTA VASP-PRI	>70% 10µM ADP >53% PRI	1 month Post-PCI MACE + stroke	0.74 0.73	NA
Bonello et al (72)	VASP-PRI	>50% PRI	6 months Post-PCI MACE	0.55	NA
Marcucci et al (75)	VerifyNow P2Y12 Assay	≥240	1 year CV death and non-fatal MI	0.66	2.38 CV death 2.76 non-fatal MI
Sibbing et al (80)	Multiplate analyzer-ADP	>468 AU*min 6.4µM ADP	30 day stent thrombosis	0.78	12.0
Cuisset et al (81)	LTA	>67% 10µM ADP	1 month Stent thrombosis	0.69	5.8
Breet et al (82)	LTA VerifyNow P2Y12 assay Plateletworks	>42.9% 5µM ADP >54.5% 20µM ADP >236 PRU >80.5% 20µM ADP	1 year death, MI, stent thrombosis, and stroke	0.63 0.62 0.62 0.61	2.09 2.05 2.53 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



ANTIPLAQUETTAIRES:

Points d'impact

II TRANSMISSION DU SIGNAL ET ACTIVATION

- Voie des prostaglandines
- Voie de AMP cyclique

PHOSPHOLIPIDES MEMBRANAIRES



Phospholipases

ACIDE ARACHIDONIQUE



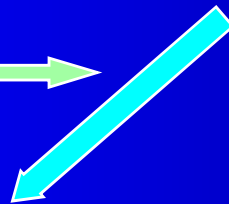
Cyclo-Oxygénase

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)
 - **Inhibiteurs de thromboxane synthétase:**
 - Ozagrel, Pirmagrel, Ridogrel, Isbogrel

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

ANTIPLAQUETTAIRES 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 systémique: 75 mg
- Angor stable: 75 mg
- Angor instable: 75 mg
- Phase aiguë infarctus myocarde 160 mg
- AVC transitoires 50 mg
- AVC constitués 50 mg
- Ischémie cérébrale aiguë 160 mg

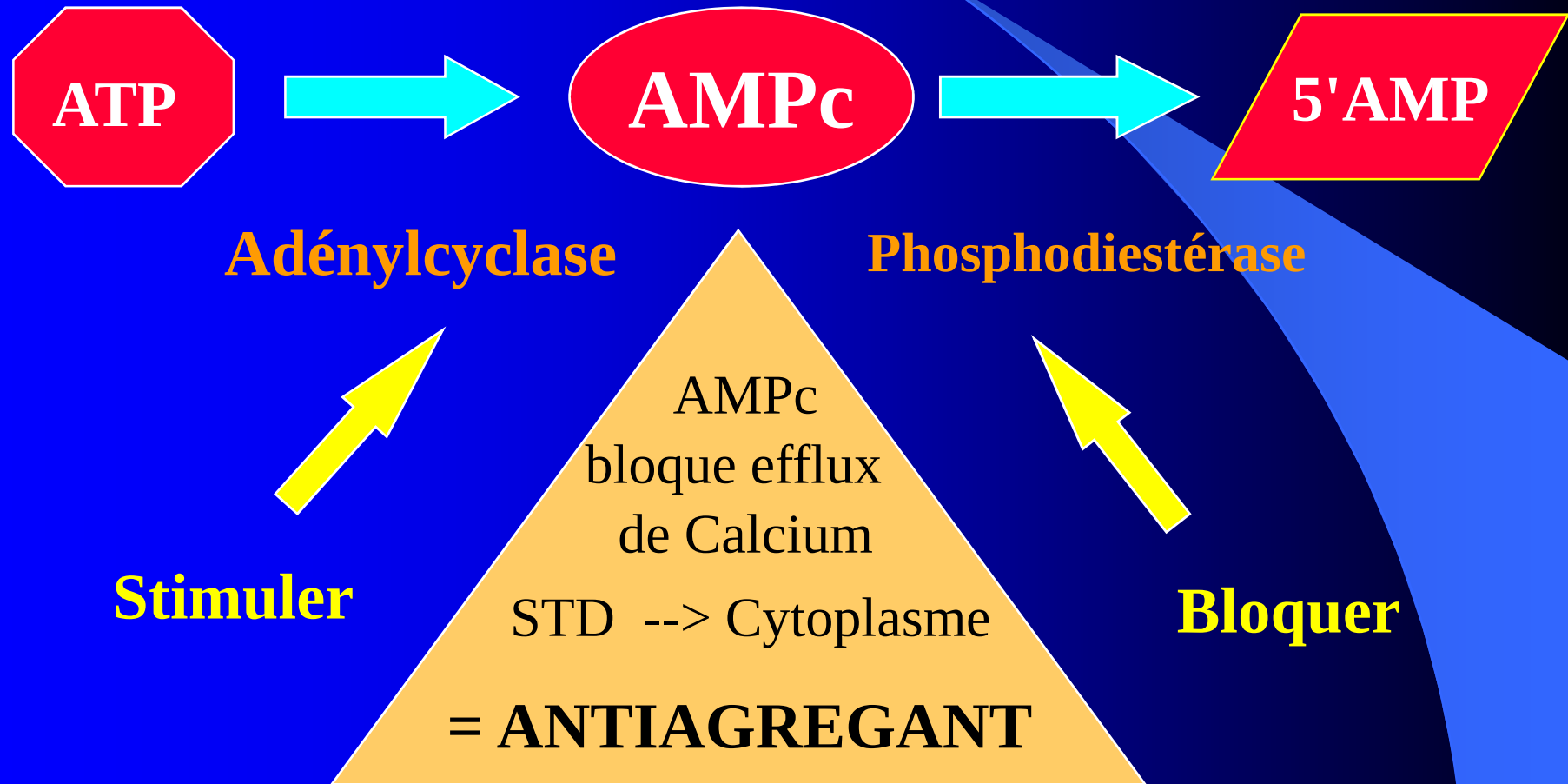
ANTIPLAQUETTAIRES:

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, Bérapirost
- 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

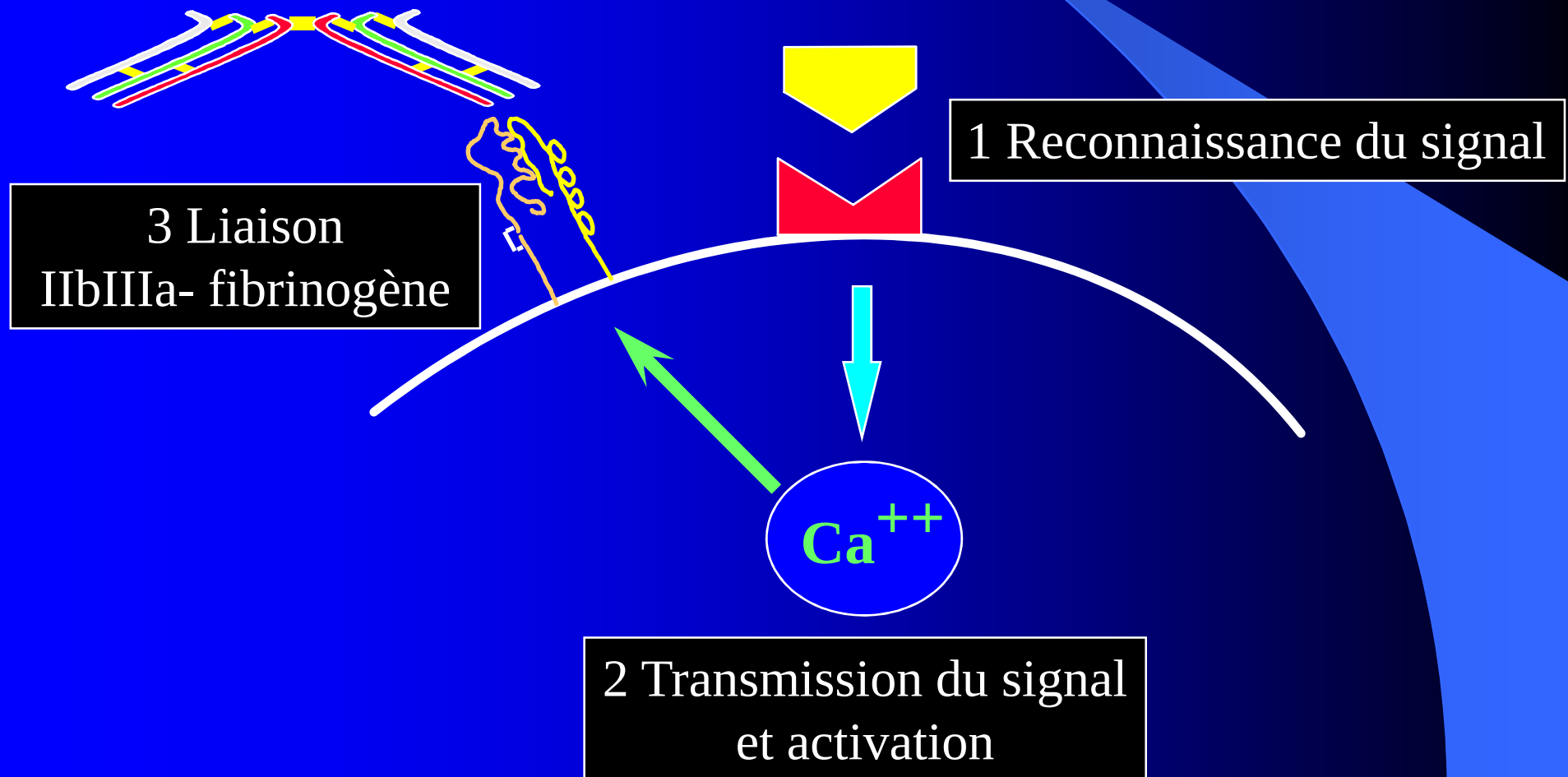
● Phase aiguë

- 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

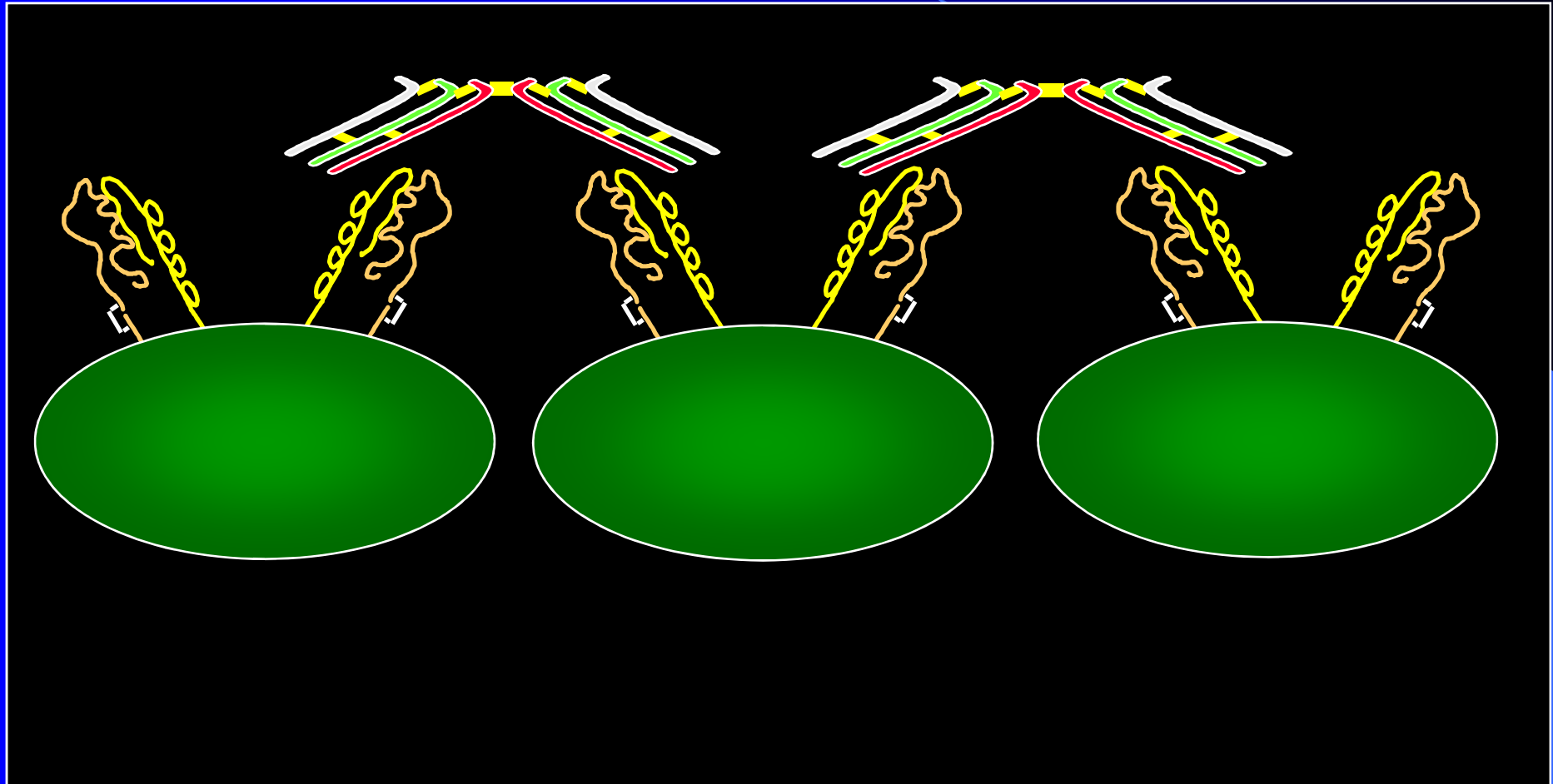
● Prévention secondaire

- 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

ANTIPLAQUETTAIRES: points d'impact



AGREGATION



LES MEDICAMENTS ANTI IIbIIIa

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

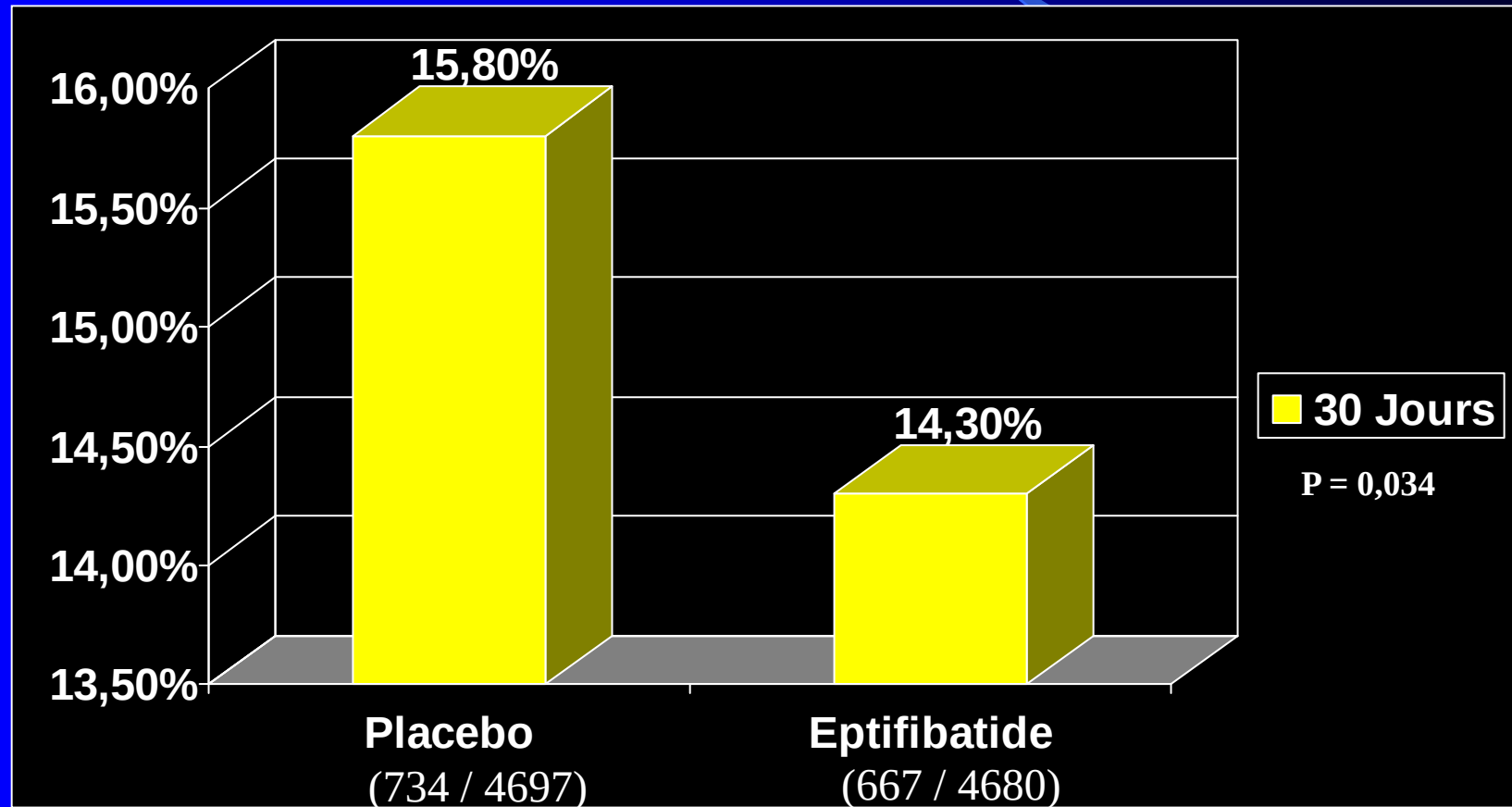
MEDICAMENTS ANTI IIbIIIa: ESSAIS THERAPEUTIQUES

- Abciximab (Reopro^R)
 - Endocoronaire: EPIC, EPILOG, EPISTENT
 - Syndrome coronaire aigu (AAS + *HNF*) : CAPTURE
- Eptifibatide (Integrilin^R)
 - Endocoronaire: IMPACT-II
 - Syndrome coronaire aigu (AAS + *HNF*) : PURSUIT
- Tirofiban (Agrastat^R)
 - 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 (%)		
	PCBO	C7E3	RR	p	PCBO	C7E3	p
● EPIC (n=2099)	12,8	8,3	-35%	0,008	3,9	10,6	<0,001
● CAPTURE (n=1050)	15,9	11,3	-29%	0,012	1,9	3,8	0,043
● EPILOG (n=1500)	11,7	5,2	-56%	0,0001	1,1	1,1	NS

PURSUIT: Décès + IDM



ANTI IIbIIIa 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

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 (IIa-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 Ticagrelor	5 jours
Prasugrel	7 jours

HAS 2011

European Heart Journal (31):2051-2555