

Antiagrégants plaquettaires : Comment faire son choix ?

L. DROUET

Points essentiels

- Il existe un rationnel pour redonner une dose de charge en aspirine chez un patient traité par aspirine en chronique lors de sa prise en charge pour un syndrome coronarien aigu (SCA).
- Il existe un rationnel pour redonner une dose de charge en clopidogrel chez un patient traité par clopidogrel en chronique lors de sa prise en charge pour un SCA.
- Les patients potentiellement mauvais répondeurs au clopidogrel ont biologiquement leurs plaquettes plus constamment, plus profondément et plus précocement inhibées par le prasugrel avec, en corollaire clinique, une meilleure efficacité clinique de prévention des événements thrombo-ischémiques.
- Les patients âgés sont à la fois à risque hémorragique (du fait du vieillissement vasculaire) et à risque thrombo-ischémique augmenté du fait d'une hyperactivité plaquettaire et d'une relative résistance aux antiplaquettaires.
- Le ticagrelor amène un bénéfice de prévention des événements thrombo-ischémiques par son inhibition puissante, rapide et constante de la voie du P2Y12 mais aussi par des effets pleiotropes dont principalement un effet adénosine.

Correspondance : Ludovic Drouet – Hématologie Biologique – Centre de Référence des Antithrombotiques d'Île de France (CREATIF) – Institut des Vaisseaux et du Sang (IVS) – Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris – Université Paris VII – Paris Diderot. Tél. : (+33) 1 49 95 64 14. Fax : (+33) 1 49 95 63 97. E-mail : ludovic.drouet@lrh.aphp.fr



- La variabilité de réponse tant à l'aspirine qu'au clopidogrel justifiait l'utilisation de tests biologiques (pharmacodynamiques et/ou génotypiques) pour moduler la prise en charge des mauvais répondeurs.
- À l'avenir, ces tests seront-ils utiles pour identifier les patients relevant des nouvelles générations d'antiplaquettaires et pour dépister le risque hémorragique avec ces nouveaux antiplaquettaires plus constamment efficaces ?
- La constance et la puissance de l'efficacité et la rapidité d'action des nouveaux antiplaquettaires ne rendent plus systématique l'utilisation des anti GPIIb/IIIa dans les situations d'angioplastie à haut risque thrombotique.
- La constance et la puissance de l'efficacité et la rapidité d'action des nouveaux antiplaquettaires ne permettent pas d'éviter l'utilisation d'anticoagulants à la phase aiguë des SCA mais demandent un choix des molécules et une adaptation des doses pour limiter le risque hémorragique qui joue un rôle majeur dans le pronostic des patients.
- L'utilisation de la voie radiale pour les gestes interventionnels diminue mais ne fait pas disparaître le risque hémorragique.

1. Introduction

La base de la prise en charge antithrombotique des SCA repose sur une anti-agrégation efficace associée à une anticoagulation à la période aiguë, adaptée en fonction du type de SCA et de la stratégie de revascularisation avec ou non la réalisation d'un geste invasif.

Pour les antiplaquettaires, on dispose de trois familles :

- l'aspirine qui inhibe la voie des prostaglandines/thromboxanes ;
- les thiénoxyridines qui bloquent la voie ADP-P2Y₁₂ ;
- les inhibiteurs de récepteurs plaquettaires GP IIb/IIIa.

Dans tous les SCA, on associe aspirine et thiénoxyridine et l'on commence par une dose de charge pour obtenir l'efficacité le plus rapidement possible. En cas de STEMI en particulier si angioplastie primaire et dans les angioplasties à haut risque thrombotique sur les SCA, on discute l'utilisation en périprocédural d'un inhibiteur de GP IIb/IIIa de manière systématique ou à la demande en cas de difficulté thrombotique pendant la procédure.

Les antiplaquettaires sont globalement dans la population une des classes thérapeutiques les plus utilisées puisque l'on évalue que 2,6 millions de patients sont sous traitement antiplaquettaire par aspirine et 1 million sous traitement antiplaquettaire par clopidogrel.

2. Rappel physiopathologique du mode d'action des antiagrégants plaquettaires

L'aspirine : Il est communément admis que l'aspirine exerce son activité antiplaquettaire en inhibant la voie de recrutement plaquettaire (cyclo-oxygénase-1 (COX-1)/thromboxane A2 (TxA2)) de manière irréversible pour la durée de vie des plaquettes (7 à 10 jours). En fait, c'est beaucoup plus subtil : l'acide acétylsalicylique administré *per os* ou *iv* agit en acétylant la COX-1 plaquettaire, mais cette activité acétylante n'est présente dans la circulation que pendant un temps très court (demi-vie plasmatique d'environ 20 minutes) avant que l'aspirine ne soit convertie en acide salicylique inactif. Si bien que quelques dizaines de minutes après l'ingestion d'une aspirine à délitement immédiat, il n'y a plus d'activité acétylante circulant dans l'organisme. L'inhibition plaquettaire par l'aspirine prise *per os* a lieu en grande partie dans le système veineux porte où l'ensemble des plaquettes va normalement circuler pendant le temps où une activité acétylante est progressivement absorbée. L'inhibition de la COX-1 des plaquettes exposées à l'aspirine est irréversible car elle est due à l'acétylation d'un site situé près du site actif de l'enzyme et les plaquettes (éléments cellulaires sans noyau) ne peuvent régénérer de COX-1 (contrairement à des cellules normalement nucléées). Les plaquettes dont la COX-1 est inhibée par acétylation ne peuvent plus produire de thromboxane A2 mais ces plaquettes restent normalement réactives à de la thromboxane A2 produite par d'autres cellules (ou d'autres plaquettes n'étant pas encore en circulation pendant la période d'acétylation de l'aspirine).

Après la disparition de l'activité acétylante circulante de l'aspirine ingérée, les nouvelles plaquettes nouvellement formées qui sortent du compartiment médullaire pour intégrer la circulation ne peuvent plus avoir de contact avec l'aspirine et donc restent « actives » pour la voie des COX. Physiologiquement, environ 12 % des plaquettes sont renouvelées chaque jour. Ce qui veut aussi dire que 24 heures après une prise d'aspirine, environ 12 % de plaquettes nouvellement formées et donc capables (si elles sont stimulées) de synthétiser normalement de la thromboxane A2, sont entrées dans la circulation alors que l'aspirine a disparu. Lorsque le turn-over plaquettaire est accéléré, un pourcentage supérieur (jusqu'à plusieurs dizaines de fois) des plaquettes présentes dans la circulation 24 heures après la prise sont des nouvelles plaquettes dont la COX-1 est fonctionnellement active. Quand la quantité de thromboxane A2 produites par des plaquettes (dont la COX-1 n'est pas inhibée) atteint un niveau suffisant : cette thromboxane A2 induit l'activation et l'agrégation de toutes les plaquettes (que leur COX-1 soit inhibée ou non). Sur le plan de la capacité fonctionnelle à induire une agrégation et donc un thrombus plaquettaire, il a été évalué sur la récupération des tests d'hémostase à l'arrêt d'un traitement par aspirine que, lorsque moins de 20 % de plaquettes ont une COX fonctionnelle, la quantité de thromboxane générée par ce faible pourcentage de plaquettes est insuffisante à induire une activation significative et l'agrégation du pool global de plaquettes. Mais au-delà de 20 à 30 % de plaquettes dont la COX est fonctionnelle, la concentration locale de TX-A2 pouvant être produite est telle que globalement l'activation et l'agrégation du

pool de plaquettes par la voie des prostaglandines sont à nouveau fonctionnelles. Ainsi, chez un patient dont le turn over plaquettaire est accéléré, la voie de l'agrégation plaquettaire stimulée par l'acide arachidonique (voie des prostaglandines / thromboxane A2) est normalement toujours inhibée dans les heures suivant une prise d'aspirine $\geq 75-160$ mg. Par contre, en fonction de la vitesse du renouvellement plaquettaire, au bout de 8, 12, 16 ou 18 heures, lorsque le seuil de 20-30 % de nouvelles plaquettes (à COX normalement active) est atteint, l'agrégation globale du pool plaquettaire redevient fonctionnelle. On comprend que dans ces populations de patients à turn over plaquettaire accéléré pour avoir un effet antiplaquettaire de l'aspirine qui dure sur l'ensemble du nyctémère, il va falloir répéter les administrations d'aspirine et non pas augmenter les doses. Ces données ont été obtenues par nous (et par d'autres groupes par des études séquentielles dans des populations de patients à turn-over plaquettaire accéléré (diabète, tabagisme actif, thrombocyémie essentielle...) avec des aspirines à action immédiate (1-5).

On n'a pas de données fiables avec les aspirines à absorption retardée.

L'effet de l'aspirine donnée deux fois par jour explique probablement l'efficacité de l'Asasantine® (aspirine 25 mg et dipyridamole 200 mg donné deux fois par jour) malgré la très faible (trop faible) dose d'aspirine (6).

Implication pratique : Le patient vu en urgence pour un SCA et sous traitement chronique par aspirine est peut être en zone d'épuisement nyctéméral de l'aspirine : il reçoit donc systématiquement une dose de charge d'aspirine qu'il soit traité en chronique ou pas par l'aspirine.

Les thiénopyridines : Le clopidogrel est le chef de file des thiénopyridines inhibiteurs de la voie de recrutement plaquettaire dépendant de l'ADP agissant par inhibition du récepteur P2Y12. Le clopidogrel agit en inhibant le recrutement et l'activation plaquettaire dépendant de la voie de l'ADP. Mais il existe une forte variabilité interindividuelle de la réponse au clopidogrel qui est relativement stable dans le temps qu'elle soit de cause constitutionnelle ou acquise. Le clopidogrel est une prodrogue qui doit être métabolisée pour aboutir à la formation d'un métabolite actif hautement réactif qui se lie de manière spécifique et covalente aux récepteurs P2Y12 plaquettaires aboutissant à leur inhibition fonctionnelle irréversible. Les plaquettes étant inhibées au niveau d'un récepteur restent individuellement non réactives à la stimulation par ADP : donc la récupération globale de la fonctionnalité du pool plaquettaire au cours du nyctémère après la prise de clopidogrel est nettement moins importante que celle observée pour l'aspirine. Par contre, le clopidogrel est une prodrogue qui doit d'abord être absorbée (par un système de transporteurs dont la p-GP) puis ensuite ne pas être catabolisée par les activités estérases digestives et circulantes, enfin la fraction « survivante » (aux alentours de seulement 15 % ou moins de la quantité ingérée) suit un schéma métabolique assez complexe dans lequel interviennent plusieurs enzymes, en particulier le cytochrome P450 2C19 (CYP 2C19) et plus récemment décrite la para-oxonase-1 (PON-1) pour aboutir à la formation du métabolite actif.

Ces dernières années, un intérêt particulier a été porté sur les niveaux individuels d'activité de la CYP 2C19. En effet, l'activité CYP 2C19 peut être modifiée par des interactions médicamenteuses, la CYP 2C19 étant aussi utilisée par d'autres molécules, en particulier les inhibiteurs de pompe à protons de type oméprazole (7), mais son activité est aussi dépendante de plusieurs polymorphismes fonctionnels situés sur ses enzymes traduisant une variabilité individuelle de métabolisme. Des polymorphismes pertes de fonctions (*2, *3), mais aussi des polymorphismes gains de fonctions (*17), ont été décrits (8).

En analyse multivariée, les polymorphismes CYP 2C9 (et aussi ABCB-1 et PLA2) interviennent fortement dans le risque de thrombose de stent avec des facteurs cliniques et environnementaux comme la prise d'IPP en particulier d'oméprazole (9).

Cette influence des polymorphismes de la CYP 2C19 joue un rôle, mais limité, étant donné que la part la plus importante du clopidogrel (80 à 90 %) de la molécule a été dégradée par les estérasés. Or il existe des conditions physiologiques et pathologiques (comme les patients diabétiques) qui s'accompagnent d'une augmentation des activités estérasiques. La destruction de la plus grande partie du clopidogrel chez les patients à activités estérasiques très augmentées permet de comprendre que le doublement de la dose d'entretien de clopidogrel n'a pas totalement l'effet clinique escompté en particulier dans les sous-groupes de patients ayant potentiellement l'augmentation la plus forte de l'activité estérasique (10).

Implication pratique : Le patient vu en urgence pour un SCA et sous traitement chronique par clopidogrel n'a peut être pas l'effet antiplaquettaire attendu du clopidogrel : il doit donc recevoir de manière systématique une dose de charge de clopidogrel qu'il soit traité en chronique ou pas par le clopidogrel.

Le clopidogrel, en plus d'avoir un métabolisme d'efficacité variable d'un patient à l'autre, a un métabolisme relativement lent : or, il est montré que plus rapidement on arrive à l'activité antiplaquettaire escomptée, meilleur est le pronostic du patient, surtout dans les situations à charge thrombotique particulièrement élevée. Cela a été le rationnel pour l'augmentation des doses de charge de clopidogrel (11).

Mais même si l'augmentation des doses de charge augmente le degré d'inhibition, diminue le pourcentage de patients non répondeurs et accélère le délai d'apparition de cette efficacité, l'effet reste inférieur et moins constant qu'avec le prasugrel (12).

Dans les populations de patients, celle des patients âgés est particulière pour à la fois une augmentation du risque thrombotique et du risque hémorragique. Les deux ne sont peut-être pas de même cause, le risque thrombotique étant essentiellement en rapport avec une hyperactivité plaquettaire de base et une relativement forte résistance aux traitements antiplaquettaires, en particulier au clopidogrel (13).

Le risque hémorragique étant probablement en rapport avec une augmentation de la fragilité vasculaire avec l'âge.

3. Les nouveaux inhibiteurs de P2Y12

Deux nouveaux antiplaquettaires ont été évalués favorablement par rapport au clopidogrel, en particulier dans la situation d'angioplastie primaire à la phase aiguë d'un STEMI : le prasugrel et le ticagrelor.

Le prasugrel est une thiéno-pyridine qui aboutit à la formation d'un métabolite actif identique à celui du clopidogrel. Mais la voie métabolique est plus courte donc l'effet est plus rapide et la voie métabolique est différente. En effet, les estérases ne sont pas des enzymes de catabolisme mais des enzymes de métabolisme et la formation du métabolite actif ne passe pas par la CYP 2C19, donc tout ce qui retarde et limite l'effet du clopidogrel favorise l'effet du prasugrel. Ceci explique pourquoi, dans l'essai Triton comparant le clopidogrel et le prasugrel, c'est dans le sous-groupe des patients STEMI traités juste avant l'angioplastie primaire que le prasugrel a montré sa plus constante supériorité par rapport au clopidogrel (14). Prasugrel fait donc partie d'un pourcentage croissant de protocoles de prise en charge en urgence des SCA, en particulier des STEMI, et tout particulièrement ceux qui sont orientés sur un centre d'angioplastie primaire. L'effet antiplaquettaire plus constant et plus profond du prasugrel par rapport au clopidogrel explique l'augmentation du risque hémorragique par rapport au clopidogrel et tout particulièrement dans les populations de patients à risque hémorragique augmenté comme les patients âgés. C'est ce risque hémorragique augmenté qui a conduit à proposer la dose diminuée de moitié (5 mg) dans ces populations à risque hémorragique augmenté. Cette dose qui a l'AMM en Europe n'est pas commercialisée en France car son rapport bénéfice/risque repose sur des données de pharmacocinétique de populations qui n'ont pas été formellement démontrées lors d'un essai clinique. En effet, les patients âgés sont à risque thrombotique augmenté et ont une relative résistance aux antiplaquettaires. Actuellement, les données s'accumulent d'un bon rapport bénéfice/risque de cette posologie dans cette population cible (15).

Après le prasugrel, le ticagrelor qui devrait être commercialisé en France tout début 2012. Le ticagrelor appartient à une nouvelle classe des antagonistes de P2Y12, c'est une cyclo-pentyl-triazolo-pyrimidine (CPTP) comme par exemple le cangrelor (actif par voie iv) mais le ticagrelor est actif par voie orale. Ce n'est pas une prodrogue, et n'a donc pas besoin de métabolisme d'activation ; mais il a un métabolite actif dont l'effet est identique et dont la pharmacocinétique est similaire à celle de la molécule mère. Le ticagrelor a un délai d'action de moins de 2 heures, et atteint son pic plasmatique en 1,5 à 3 heures. Il est plus constamment et plus puissamment actif que le clopidogrel. Ticagrelor est sélectif des récepteurs P2Y12. Sa liaison à P2Y12 est réversible sur un site différent de celui de liaison de l'ADP, il laisse donc le récepteur intact après dissociation. Ticagrelor ne dépend ni de p-gp pour son absorption ni des CYP pour son métabolisme et ne devrait donc pas avoir d'interaction avec les IPP. En dehors de son effet inhibiteur des récepteurs P2Y12, ticagrelor inhibe aussi la recapture de l'adénosine dans les globules rouges entraînant une accumulation d'adénosine avec le bénéfice de cet effet pleiotrope (16).

C'est aussi probablement cet effet qui explique que la dose efficacité/risque hémorragique est plus large que celle du clopidogrel et prasugrel. Comme il a la caractéristique de se désorber du récepteur si sa concentration plasmatique baisse, il présente une réversibilité d'action théoriquement supérieure mais qui va en fait dépendre de sa durée de vie plasmatique expliquant que la réversibilité d'action n'est pas aussi rapide que celle que l'on aurait pu attendre de la seule constante d'affinité (17).

L'efficacité et la sécurité du ticagrelor a été démontrée dans l'étude pivot PLATO qui est la seule étude récente portant sur un antiplaquettaire montrant un bénéfice en terme de mortalité globale, effet peut être en partie dû à ses effets pléiotropes (18).

4. Comment et pourquoi inhiber les récepteurs GP IIb/IIIa plaquettaires ?

L'inhibition de la voie des thromboxanes, par exemple par l'aspirine, inhibe une voie de recrutement des plaquettes. L'utilisation d'un inhibiteur des récepteurs P2Y12 permet d'inhiber une seconde voie de recrutement des plaquettes, la voie de l'ADP. L'association des deux présente donc l'intérêt potentialisateur sur l'efficacité mais aussi le risque hémorragique que l'on sait. Ces molécules sont donc des inhibiteurs du recrutement et de l'activation des plaquettes et par voie de conséquence de l'agrégation plaquettaire.

L'inhibition des récepteurs GP IIb/IIIa empêche la formation des ponts fibrinogènes entre plaquettes : les anti-GP IIb/IIIa sont donc eux des antiagrégants plaquettaires directs. Cet effet d'abord anti-activant des antiplaquettaires autres que les anti-GP IIb/IIIa, s'illustre par exemple en montrant que l'inhibition des récepteurs P2Y12 par le clopidogrel n'empêche pas la formation d'agrégat plaquettaire, mais les plaquettes constituant l'agrégat sont peu activées faisant que l'agrégat est, moins stable, plus facilement dispersé. Ceci explique l'intérêt de cette voie d'inhibition pour empêcher la formation d'un thrombus occlusif mais relativement moins que le thrombus initial d'hémostase. Il existe cependant une variabilité interindividuelle de réponse, qui est beaucoup plus faible avec le prasugrel qu'avec le clopidogrel. Donc, dans une situation à risque thrombotique élevé et d'autant plus que le patient ne tire pas toute l'efficacité attendue du clopidogrel, l'association avec un inhibiteur des récepteurs IIb/IIIa peut également présenter un intérêt.

La 3^e voie d'inhibition des fonctions plaquettaires est l'inhibition des récepteurs GP IIb/IIIa. Cette inhibition est totalement dépendante de la dose de l'anti-GP IIb/IIIa. Avec les doses théoriques (même si pour certains des anti-GP IIb/IIIa, ces doses ont largement évolué dans le temps), on n'atteint pas la dose efficace chez tous les patients. Même avec l'abciximab, le plus puissant des anti GP IIb/IIIa, avec la dose recommandée, on obtient le plus souvent une inhibition totale avec le bolus mais avec déjà une petite récupération du dépôt plaquettaire observée après 4 h, montrant que la perfusion ne maintient pas l'inhibition totale obtenue avec le

bolus. Dans environ 10 % des cas, la dose recommandée ne permet pas d'obtenir toute l'efficacité antiplaquettaire attendue. La sensibilité à la dose recommandée d'anti-GP IIb/IIIa d'un patient n'étant pas connue à l'avance, l'association d'un anti-GP IIb/IIIa avec un inhibiteur de recrutement plaquettaire de type aspirine et une thiénoopyridine en phase aiguë peut donc aussi présenter un intérêt.

Les études de recherche de dose de l'eptifibatide (Impact II, Pride, Esprit) ont démontré qu'il faut que près de 100 % des sites soient inhibés par les anti-GP IIb/IIIa pour obtenir une efficacité (19). Les anti-GP IIb/IIIa administrés par voie orale (études Excite, Opus, Symphony) n'ont pas montré d'efficacité car, par crainte des saignements, les plus fortes doses choisies visaient à inhiber 50-70 % des sites GP IIb/IIIa ; les plaquettes à ce niveau d'occupation des sites GP IIb/IIIa réagissaient donc normalement. De plus, il faut noter que les patients recevant l'anti-GP IIb/IIIa dans l'étude Symphony ont fait plus d'événements ischémiques que les autres (20). Ceci s'explique quand on sait que l'anti-GP IIb/IIIa se fixe sur les récepteurs GP IIb/IIIa activés mais aussi sur les récepteurs GP IIb/IIIa non activés ; la molécule anti-GP IIb/IIIa, d'autant que son affinité est plus faible, se désorbe des récepteurs libérant des récepteurs activés et pour les récepteurs non activés laissant ce récepteur sous une forme préactivée. Sur ces récepteurs GP IIb/IIIa activés, exposés et libres, pourra venir se fixer le fibrinogène déjà lié à une autre plaquette : c'est l'agrégation. C'est pourquoi ne pas donner la bonne dose d'anti-GP IIb/IIIa, non seulement n'a pas d'efficacité, mais présente le risque potentiel d'activer les plaquettes et d'avoir un risque thrombotique.

En conséquence, d'un point de vue théorique, l'ajout à un inhibiteur des récepteurs P2Y12 (thiénoopyridines ou ticagrelor) d'un inhibiteur des thromboxanes (aspirine) et d'un anti-GP IIb/IIIa va agir sur des voies différentes dont l'intérêt se conçoit à la phase aiguë en période hautement thrombogène car, avec chacune des molécules, on n'est potentiellement jamais certain d'avoir l'effet optimal. Plus la phase est aiguë et l'atmosphère thrombogène (comme par exemple l'angioplastie primaire), mieux on peut démontrer l'intérêt des associations, surtout quand la molécule choisie pour l'inhibition d'une voie est potentiellement un maillon faible.

Les études évaluant l'administration précoce d'abciximab ont donné des résultats hétérogènes : certaines montrent le bénéfice de l'abciximab (Ace, Admiral, Isar-2) (21), d'autres ne le montrent pas (Cadillac, Brave-3) (22). Mais dans ces dernières études, les patients étaient prétraités par une dose de charge de thiénoopyridine. L'inhibition plaquettaire pouvait alors être suffisante pour ne pas avoir besoin de l'anti-GP IIb/IIIa. La dose de charge ne résout cependant pas le problème de la variabilité interindividuelle ni celui des patients qui n'ont pas l'efficacité de la thiénoopyridine et qui tireront bénéfice de l'anti-GP IIb/IIIa.

Dans l'étude Triton (14), le taux d'événements (critère principal) est globalement supérieur chez les patients traités par anti-GP IIb/IIIa, ce qui s'explique par le fait que les patients traités par anti-GP IIb/IIIa ne sont pas les mêmes que ceux qui n'ont pas eu besoin d'anti-GP IIb/IIIa. Le taux d'événements dans le bras prasugrel

n'est pas très différent dans les sous-groupes avec ou sans anti-GP IIb/IIIa. Dans le bras clopidogrel en revanche, il est plus important chez les patients traités par anti-GP IIb/IIIa. Sachant qu'il existe une variabilité de réponse au clopidogrel beaucoup plus importante que pour le prasugrel, on comprend pourquoi c'est chez les patients traités par clopidogrel que l'on montre le plus grand bénéfice de l'adjonction de l'anti-GP IIb/IIIa .

Le patient est-il à risque hémorragique majoré quand les voies d'activation et d'agrégation sont bloquées ? Dans Triton, le fait d'être sous anti-GP IIb/IIIa entraîne plus de saignements (majeurs + mineurs) avec le prasugrel qu'avec le clopidogrel. Dans le bras clopidogrel, les saignements sont plus importants chez les patients ayant reçu l'anti-GP IIb/IIIa. Les patients ayant reçu le clopidogrel sans anti-GP IIb/IIIa représentent aussi le groupe où l'efficacité était la plus basse. Il est normal que, lorsqu'on amène le maximum d'efficacité, on expose le plus au risque de saignement. Avec le prasugrel, il n'y a quasiment pas de différence. Ce qui fait saigner est donc le fait d'avoir une inhibition totale et efficace des plaquettes, ce qui est demandé dans le setting de la phase aiguë du syndrome coronaire STEMI. Le fait de rajouter un anti-GP IIb/IIIa à une molécule qui a déjà une grande part d'efficacité antiplaquettaire n'augmente de façon majeure ni l'efficacité ni le risque hémorragique.

En résumé, en théorie et en pratique, c'est essentiellement la variabilité interindividuelle de réponse (qui existe surtout avec le clopidogrel) qui justifie l'association blocage des récepteurs P2Y12 et blocage des récepteurs GP IIb/IIIa de la plaquette. L'association a un réel intérêt potentialisateur chez les patients qui sont exposés à cette variabilité, mais l'intérêt disparaît chez les patients qui ne sont pas exposés à la variabilité de réponse. Le risque hémorragique n'est pas celui de l'association, mais celui d'obtention d'une inhibition efficace de la fonction plaquettaire. Lorsque cette inhibition efficace est obtenue, quel qu'en soit le moyen, le risque hémorragique est augmenté.

Le paysage est en permanence évolutif avec de nouvelles questions qui se posent et de nouveaux essais qui apportent de nouvelles données. Pour les anti GPIIb/IIIa donnés à la dose suffisante quand ils sont administrés sur un thrombus en développement, ils aboutissent à un phénomène particulier de déthrombose. Celui-ci s'explique par le fait que l'agrégation plaquettaire est un phénomène cyclique fait de phases d'agrégation et de désagrégation active. Lorsque les récepteurs GPIIb/IIIa sont efficacement bloqués, les plaquettes se désagrègent et ne peuvent pas se ré-agréger aboutissant donc à la disparition du thrombus plaquettaire mais par dispersion des plaquettes plus que par fragmentation du thrombus (23).

Ceci a intérêt à être obtenu le plus rapidement et le plus efficacement possible : l'injection de l'anti GP IIb/IIIa par voie coronaire par comparaison à la voie iv apporte un plus en particulier en terme de prévention de l'insuffisance myocardique postinfarctus du myocarde (étude AIDA AHA 2011) (24).

5. Le traitement antiplaquettaire a-t-il besoin d'être associé à un traitement anticoagulant et alors lequel et à quelle dose ?

L'action complémentaire des anticoagulants et des antiplaquettaires dans le SCA montre que la voie de recrutement des plaquettes par la thrombine est aussi importante à inhiber. L'étude Acuity dans le NSTEMI (25) et l'étude Horizon dans les STEMI (26) ont montré qu'un inhibiteur direct de thrombine (la bivalirudine) donné par voie iv à la période aiguë des SCA avait un effet préventif sur la mortalité à court, moyen et long terme. L'explication vient probablement de l'inhibition du burst de thrombine qui caractérise la phase aiguë des SCA. L'étude ISAR-REACT 4 (présentée à l'AHA-2011) (27) a été construite pour montrer que si le traitement abciximab + héparine (sur fond de biantiagrégation (aspirine + thiéno-pyridine) était optimisé, le bénéfice de bivalirudine + la biantiagrégation « standard » disparaissait : déception des promoteurs car le résultat est exactement identique à court terme en terme d'ischémie mais beaucoup mieux en terme de risque hémorragique et on n'a pas encore les résultats en terme de mortalité à moyen et long terme...

Parmi les inducteurs naturels d'activation/agrégation plaquettaire : la thrombine est le plus puissant. L'utilisation d'un inhibiteur de haute affinité de la thrombine (type la bivalirudine) à la phase aiguë des syndromes coronaires exerce un effet bénéfique à moyen, long et très long terme (26) tout en ayant un risque hémorragique très diminué. On peut donc envisager qu'en dehors de l'effet anticoagulant et antiplaquettaire on inhibe d'autres effets (essentiellement cellulaires) de la thrombine. Ce qui amène à se poser la question : l'inhibition des récepteurs cellulaires de la thrombine (PAR) (plaquettaires endothéliaux, etc.) est-elle aussi efficace et moins potentiellement hémorragipare que celle de la thrombine ? : l'étude TRACEUR (elle aussi récemment présentée à l'AHA-2011) montre que le vorapaxar (un inhibiteur spécifique des récepteurs PAR-1, actif par voie orale associé à la bi-antiagrégation « standard » dès les suites immédiates d'un SCA réduit le critère composite secondaire (mort CV, IM ou AVC) mais pas le critère composite principal, associant hospitalisation pour récurrence ischémique ou revascularisation urgente et par contre, augmente significativement les saignements, en particulier les hémorragies majeures et tout particulièrement les hémorragies intracrâniennes. Ceci semble prouver que l'inhibition de la thrombine a, à très court terme, des effets potentiellement bénéfiques mais que la suppression chronique des effets cellulaires de la thrombine peut être délétère en particulier dans certaines circulations ou dans certaines fonctions comme la barrière hémato-encéphalique.

Un traitement anticoagulant est nécessaire à associer en le gardant aussi modéré que possible pour limiter le risque hémorragique de l'association (Atoll avec un bolus de seulement 0,5 mg/kg d'énoxaparine iv suivi d'un traitement sous-cutané de quelques heures associé ou non à un anti GPIIa/IIIa fait mieux que les doses « classiques » d'HNF associées ou non à un anti GPIIa/IIIa (28).

À distance après le SCA en plus de la double antiagrégation « standard », faut-il maintenir une anticoagulation à moyen terme ? Les études avec les nouveaux anticoagulants oraux avaient montré un bénéfice ischémique modeste et un risque hémorragique majeur jusqu'à la dernière étude ATLAS ACS 2- TIMI 51 qui a testé une dose particulièrement basse d'un anti-Xa, le rivaroxaban (moitié de la dose la plus faible qui avait été testée dans les études de recherche de dose), et montre un bénéfice anti-ischémique significatif au prix d'un surrisque hémorragique très acceptable (étude encore présentée à l'AHA-2011) (29).

6. Conclusion

La physiopathogénie des antiplaquettaires aide à expliquer et à comprendre les effets des antiplaquettaires, les doses et posologies d'administration, les possibilités, nécessité et risque des associations, les populations à risques (thrombotique comme hémorragique) augmentés, les supériorités ou risques de telle ou telle stratégie : mais seuls les essais cliniques apportent les réponses définitives sur lesquelles on peut baser nos procédures.

Références

1. Henry P., Vermillet A., Boval B., Guyetand C., Petroni T., Dillinger J.G., Sideris G., Bal dit Sollier C., Drouet L. 24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2011 ; 105 : 336-44.
2. Dillinger J.G., Bal dit Sollier C., Sideris G., Ronez E., Henry P., Drouet L. Twice daily aspirin to improve biological aspirin efficacy in patients with essential thrombocytopenia. *Thromb Res* 2011 Oct 18.
3. Spectre G., Arnetz L., Ostenson C.G., Brismar K., Li N., Hjendahl P. Twice daily dosing of aspirin improves platelet inhibition in whole blood in patients with type 2 diabetes mellitus and micro- or macrovascular complications. *Thromb.Haemost.* 2011 ; 106 : 491-9.
4. Capodanno D., Patel A., Dharmashankar K., Ferreiro J.L., Ueno M., Kodali M., Tomasello S.D., Capranzano P., Seecheran N., Darlington A. et al. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2011 ; 4 : 180-7.
5. Addad F., Chakroun T., Elalamy I., Abderazek F., Chouchene S., Dridi Z., Gerotziafas G.T., Hatmi M., Hassine M., Gamra H. Antiplatelet effect of once- or twice-daily aspirin dosage in stable coronary artery disease patients with diabetes. *Int J Hematol* 2010 ; 92 : 296-301.
6. Dippel D.W., Maasland L., Halkes P., Kappelle L.J., Koudstaal P.J., Algra A. Prevention with low-dose aspirin plus dipyridamole in patients with disabling stroke. *Stroke* 2010 ; 41 : 2684-6.
7. Fernando H., Dart A.M., Peter K., Shaw J.A. Proton pump inhibitors, genetic polymorphisms and response to clopidogrel therapy. *Thromb Haemost* 2011 ; 6 ; 105 : 933-44.
8. Bauer T., Bouman H.J., van Werkum J.W., Ford N.F., ten Berg J.M., Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011 ; 343 : d4588.

9. Cayla G., Hulot J.S., O'Connor S.A., Pathak A., Scott S.A., Gruel Y., Silvain J., Vignallou J.B., Huerre Y., de la B.A. et al. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA* 2011 ; 306 : 1765-74.
10. Mehta S.R., Tanguay J.F., Eikelboom J.W., Jolly S.S., Joyner C.D., Granger C.B., Faxon D.P., Rupprecht H.J., Budaj A., Avezum A. et al. 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.
11. Montalescot G., Sideris G., Meuleman C., Bal dit Sollier C., Lellouche N., Steg P.G., Slama M., Milleron O., Collet J.P., Henry P. et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 48 : 931-8.
12. Montalescot G., Sideris G., Cohen R., Meuleman C., Bal dit Sollier C., Barthelemy O., Henry P., Lim P., Beygui F., Collet J.P. et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 2010 ; 103 : 213-23.
13. Silvain J., Cayla G., Hulot J.S., Finzi J., Kerneis M., O'Connor S.A., Bellemain-Appaix A., Barthelemy O., Beygui F., Collet J.P. et al. High on-thienopyridine platelet reactivity in elderly coronary patients: the SENIOR-PLATELET study. *Eur Heart J* 2011 Nov 7.
14. O'Donoghue M., Antman E.M., Braunwald E., Murphy S.A., Steg P.G., Finkelstein A., Penny W.F., Fridrich V., McCabe C.H., Sabatine M.S. et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 54 : 678-85.
15. Capranzano P., Tamburino C., Capodanno D., Micciche E., D'Urso L., Calvi V., Angiolillo D.J., Tamburino C. Platelet function profiles in the elderly: Results of a pharmacodynamic study in patients on clopidogrel therapy and effects of switching to prasugrel 5 mg in patients with high platelet reactivity. *Thromb Haemost* 2011 Oct 20 ; 106.
16. Serebruany V.L. Adenosine release: a potential explanation for the benefits of ticagrelor in the PLATElet inhibition and clinical outcomes trial? *Am Heart J* 2011 Jan ; 161 : 1-4.
17. Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K., Tantry U.S., Gesheff T., Wei C., Teng R., Antonino M.J., Patil S.B., Karunakaran A. et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009 ; 120 : 2577-85.
18. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C., Horrow J., Husted S., James S., Katus H. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1045-57.
19. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000 ; 356 : 2037-44.
20. Comparison of sibrifiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial. The SYMPHONY Investigators. Sibrifiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes. *Lancet* 2000 ; 355 : 337-45.

21. Montalescot G., Barragan P., Wittenberg O., Ecollan P., Elhadad S., Villain P., Boulenc J.M., Morice M.C., Maillard L., Pansieri M. et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 200 ; 344 : 1895-903.
22. Stone G.W., Grines C.L., Cox D.A., Garcia E., Tchong J.E., Griffin J.J., Guagliumi G., Stuckey T., Turco M., Carroll J.D. et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 957-66.
23. Gibson C.M., Maehara A., Lansky A.J., Wohrle J., Stuckey T., Dave R., Cox D., Grines C., Dudek D., Steg G. et al. Rationale and design of the INFUSE-AMI study: A 2 x 2 factorial, randomized, multicenter, single-blind evaluation of intracoronary abciximab infusion and aspiration thrombectomy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2011 ; 161 : 478-86.
24. Friedland S., Eisenberg M.J., Shimony A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Intracoronary Versus Intravenous Administration of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors During Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2011 ; 108 : 1244-51.
25. Stone G.W., White H.D., Ohman E.M., Bertrand M.E., Lincoff A.M., McLaurin B.T., Cox D.A., Pocock S.J., Ware J.H., Feit F. et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet* 2007 ; 369 : 907-19.
26. Stone G.W., Witzenbichler B., Guagliumi G., Peruga J.Z., Brodie B.R., Dudek D., Kornowski R., Hartmann F., Gersh B.J., Pocock S.J. et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2011 ; 377 : 2193-204.
27. Kastrati A., Neumann F.J., Schulz S., Massberg S., Byrne R.A., Ferenc M., Laugwitz K.L., Pache J., Ott I., Hausleiter J. et al. Abciximab and Heparin versus Bivalirudin for Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2011 Nov 13.
28. Montalescot G., Zeymer U., Silvain J., Boulanger B., Cohen M., Goldstein P., Ecollan P., Combes X., Huber K., Pollack C., Jr. et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011 ; 378 : 693-703.
29. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Bassand J.P., Bhatt D.L., Bode C., Burton P., Cohen M., Cook-Bruns N., Fox K.A. et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2011 Nov 13.