

## Intérêt et limites des nouveaux antiplaquettaires

*D. SAVARY, D. DELGADO, E. BOHYN, G. COURTIOL, J.-P. PERFUS*

### 1. Objectif pédagogique

Préciser les modalités d'action des différents antiplaquettaires. Discuter la place des nouvelles molécules dans la prise en charge des syndromes coronariens aigus en urgence. Proposer une stratégie d'utilisation.

### 2. Introduction

Le risque thrombotique des syndromes coronariens aigus (SCA) est lié en grande partie à l'agrégation plaquettaire. Divers médicaments antiplaquettaires ont montré leur efficacité dans la prévention et le traitement de ces complications thrombotiques. Depuis l'utilisation de l'acide acétyl-salicylique (AAS) et des anti GPIIb/IIIa dans la cascade antiplaquettaire, de nouvelles molécules sont apparues. Nous nous limiterons à la description de l'intérêt et des limites de ces nouvelles molécules, en particulier des thiénopyridines et des cyclo-pentyl-triazolo-pyrimidines qui interagissent sur le cycle de l'ADP. L'arrivée sur le marché de ces nouveaux antiplaquettaires rend encore plus subtile la gestion préhospitalière et aux urgences des syndromes coronaires aigus. La complexité des combinaisons médicamenteuses possibles, en fonction de l'âge et de la stratégie de reperfusion choisie ne fait que croître.

### 3. Mécanismes d'action des antiplaquettaires

Les antiagrégants plaquettaires empêchent l'activation et l'agrégation des plaquettes qui jouent un rôle clé dans la formation de thrombi. Ces agents sont

*Correspondance : SAMU 74, Centre Hospitalier de la Région d'Annecy.*

donc essentiels à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. On décrit ici les thiénopyridines et médicaments apparentés.

### 3.1. Pour les thiénopyridines

#### 3.1.1. Le clopidogrel

Les thiénopyridines ont été découvertes en 1972. Nous ne parlerons pas de la ticlopidine qui a été remplacée par le clopidogrel en raison de ses effets secondaires. Son successeur, le clopidogrel donc, est une prodrogue. Après une absorption intestinale, il va être inactivé à 85 % par des estérases. La partie de la molécule non inactivée va ensuite subir deux oxydations successives sous l'action de diverses enzymes hépatiques dont les cytochromes P450. C'est ainsi transformé, que le clopidogrel va avoir une action antiplaquettaire par liaison covalente irréversible aux récepteurs P2Y12. Il bloque ainsi l'interaction du récepteur avec l'ADP et donc la sensibilité des plaquettes aux agents agrégants. L'activité de ce métabolite va bien sûr dépendre de sa concentration (1).

#### 3.1.2. Le prasugrel

Comme le clopidogrel, le prasugrel est une prodrogue administrable par voie orale sous forme inactive. Elle est d'abord hydrolysée, puis métabolisée par le cytochrome P450 dans sa forme active. Cependant cette biotransformation ne nécessite qu'une seule étape en comparaison des deux étapes du clopidogrel, ce qui fait que son action est beaucoup plus rapide (2). Il est cependant, beaucoup moins sensible aux variations du fonctionnement de ce cytochrome que le clopidogrel (3). En particulier, le port d'un allèle moins actif (ou inactif) du CYP2C19, fraction du cytochrome P450, qui est connu pour diminuer l'activité du clopidogrel, ne semble pas avoir d'effet significatif sur le prasugrel (4). Le métabolite actif du prasugrel qui est le même que le clopidogrel est un inhibiteur irréversible et spécifique du récepteur P2Y12. Son efficacité n'est pas modifiée par une insuffisance rénale, qu'elle soit modérée ou sévère.

### 3.2. Pour les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines (CPTP)

#### 3.2.1. Le ticagrelor

Le ticagrelor fait partie d'une nouvelle classe d'antiagrégants plaquettaires, les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines (CPTP) (5, 6). Ce médicament, disponible sous forme orale, a la caractéristique d'être un antagoniste direct des récepteurs P2Y12 à l'ADP, et de façon réversible. Ce n'est pas comme le clopidogrel et le prasugrel une prodrogue. Une dose de charge de 180 mg permet d'obtenir une inhibition efficace de l'agrégation plaquettaire en 30 minutes, indépendamment de l'activité du cytochrome hépatique. Sa demi-vie plutôt courte (6 à 12 heures) est compatible avec un retour à la normale de la fonction plaquettaire en 2 à 3 jours après son arrêt, indépendamment de la dose (7).

### 3.2.2. Le cangrelor

Le cangrelor est un analogue intraveineux réversible de l'ATP dont l'action est ultra rapide, avec une demi-vie de cinq minutes, contre plusieurs heures pour le clopidogrel. Cette action est puissante et dose dépendante. Les études de phase II ont montré que le cangrelor réduit de façon rapide et efficace l'agrégation plaquettaire de façon équivalente à l'abciximab dans le SCA sans élévation de ST avant l'angioplastie (8). Seulement l'essai de phase III CHAMPION-ICP comparant le traitement par cangrelor IV au clopidogrel à la dose de charge de 600 mg chez des patients qui nécessitent une angioplastie coronaire percutanée, n'a fait état d'aucune différence d'efficacité clinique.

## 3.3. Efficacité antiagrégante

### 3.3.1. Du clopidogrel

Si l'efficacité anti-agrégante de l'AAS est connue depuis longtemps dans le SCA, ce n'est que depuis une dizaine d'année que les avantages supplémentaires des antagonistes des récepteurs de l'ADP sur l'inhibition de l'activation et de l'agrégation plaquettaires sont connus. Seulement si l'association AAS/ Clopidogrel permettait de réduire les événements cliniques d'encre 20 %, les bénéfices de la réduction des événements ischémiques étaient contrariés par une augmentation du risque hémorragique (9, 10). En 2005 dans l'étude CLARITY, le Plavix® a démontré son efficacité chez des patients ayant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST. Le clopidogrel, administré en complément d'un traitement classique comprenant un fibrinolytique et de l'aspirine a permis de réduire de 36 % le risque de nouvelle occlusion artérielle, de deuxième infarctus du myocarde ou de décès (11). De même dans l'essai COMMIT, étude clinique randomisée, en double-aveugle, le clopidogrel, a permis une réduction de la mortalité versus placebo. Pris avec l'AAS et un traitement conventionnel, il réduit de 7 % le risque relatif de décès chez les patients à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde au cours des 28 jours suivant la randomisation (12). Cet effet précoce sur la mortalité était obtenu sans dose de charge. Si le clopidogrel inhibe l'agrégation des plaquettes après cinq jours de traitement à la dose d'un comprimé à 75 mg/j, dans le cadre du syndrome coronarien aigu ce délai peut être ramené à quelques heures (entre 2 et 5 h) grâce à l'administration d'une dose de charge à 300 mg selon les recommandations (13). Actuellement cette dose de charge de 300 mg de Plavix® ne se discute pas lorsque la stratégie choisie s'appuie sur une reperfusion pharmacologique. Dans le registre français FAST MI, l'administration de cette dose de charge de clopidogrel s'accompagne d'une baisse de la mortalité à 30 jours 2,9 % vs 8,2 % avec une survie à 1 an de 93 % vs 86 %,  $p = 0,008$ .

Cependant l'association AAS/ clopidogrel est parfois insuffisante pour prévenir la morbi mortalité du SCA car il persiste toujours un certain degré d'activation plaquettaire. Non seulement il existe une variabilité de la réponse pharmacologique avec cette dose de 300 mg, mais aussi les réponses du clopidogrel dépendent du temps avec une inhibition plus ou moins rapide selon les patients (14).

Hors il a été démontré qu'il était nécessaire d'avoir une inhibition plaquettaire maximale d'emblée dans les SCA traité par angioplastie (15). Aussi l'utilisation de doses supérieures à celle de 300 mg validée par les études d'AMM, a alors été proposée. Les études ALBION et ISAR-CHOICE ont montré qu'une dose de charge de 600 mg avait une meilleure efficacité antiplaquettaire et qu'il était inutile de proposer des doses plus élevées du fait d'une capacité d'absorption digestive limitée du clopidogrel (16, 17). Certes augmenter la dose de charge à 600 mg a amélioré le pronostic mais elle est restée incomplète pour une inhibition plaquettaire maximale (18). Une cause génétique à l'origine de cette moindre réponse au clopidogrel a été récemment décrite (19- 21). C'est le cytochrome P450 2C19 nécessaire à la conversion du clopidogrel en métabolite actif qui peut être « déficient » chez 30 % de la population. Ce défaut est d'origine génétique. À posologie usuelle le clopidogrel est moins actif chez ce tiers de malades qui ont un risque d'accident cardio-vasculaire, d'infarctus du myocarde (IDM), et de décès, 3 fois plus élevé que les personnes ayant un CYP450 2C19 normal. L'alternative thérapeutique chez ces patients serait alors l'utilisation de molécules plus efficaces.

### 3.3.2. Du Prasugrel

Dès 2006 sur une petite cohorte de patients coronariens stables prétraités par l'aspirine, Jernberg et al montraient que le prasugrel à la posologie de 40-60 mg en dose de charge, relayée par 10-15 mg, avait un meilleur taux d'inhibition de l'agrégation plaquettaire que le clopidogrel avec un plus faible pourcentage de non-répondeurs (22). Cependant le faible effectif de patients n'avait pas permis d'évaluer le risque hémorragique. Comparé au clopidogrel, le bénéfice clinique est net et se constitue rapidement, dès les premières heures après l'administration de prasugrel. En effet, l'amélioration du degré d'inhibition plaquettaire apparaît 30 minutes après une dose de charge d'Efient® de 60 mg et par rapport à une dose de charge de 600 mg de Plavix®, l'inhibition plaquettaire passe de 32 % à 78 % ( $p < 0,0001$ ) en faveur du prasugrel (23). Cette thiényopyridine est environ dix fois plus puissante que le clopidogrel et cent fois plus que la ticlopidine en ce qui a trait à l'inhibition plaquettaire (24). Le profil de tolérance hématologique du prasugrel en comparaison du clopidogrel chez des patients subissant une angioplastie avec stent est acceptable. Dans l'étude JUMBO, ces deux antiagrégants donnés au moment de l'angioplastie ont été comparés. Le taux d'hémorragies sévères identifié sur une chute de plus de 5 g/dl d'hémoglobine était faible pour le prasugrel (0,5 %) et le clopidogrel (0,8 %) avec un taux de patient transfusé acceptable : 0,9 % pour les patients sous prasugrel et 1,1 % pour ceux sous clopidogrel (25). Cette bonne tolérance potentielle devait être confirmée dans TRITON -TIMI 38. Dans cette étude de phase III, l'objectif visait à vérifier l'hypothèse que le recours au prasugrel, comparé au clopidogrel à la dose de 300 mg permettait de réduire les événements ischémiques (26, 27). 13 806 patients traités pour un syndrome coronarien (ST+ ou non ST+) ont été randomisés en double aveugle. Quand du prasugrel est administré conjointement à l'aspirine, les coronariens adressés à la revascularisation font moins d'événements ischémiques (dont moins de thromboses de stent) que ceux sous AAS/ clopidogrel. La contre-

partie est qu'ils saignent davantage : la fréquence des hémorragies sévères passe de 1,8 % sous clopidogrel à 2,4 % sous prasugrel. Ce qui a fait dire à l'éditorialiste du *New England Journal of Médecine* : « Dans TRITON-TIMI 38, pour chaque vie sauvée en évitant un décès d'origine cardiovasculaire avec le prasugrel comparativement au clopidogrel, on déplore environ un accident hémorragique fatal supplémentaire ». Le bénéfice clinique qui combine les événements ischémiques et hémorragiques reste néanmoins favorable au traitement par prasugrel. Il convient de retenir que l'analyse fait ressortir trois populations à risque : les sujets âgés de plus de 75 ans, ceux pesant moins de 60 kg et surtout, les personnes ayant un antécédent d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ou d'Accident Ischémique Transitoire (AIT). Notons que l'essentiel du gain sur les événements ischémiques est observé dans les jours suivants l'angioplastie alors que les complications hémorragiques surviennent progressivement tout au long du suivi. L'action du prasugrel comme celle du clopidogrel n'est que lentement réversible, ce qui pose un problème en clinique chez les patients à risque hémorragique et a conduit au développement de nouveaux antagonistes de P2Y12 à demi-vie courte et à action rapide et réversible.

### 3.3.3. Du Ticagrelor

Le ticagrelor permet une inhibition plaquettaire directe plus rapide, plus prononcée, et plus constante qu'avec le clopidogrel (28). Il est le premier antagoniste de la classe des inhibiteurs réversibles des récepteurs P2Y12. Sa demi-vie est courte, nécessitant une prise biquotidienne, et son effet est plus intense : 95 % d'inhibition en 2 à 4 heures après l'administration de 100 à 200 mg d'AZD6140, avec moins de variabilité interindividuelle (7). L'étude de tolérance (DISPERCE 2) a montré des taux similaires d'hémorragie par rapport au clopidogrel (29). PLATO est l'étude multicentrique, randomisée qui a comparé le ticagrelor au clopidogrel. Dans ce travail, les patients recevaient pour au moins deux tiers d'entre eux soit 600 mg de clopidogrel, soit 300 mg de clopidogrel et 180 mg de ticagrelor, ce qui est très différent de ce qui avait été fait dans TRITON où aucun inhibiteur du P2Y12 ne pouvait être utilisé avant l'angioplastie. Une dose de charge de 180 mg suivie d'une dose d'entretien de 90 mg, deux fois par jour, a permis d'abaisser de 16 % le critère de jugement primaire (décès vasculaires, IDM, AVC) et de 22 % la mortalité globale en comparaison du clopidogrel avec une dose de charge suivie d'un entretien à 75 mg par jour (30). Ceci s'est fait sans majorer significativement le nombre d'hémorragies majeures. Il a été retrouvé une hémorragie majeure chez 11,58 % des patients sous ticagrelor versus 11,20 % sous clopidogrel ( $p < 0,05$ ). Ceci avec une augmentation minimale des hémorragies majeures non liées à un pontage coronaire (4,5 % versus 3,8 %,  $p = 0,03$ ). Le ticagrelor permet d'éviter un accident cardiovasculaire majeur pour 59 patients traités, sans majorer le risque d'effets indésirables.

Une analyse post-hoc de l'étude PLATO a été réalisée sur les SCA traités par angioplastie primaire. La tendance favorable en terme de mortalité globale et d'événements cardiovasculaires apparue dès les premiers jours dans le bras

ticagrelor, s'accroît tout au long de l'année qui suit l'événement ischémique (31). L'effet antiplaquettaire du ticagrelor est apparu identique chez les répondeurs et les non répondeurs au clopidogrel (32). Fin 2010 le ticagrelor (Brilique®) n'était pas disponible en France et remboursable.

### 3.4. Stratégie d'utilisation des antiplaquettaires dans le SCA

Dans le SCA, le blocage de l'activité plaquettaire a montré son intérêt et depuis une vingtaine d'années, l'utilisation de l'aspirine a permis de réduire de plus de 20% les événements cliniques (33). Dans l'étude ISAR REACT 2, il a été démontré le besoin d'une inhibition de l'agrégation plaquettaire maximale dans les syndromes coronariens aigus traités par angioplastie primaire (34). L'association aspirine / clopidogrel est parfois insuffisante pour prévenir la morbi-mortalité à la phase aigue, et il persiste toujours un certain degré d'activation plaquettaire.

#### 3.4.1. SCA sans sus décalage du segment ST

Trouver la juste anti-agrégation plaquettaire est un élément essentiel du pronostic des SCA sans sus décalage du segment ST. Une juste balance entre risque ischémique comme le diabète, ou la positivité de la troponine et risque hémorragique ou se retrouve les antécédents de saignements, l'HTA, ou le cathétérisme doit être trouvée (35). Les recommandations européennes de 2010, place le Clopidogrel avec une dose de charge de 600 mg la plus précoce possible, au même niveau de recommandation que l'aspirine à savoir en grade IC (tableau 1). L'étude CURE a en effet montré que l'utilisation du clopidogrel était associée à une réduction de morbi-mortalité de 20 % dans les angor instables et les infarctus du myocarde sans ondes Q (10). Ces bienfaits du clopidogrel ce sont d'ailleurs accrus tout au long de l'étude sur une durée de 12 mois.

Cet intérêt précoce du clopidogrel est certainement majeur chez les patients à très haut risques « IDM-like ». La difficulté en urgence, c'est souvent d'affirmer l'origine coronarienne d'une douleur thoracique quand l'électrocardiogramme n'est pas contributif. Il ne faut probablement pas introduire les antiplaquettaires quand persiste ce doute diagnostique.

Si le prasugrel n'apparaît pas recommandé en première intention, l'étude ACCOAST nous apportera peut-être des éléments de réponse dans les NSTEMI à troponines négatives. Cette étude de supériorité teste le prasugrel comparé au placebo en pré hospitalier versus en salle de cathétérisme avec une dose de charge de 30 mg avant l'hôpital, complétée par une dose identique avant l'angioplastie.

Sous ticagrelor, la réduction de la mortalité totale a été plus marquée dans les SCA sans sus décalage du segment ST alors que les antiagrégants plaquettaires, les inhibiteurs des récepteurs IIb/IIIa ou les HBPM n'étaient pas parvenus à modifier cette variable. C'est probablement ce qui a conduit à le classer en IB dans les dernières recommandations quand le prasugrel est en IIa.

Pour le ticagrelor, il conviendra d'être prudent chez les patients à haut risque hémorragique, et chez les patients aux antécédents particuliers : insuffisants

**Tableau 1** – Pharmacothérapie antithrombotique. D’après (37)

<b>SCA sans sus décalage du segment ST</b>		
Traitement antiplaquettaire	Classe de Reco	Niveau de Preuve
Aspirine	I	C
Clopidogrel (avec dose de charge de 600 mg dès que possible)	I	C
Clopidogrel (pendant 9 à 12 mois après ICP)	I	B
Prasugrel*	IIa	B
Ticagrelor*	I	B
+ Antagonistes récepteurs GPIIb/IIIa (Patients à haut risque avec troponine augmentée)		
Abciximab	I	B
Tirofiban, epifibatide	IIa	B
Antagonistes récepteur GPIIb/IIIa en amont	III	B
<b>IDM ST+ (STEMI)</b>		
Aspirine	I	B
Clopidogrel ** (avec dose de charge de 600 mg dès que possible)	I	C
Prasugrel*	I	B
Ticagrelor*	I	B
+ Antagonistes récepteurs GPIIb/IIIa (Patients important thrombus intracoronaire)		
Abciximab	IIa	A
Epifibatide	IIa	B
Tirofiban	IIb	B
Antagonistes récepteur GPIIb/IIIa en amont	III	B

\* En fonction de l’autorisation de mise sur le marché et de la disponibilité. Une comparaison directe entre le Prasugrel et le Ticagrelor n’est pas disponible. Des résultats de suivi à long terme sont attendus pour ces deux médicaments.

\*\* En première intention si les agents antiplaquetitaires plus efficaces sont contre-indiqués.

rénaux, hyperuricémique ou BPCO... Une étape importante reste l’évaluation du produit dans la vraie vie après une large utilisation qui doit permettre d’évaluer la compliance au traitement et ses complications.

### 3.4.2. SCA avec sus décalage du segment ST

Pour les antiagrégants plaquetitaires à la phase aiguë d’un infarctus du myocarde de nombreuses combinaisons sont possibles en fonction de la stratégie de reper-

fusion choisie et de l'âge du patient. Ainsi, même en suivant les recommandations, la double action antiplaquettaire aspirine / clopidogrel peut faire l'objet de différentes doses d'aspirine et d'un dosage de clopidogrel qui s'étend de 75 à 600 mg. Cette administration doit être réalisée très précocement dès le préhospitalier. Une dose de charge de 300 mg de clopidogrel est recommandée pour la filière thrombolyse. Ainsi dans l'étude CLARITY, et tout particulièrement le sous-groupe CLARITY-Ambulance, plus l'administration de la dose de charge de clopidogrel était précoce plus le niveau de résolution du ST après thrombolyse était important à 90 et à 180 minutes. En cas de stratégie pharmacologique, le clopidogrel est le seul antiplaquettaire recommandé aujourd'hui !... Pour les patients chez lesquels on envisage une stratégie invasive, une dose de charge de 600 mg peut être utilisée en première intention pour obtenir une inhibition plus rapide de la fonction plaquettaire si les agents antiplaquetitaires plus efficaces sont contre-indiqués (IC).

Le prasugrel en particulier peut être proposé dans le bras angioplastie primaire (IB). Aussi organiser cette gestion dans les ambulances du SMUR et à l'accueil est donc souhaitable même si la molécule d'après son AMM devrait être considérée comme un médicament de salle de cathétérisme. Dans TRITON-Timi 38 le prasugrel était administré une fois le statut coronaire connu. Cependant dans l'étude PRINCIPLE-Timi 44 la dose de charge de 60 mg de Prasugrel a bien été réalisée avant la salle et les résultats sur l'inhibition plaquettaire en comparaison de ceux obtenus avec 600 mg de clopidogrel ont conduit de nombreux réseaux à proposer cette molécule dès le préhospitalier. Certes il convient de rester attentif aux restrictions que sont l'âge, le poids, les antécédents d'AVC ou d'AIT ou la stratégie de reperfusion...

L'arrivée du ticagrelor et les résultats de PLATO vont-ils changer la donne ? Cette étude jette un grand pavé dans la mare. Certains voient déjà dans le ticagrelor, l'antiplaquettaire de référence pour les patients à l'anatomie coronaire inconnue ou ayant une forte probabilité de pontage (36). Plus grande efficacité sans augmentation des hémorragies majeures, rajoutée à un effet rapidement réversible, utile en cas de nécessité de pontage ou en cas de complication hémorragique, sont des arguments majeurs plaçant le ticagrelor en haut du podium. Certes une comparaison directe entre le prasugrel et le ticagrelor n'est pas disponible. Des résultats de suivi à long terme sont attendus pour ces deux médicaments (37).

## 4. Conclusion

Malgré les bénéfices cliniques obtenus avec l'association AAS et clopidogrel, une proportion non négligeable de patient récidivent un événement ischémique. Le développement de nouvelles molécules était donc nécessaire... La place du prasugrel et du ticagrelor posent des problèmes pratiques qui vont bien au delà des discussions autour de leurs bénéfices respectifs. S'il n'y a sans doute pas



qu'une seule attitude acceptable, il appartient aux urgentistes et aux cardiologues de chaque réseau de définir des protocoles communs pour éviter les discussions délétères au lit du patient.

## Bibliographie

1. Ferreiro J.L., Angiolillo D.J. Clopidogrel response variability. Current status and future directions. *Thromb Haemost* 2009 ; 102 (1) : 7-14.
2. Jakubowski J.A., Winters K.J., Naganuma H. et al. Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev* 2007 ; 25 (4) : 357-74.
3. Farid N.A., Payne C.D., Small D.S. et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 ; 81 (5) : 735-741.
4. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009 ; 119 : 2553-2560.
5. Husted S., van Giezen J.J. Ticagrelor: The first reversibly binding oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist. *Cardiovasc Ther* 2009 ; 27 : 259-74.
6. Teng R., Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2010 ; 66 : 487-96.
7. Tapp L., Shantsila E., Lip G.Y.H. Role of ticagrelor in clopidogrel nonresponders: resistance is futile? *Circulation* 2010 ; 121 : 1169-71.
8. Greenbaum A.B., Grines C.L., Bittl J.A. et al. Initial experience with an intravenous P2Y<sub>12</sub> platelet receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from a 2-part, phase II. multicenter, randomized, placebo- and active-controlled trial. *Am Heart J* 2006 ; 151 (3) : 689 e1-e10.
9. Budaj A., Yusuf S., Mehta S.R. et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002 ; 106 : 1622-6.
10. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. For the Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 494-502.
11. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson G.M. et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics. The PCI-clarity study. *JAMA* 2005 ; 294 : 1224-1232.
12. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005 ; 366 (9497) : 1607-21.
13. Cattaneo M. ADP receptors: Inhibitory strategies for antiplatelet therapy. *Drug News Perspect* 2006 ; 19 (5) : 253-9.
14. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.L. et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003 ; 107 (23) : 2908-13.

15. Kastrati A., Mehilli J., Neumann F.J. et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pre-treatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006 ; 295 : 1531-8.
16. Hochholtzer W., Trenk D., Frundi D. et al. Time dependance of platelet inhibition after a 600 mg loading dose of clopidogrel in a large unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005 ; 111 (20) : 2560-4.
17. Von Beckerath N., Taubert D., Pogatsa-Murray G. et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300, 600 and 900 mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary stenting and antithrombotic regimen : choose between 3 high oral doses for immediate clopidogrel effect) trial. *Circulation* 2005 ; 112 (19) : 2946-50.
18. Cuisset T., Frere C., Quilici J. et al. Benefit of a 600mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 48 : 1339-45.
19. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. et al. Cytochrome P450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009 ; 360 (4) : 354-62.
20. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009 ; 360 (4) : 363-75.
21. Collet J.P., Hulot J.S., Pena A. et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009 ; 373 (9660) : 309-17.
22. Jernberg T., Payne C.D., Winters K.J. et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006 ; 27 (10) : 1166-73.
23. Wiviott S.D., Trenk D., Frelinger A.L. et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention. The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation* 2007 ; 116 (25) : 2923-2932.
24. Schafer J.A., Kjesbo N.K., Gleason P.P. Critical review of prasugrel for formulary decision markers. *J Manag Care Pharm* 2009 ; 15 (4) : 335-43.
25. Wiviott S.D., Antman E.M., Winters K.J. et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention. Results of the joint utilization of medications to block platelets optimally JUMBO-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005 ; 111 (25) : 3366-73.
26. Wiviott S.D., Brunwald E., McCabe C.H. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007 ; 357 (20) : 2001-15.
27. Antman E.M. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention: the TRITON-TIMI 38 study. Late bracking clinical trial I. Sessions scientifiques 2007 de l'American Heart Association. Orlando, FL, E.-U., novembre 2007.
28. Storey R.F., Husted S., Harrington R.A. et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 50 (19) : 1852-6.
29. Cannon C.P., Husted S., Harrington R.A. et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 6 ; 50 (19) : 1844-51.

30. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009 ; 361 (11) : 1045-57.
31. Steg G., James S., Harrington R.A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010 ; 23 ; 122 (21) : 2131-41.
32. Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K. et al. Response to ticagrelor in clopidogrel non-responders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010 ; 121 (10) : 1188-99.
33. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy : Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994 ; 308 : 81-106.
34. Kastrati A., Mehilli J., Neumann F.J. et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pre-treatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006 ; 5 ; 295 (13) :1531-8.
35. Lapostolle F., Catineau J., Lapandry C. et al. Excess dosing of antithrombotic therapy in non ST segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2006 ; 295 : 1896-7 ; author reply 7.
36. Schomig A. Ticagrelor. Is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? *N Engl J Med* 2009 ; 361 (11) : 1108-11.
37. Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010.

