

INTRODUCTION

La maladie athérombotique est une pathologie très fréquente affectant l'ensemble du réseau artériel, dont la morbidité et la mortalité sont élevées. Les antiagrégants plaquettaires sont les médicaments de choix pour prévenir efficacement les événements vasculaires chez les patients ayant une pathologie vasculaire démontrée ou de multiples facteurs de risque. Ils inhibent les fonctions plaquettaires et en particulier l'activation et l'agrégation plaquettaire. Ils ont été l'objet de recherche fondamentale et clinique intense au cours de trois dernières décennies.

Le but de ce travail est de mettre la lumière sur les connaissances actuelles des antiplaquettaires de point de vue pharmacologique, de rappeler les principes de la surveillance biologique au cours du traitement par un antiagrégant plaquettaire et enfin de relater le problème de résistance souvent méconnu.

PARTIE 1 :
L'HEMOSTASE
PRIMAIRE

L'hémostase primaire est définie comme l'ensemble des phénomènes physiologiques qui aboutissent au colmatage initial d'une brèche vasculaire par formation d'un caillot essentiellement plaquettaire ou « clou plaquettaire ». Ce dernier est renforcé par la formation de fibrine, produit final des processus enzymatiques de la coagulation plasmatique. Quatre facteurs principaux participent à cette phase : les plaquettes, la paroi vasculaire, et deux protéines plasmatiques qui sont le fibrinogène et le facteur Von Willebrand (VWF).

I. LES FACTEURS DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE

A. LES PLAQUETTES :

A 1. Les données morphologiques :

En microscopie optique, les plaquettes apparaissent comme des fragments de cytoplasme, anucléées, arrondies ou ovalaires, d'un diamètre de 2 à 3 μm , un volume moyen de 8 à 10 μm^3 . Après coloration par le May Grünwald-Giemsa (MGG), le cytoplasme apparaît très riche en grains azurophiles correspondant aux granulations dites alpha.

En microscopie à contraste de phase, à l'état vivant, la cellule, mobile, présente des prolongements cytoplasmiques de longueur croissante appelés pseudopodes, qui modifient continuellement sa forme. La plaquette s'étale peu à peu et de façon progressive et irréversible selon son degré d'activation.

En microscopie électronique, la membrane, semblable à celle des autres cellules, est très riche en protéines plasmatiques adsorbées (dont certains facteurs de coagulation). Au niveau cytoplasmique, on distingue les granules denses, les granules alpha et les lysosomes [1, 2]. De rares mitochondries qui

contribuent au métabolisme énergétique cellulaire sont présentes. Les grains de glycogène en quantité importante sont souvent regroupés en amas, le réticulum est lisse ou granuleux, les ribosomes sont peu abondants (figure 1, 2). Les techniques de biologie moléculaire ont montré l'existence en quantités très faibles d'acide ribonucléique messenger (ARNm) [3]. Bien qu'il s'agisse d'une cellule anucléée, la plaquette est donc encore capable de quelques synthèses protéiques.

Les systèmes membranaires sont complexes. Ils comportent le système canaliculaire connecté à la surface (SCCS) et le système tubulaire dense (STD) constituant un vestige du réticulum endoplasmique lisse, localisé au voisinage des microtubules mais sans communication avec la membrane plasmique ou celle des granules.

Les microtubules et les microfibrilles représentent l'appareil contractile de la cellule plaquettaire; ils assurent le maintien de sa forme discoïde au repos ainsi que ses mouvements caractérisant son état d'activation, par le biais des deux protéines contractiles qui sont l'actine et la myosine [4, 5].

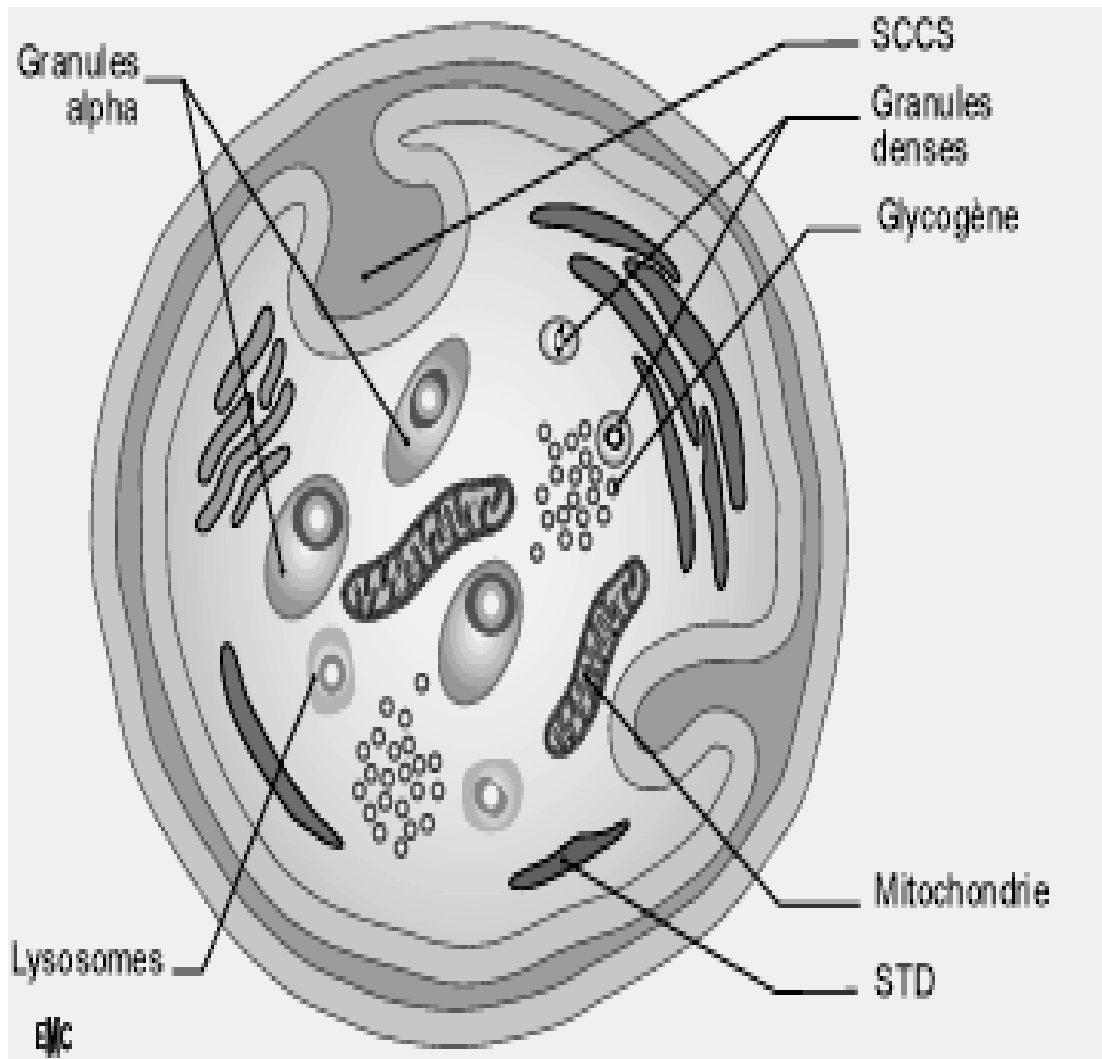


Figure 1 : Schéma simplifié de l'ultra structure plaquettaire (en microscopie électronique).

SCCS : système canaliculaire connecté à la surface ; STD : système tubulaire dense [1]

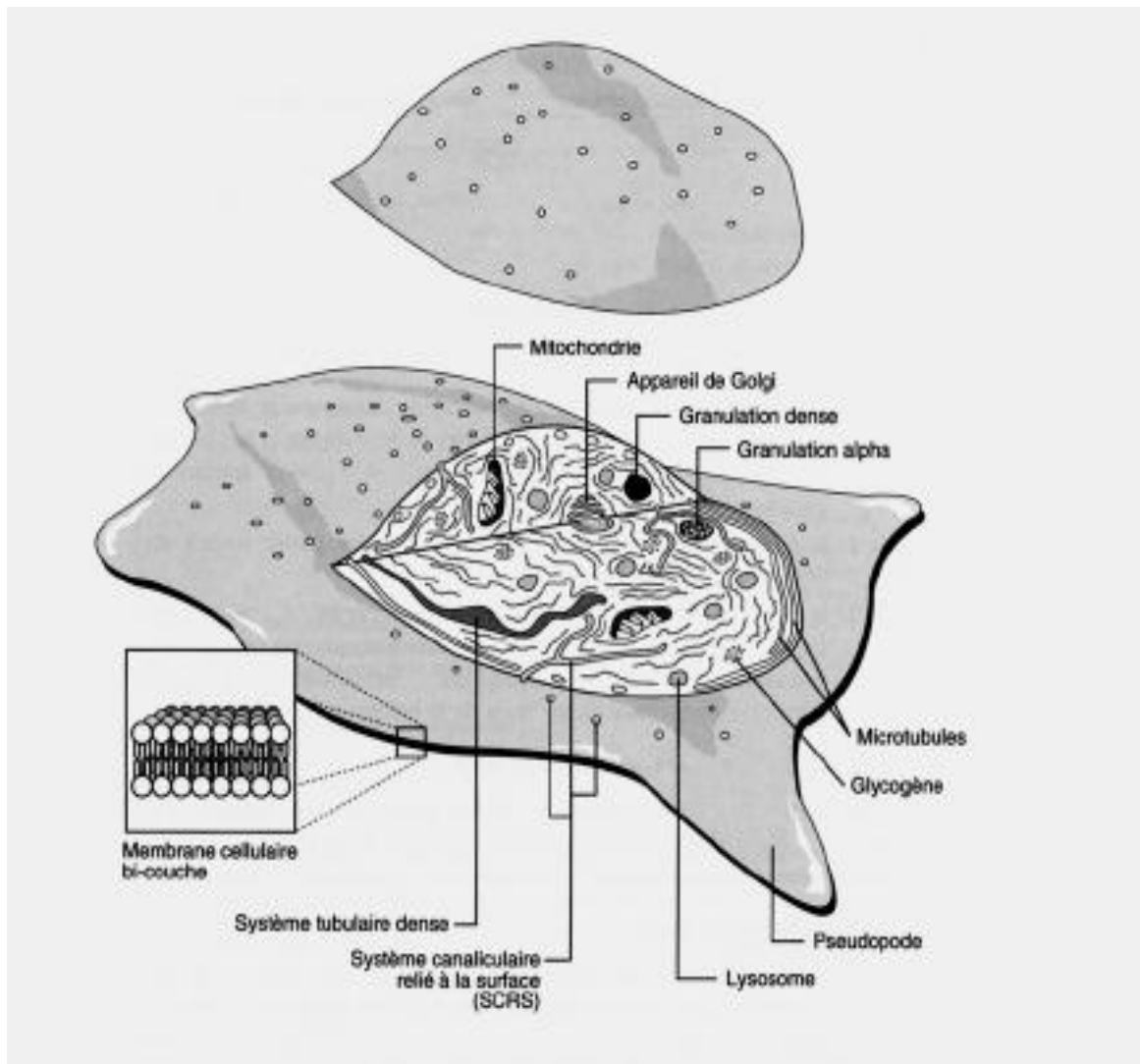


Figure 2 : Anatomie fonctionnelle de la plaquette [6]

A 2. Les données cinétiques :

Les plaquettes naissent dans la moelle osseuse par fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes à travers les sinus médullaires suite à un ensemble de phénomènes physiologiques appelé la thrombopoïèse (Figure 3). Leur durée de vie est courte 4 à 8 jours. Cette durée se raccourcit dès qu'il y a activation de l'hémostase. Le mode de destruction se ferait par vieillissement progressif et par destruction au hasard. La destruction a lieu dans le système des phagocytes mononuclées essentiellement splénique mais aussi hépatique [1, 4, 5].

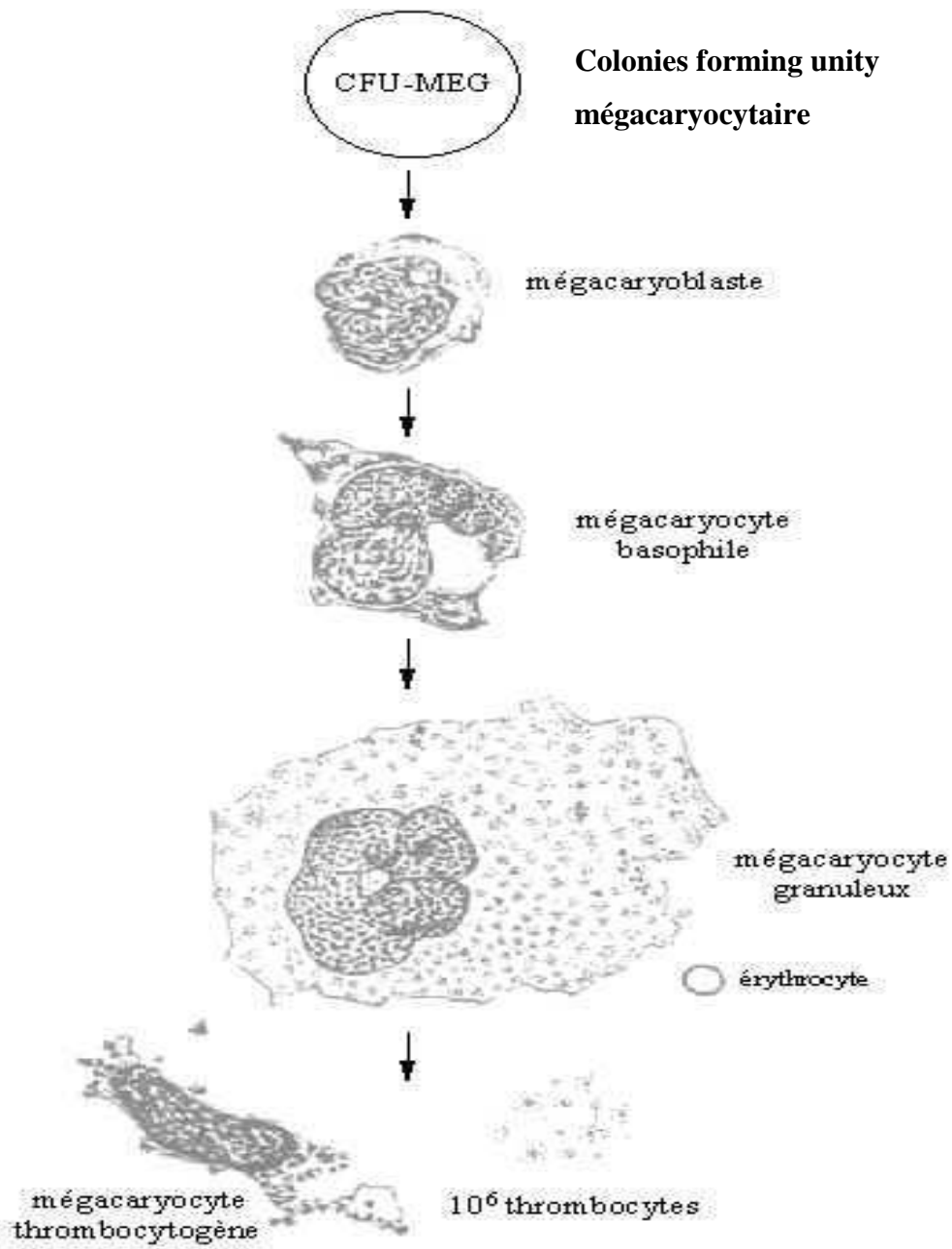


Figure 3 : Schéma de la thrombopoïèse [5]

A 3. Les données biochimiques :

La membrane plaquettaire est classiquement constituée, d'une double couche lipidique au sein de laquelle viennent s'arrimer des glycoprotéines (GP) hydrophobes riches en acide sialique déterminant une charge négative. Les phospholipides constituent 80 % des lipides membranaires et sont polarisés au niveau du feuillet interne lorsque la plaquette est au repos. À l'état d'activation plaquettaire, les phospholipides sont exposés sur le versant externe de la membrane, au contact des composants plasmatiques, assurant ainsi leur fonction procoagulante. Les glycoprotéines ancrées dans la membrane jouent un rôle de récepteur dont la fonction est de transmettre un signal vers les structures cytoplasmiques.

Les glycoprotéines dont les fonctions sont les mieux connues sont le complexe GPIb/IX, récepteur de VWF impliqué dans l'adhésion plaquettaire à l'endothélium, et le complexe GPIIb/IIIa, récepteur du fibrinogène.

Un système membranaire complexe intracytoplasmique caractérise la cellule plaquettaire. Le système canaliculaire ouvert est un réseau membranaire constitué à partir d'invaginations de la membrane plasmique, dont le rôle est de permettre le déversement et le stockage des substances contenues dans les granulations plaquettaires. Le système tubulaire dense n'est pas ouvert sur l'extérieur et consiste en un lieu de stockage du Calcium utilisé par les structures contractiles [7].

Trois types de granules intracytoplasmiques sont individualisables (voir tableau 1). Les granules alpha sont les plus abondants et sont mis en évidence par leur teinte azurophile en coloration par le MGG. Ils contiennent des facteurs de la coagulation et des cytokines (Platelet Derived Growth Factor (PDGF),

Transforming Growth Factor (TGF), Epidermal Growth Factor (EGF)). Les granules denses sont les moins nombreux, de l'ordre de 5 à 10 par cellule; individualisables en microscopie électronique, ils contiennent des substances proagrégantes et vasoactives (Adénosine Diphosphate (ADP), Adénosine Triphosphate (ATP), sérotonine, histamine, Calcium).

Les lysosomes, enfin, sont le lieu de stockage de diverses enzymes à activité antibactérienne ou protéolytique (phosphatase acide, protéase, collagénase) [8, 9].

Tableau 1 : Constituants des granules intracytoplasmiques [9]

Granules denses	Granules alpha	Grains lysosomaux
<i>Facteurs proagrégants</i>	<i>Facteurs d'adhésion et de cicatrisation</i>	<i>Facteurs enzymatiques de clairance</i>
Nucléotides APT, ADP GTP, GDP	Protéoglycans β TG, PF4 Serglycine, histidine rich glycoprotein	Protéases acides Cathepsines D, E Carboxypeptidases A, B Proline carboxypeptidase
Amines Sérotonine Histamine	PBP, CTAP-III, NAP2 (apparentés à β TG) Protéines adhésives Fibronectine, vitronectine Facteur vonWillebrand, Thrombospondine	Collagénase Arylsulphatase Phosphatase acide Glycohydrolases Héparinase
Cations bivalents Calcium Magnésium	Facteurs de coagulation Fibrinogène, facteur V, VII, XI, XIII Kininogènes, protéine S, Plasminogène Mitogènes PDGF, TGF13, ECGF, EGF, VEGF, IGF, Interleukine β Inhibiteurs de protéases α2 macroglobuline, α2Antitrypsine α2 antiplasmine PAI-1, TFPI, a1PI PN2/APP, C1 inhibiteur Autres IgG, A, M Albumine Multiméridine	β Nacétylglucosaminidase β glucuronidase, β galactosidase β glycérophosphatase α-D glucosidase, β -D glucosidase α-L fucosidase, β -D fucosidase α-L arabinosidase, α-D mannosidase

β TG : bêtathromboglobuline ; PF4 : facteur 4 plaquettaire ; PDGF : platelet derived growth factor ; TGFβ : transforming growth factor ; ECGF : endothelial cell growth factor ; EGF : endothelial growth factor ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; IGF : insulin growth factor ; ADP : acide adénosine diphosphate ; ATP : acide adénosine triphosphate ; PAI 1 : inhibiteur de l'activateur de plasminogène de type 1 ; TFPI₁ : inhibiteur du facteur tissulaire de type 1 ; GDP : guanosine diphosphate ; GTP : guanosine triphosphate ; Ig : immunoglobuline. Composés apparentés à la βTG : PBP (platelet basic protein), CTAP-III (connective tissue activating protein III), NAP2 (neutrophil activating protein 2). α1 PI : α1 plasminogen inhibitor. PN2/APP : protease nexin 2/Alzheimer protein precursor.

B. LE FACTEUR VON WILLEBRAND (VWF)

Il s'agit d'une protéine synthétisée à la fois par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Son précurseur est un monomère de 2050 acides aminés d'un poids moléculaire de 270 kDa qui se polymérise secondairement en VWF de haut poids moléculaire pour être stocké par la cellule endothéliale (corps de Weibel-Palade) et par les plaquettes (granules α), avant d'être libéré dans la circulation. Son rôle est double. Il permet l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales activées ou au sous endothélium via son récepteur plaquettaire GPIb/IX. Ce rôle s'exprime essentiellement lors des contraintes hémodynamiques fortes. Il représente en outre la protéine transporteuse du facteur VIII coagulant, ou facteur antihémophilique A [1, 2].

C. LE FIBRINOGENE :

Il s'agit d'une protéine soluble synthétisée par le foie. Cette molécule est un dimère. Chaque monomère est composé de trois chaînes (alpha, bêta et gamma) (figure 4). C'est le substrat final de la coagulation transformé en monomères de fibrine sous l'action de la thrombine qui détache les fibrinopeptides A et B des chaînes α et β , puis en fibrine proprement dite après polymérisation des monomères de fibrine. La fibrine est stabilisée par le FXIII de la coagulation. Le fibrinogène exerce en outre un rôle important au niveau de l'hémostase primaire en assurant les ponts moléculaires interplaquettaires à l'origine des agrégats plaquettaires [4].

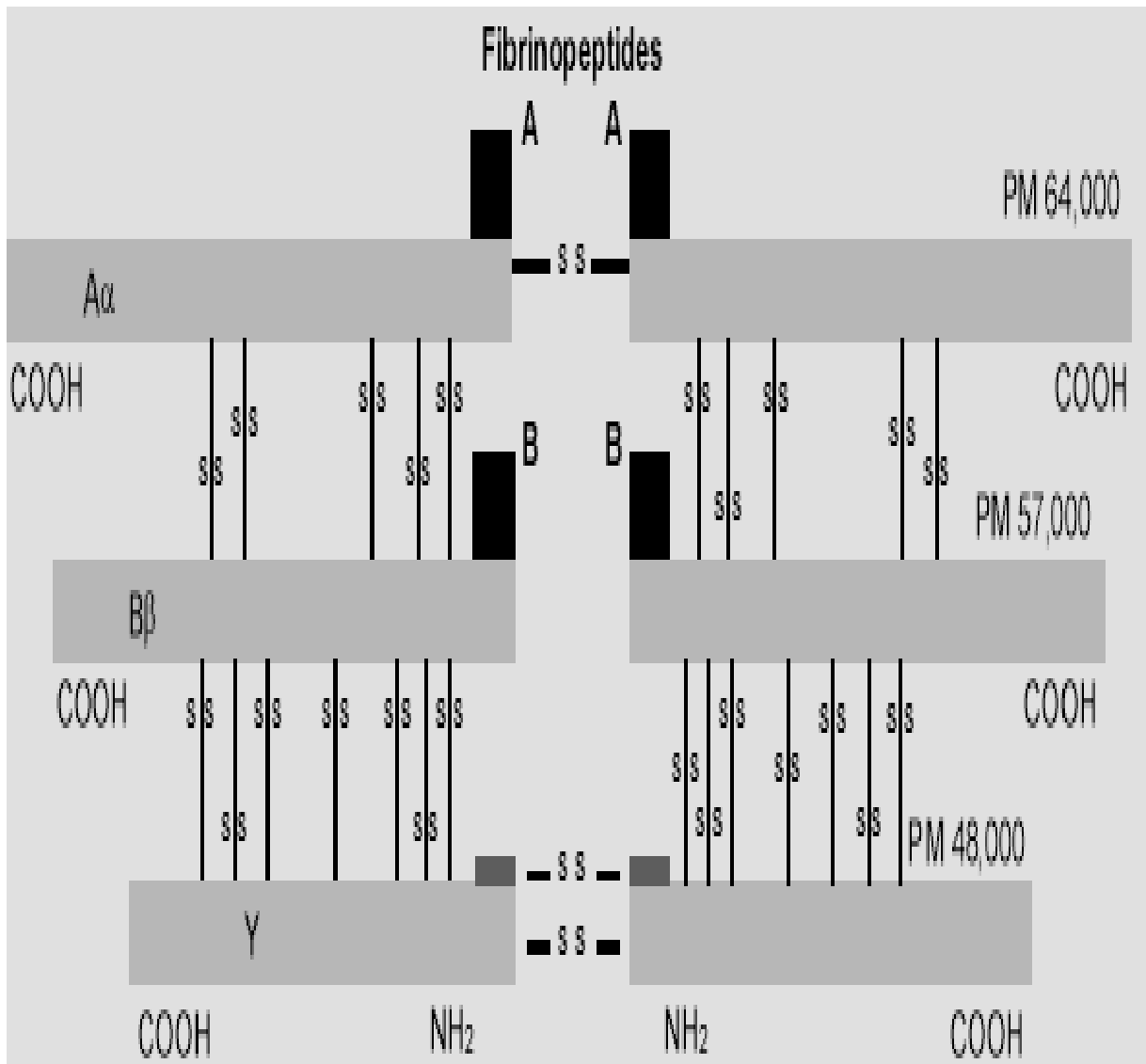


Figure 4 : Structure schématique du fibrinogène

La cohésion de la molécule est assurée par de nombreux ponts disulfures, surtout dans la portion NH₂ terminale. Les sites de clivage des fibrinopeptides A et B sont indiqués. [1]

D. LA PAROI VASCULAIRE :

Le vaisseau peut être considéré comme formé de plusieurs couches de potentialité différente. De l'intérieur vers l'extérieur, on distingue la couche des cellules endothéliales, le sous endothélium, la média et l'adventice. Les cellules endothéliales constituent une barrière thromborésistante grâce à la synthèse et à la sécrétion d'agents antiagrégants très puissants : l'ADPase (qui inactive l'ADP formé par les globules rouges et les cellules endothéliales elles-mêmes), la prostacycline, le monoxyde d'azote (NO). Le sous endothélium, en revanche, est thrombogène. Il contient le collagène non fibrillaire de type IV au niveau de la membrane basale et le collagène fibrillaire de type III, qui initie l'activation plaquettaire et la coagulation. Plus profondément, la média est riche en cellules musculaires lisses qui participent aux phénomènes de vasoconstriction-dilatation sous l'influence du système nerveux autonome et plusieurs types de collagène, III, V et I. Ce dernier étant retrouvé également au niveau de l'adventice [1].

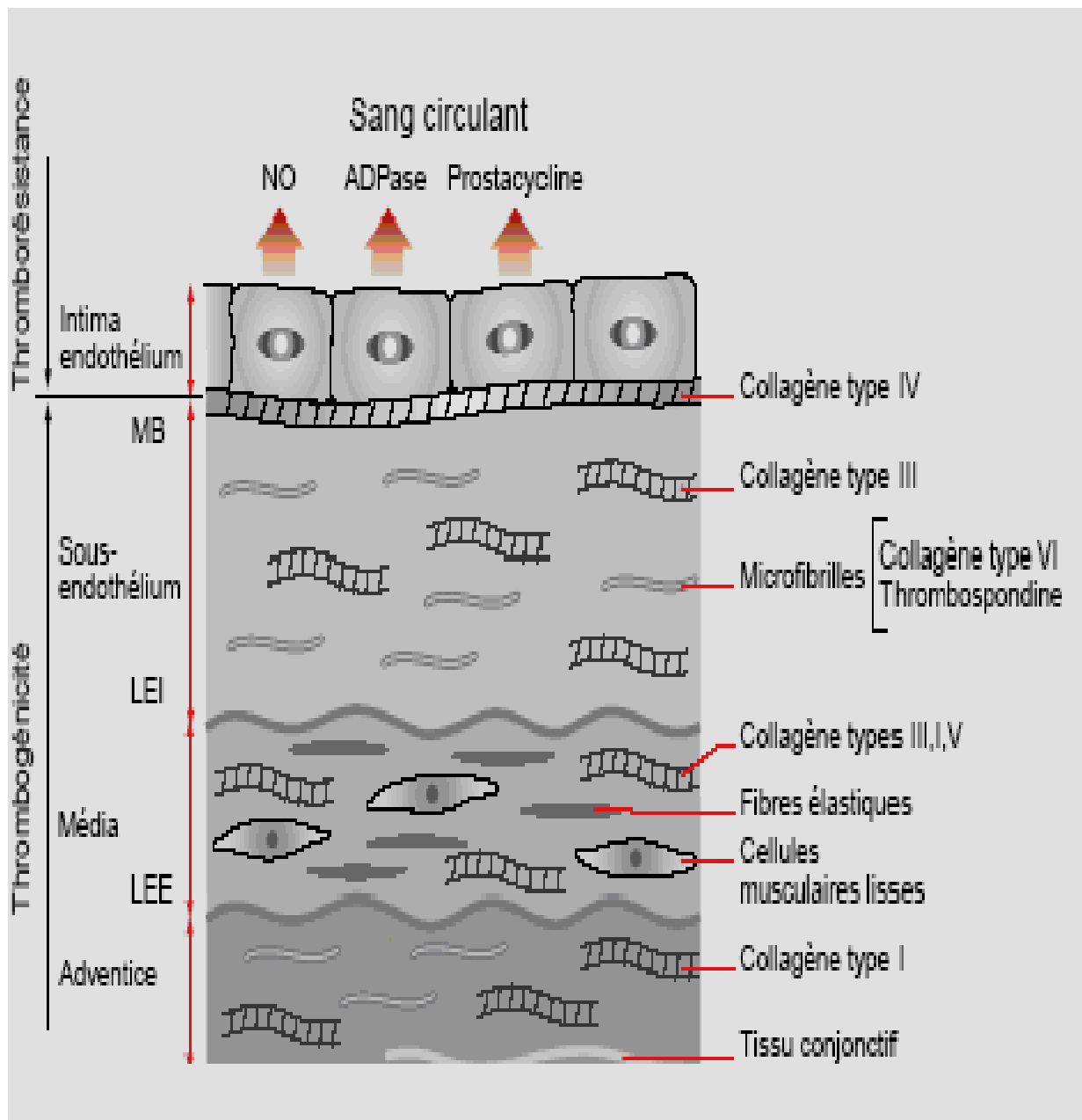


Figure 5 : Structure schématique du vaisseau.

MB : membrane basale ; LEI : limitante élastique interne ; LEE : limitante élastique externe ; NO : monoxyde d'azote [10].

II. LES ETAPES DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE :

Plusieurs étapes se succèdent pour aboutir au thrombus blanc ou clou plaquettaire. Le temps vasculaire ou vasoconstriction et le temps plaquettaire qui comporte :

- ❖ l'adhésion des plaquettes au sous endothélium;
- ❖ l'activation et la sécrétion plaquettaire ;
- ❖ l'agrégation des plaquettes entre elles aboutissant au clou plaquettaire.

A. LE TEMPS VASCULAIRE :

Le temps vasculaire est l'étape initiale secondaire à la constitution de la brèche vasculaire. Il se traduit par une vasoconstriction réduisant le calibre vasculaire qui ralentit le débit sanguin, permettant par là une réduction des pertes et une certaine stase circulatoire. Ce phénomène favorise la mise en oeuvre des différentes étapes de l'hémostase.

La vasoconstriction réflexe est induite par l'élasticité de la tunique sous-endothéliale des cellules musculaires lisses, mais aussi par le système nerveux neurovégétatif innervant les structures vasculaires.

De nombreuses substances sécrétées par les cellules endothéliales ou les plaquettes activées, comme la sérotonine, l'endothéline ou la thromboxane A₂ (TXA₂), entretiennent ou accroissent la vasoconstriction [1, 2, 3, 4, 5].

B. LE TEMPS PLAQUETTAIRE :

B 1. L'adhésion plaquettaire:

Après la lésion de l'endothélium vasculaire et l'interruption des mécanismes de thromborésistance, l'étape d'adhésion des plaquettes au sous endothélium vasculaire est la première étape impliquée dans l'hémostase primaire. L'adhésion s'effectue via des interactions spécifiques entre les récepteurs plaquettaires et leurs ligands présents au niveau de certains constituants du sous endothélium. L'adhésion plaquettaire aux collagènes a été la mieux étudiée [9, 10, 11]. La GPIb/IXa plaquettaire, par l'intermédiaire de la fixation du VWF plasmatique, permet l'adhésion des plaquettes aux microfibrilles et, aux collagènes [12, 13, 14]. Cette interaction correspond à la phase de ralentissement des plaquettes et peut entraîner un certain degré d'activation. La phase d'arrêt qui lui succède met en jeu la GPIa/IIa, la GPIV, GPVI par liaison de ces intégrines à leur récepteurs spécifiques présents sur les collagènes [15, 16, 17].

B 2. L'activation et la sécrétion du contenu plaquettaire :

L'activation est marquée par l'importance des modifications morphologiques et des réactions biochimiques [1, 18, 19]. Il s'agit d'un processus actifs nécessitant de l'énergie, sous forme d'ATP dérivant du métabolisme du glucose, et la disponibilité intracytoplasmique des ions calcium, indispensables à l'activation du système contractile actine-myosine. Discoïdes à l'état de repos, les plaquettes activées deviennent sphériques, émettent des pseudopodes et s'étalent sur la surface d'adhésion. Les granules intracytoplasmiques fusionnent avec le système canaliculaire ouvert et y libèrent

leur contenu. Ce phénomène de sécrétion plaquettaire, libère de nombreuses substances proagrégantes (ADP, fibrinogène, sérotonine), procoagulantes (facteur V, VWF, fibrinogène) ou vasomotrices (sérotonine, NO, TXA₂) contribuant à l'amplification du processus d'hémostase primaire et créant les conditions favorables à la coagulation plasmatique.

Par ailleurs, la plaquette activée génère de nombreuses substances pharmacologiquement actives à partir de ses phospholipides membranaires comme l'acide arachidonique. Celui-ci est métabolisé par la phospholipase A₂ pour aboutir à la TXA₂, un puissant agent vasoconstricteur et proagrégant, et à d'autres prostaglandines modulant les activités plaquettaires et vasculaires [2, 8, 19].

Un autre phénomène essentiel se déroulant au cours de la phase d'activation plaquettaire est le phénomène de « flip-flop » membranaire, permettant aux structures internes de la membrane de se repositionner vers l'extérieur en contact avec le plasma. Cette modification permet aux phospholipides chargés négativement, et notamment la phosphatidylsérine, de s'extérioriser et de devenir disponibles pour la fixation des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants [20, 21].

B 3. L'agrégation plaquettaire:

L'ADP et les traces de thrombine initialement produites par les premières étapes de la coagulation sont les principaux agonistes de l'agrégation plaquettaire, qui est ensuite amplifiée par d'autres substances telles que la TXA₂, l'adrénaline ou la sérotonine.

L'agrégation est permise par le fibrinogène qui crée de véritables ponts adhésifs interplaquettaires par le biais de sa fixation à son récepteur

membranaire spécifique, la GPIIb/IIIa. Il s'agit d'un phénomène actif requérant aussi énergie et disponibilité du Calcium [19, 20].

Si les phénomènes d'adhésion, d'activation et d'agrégation plaquettaire sont individualisables in vitro, ils se déroulent simultanément in vivo avec un phénomène de recrutement amplifiant la masse cellulaire active conduisant au clou plaquettaire hémostatique (figure 6) [21, 22, 23].

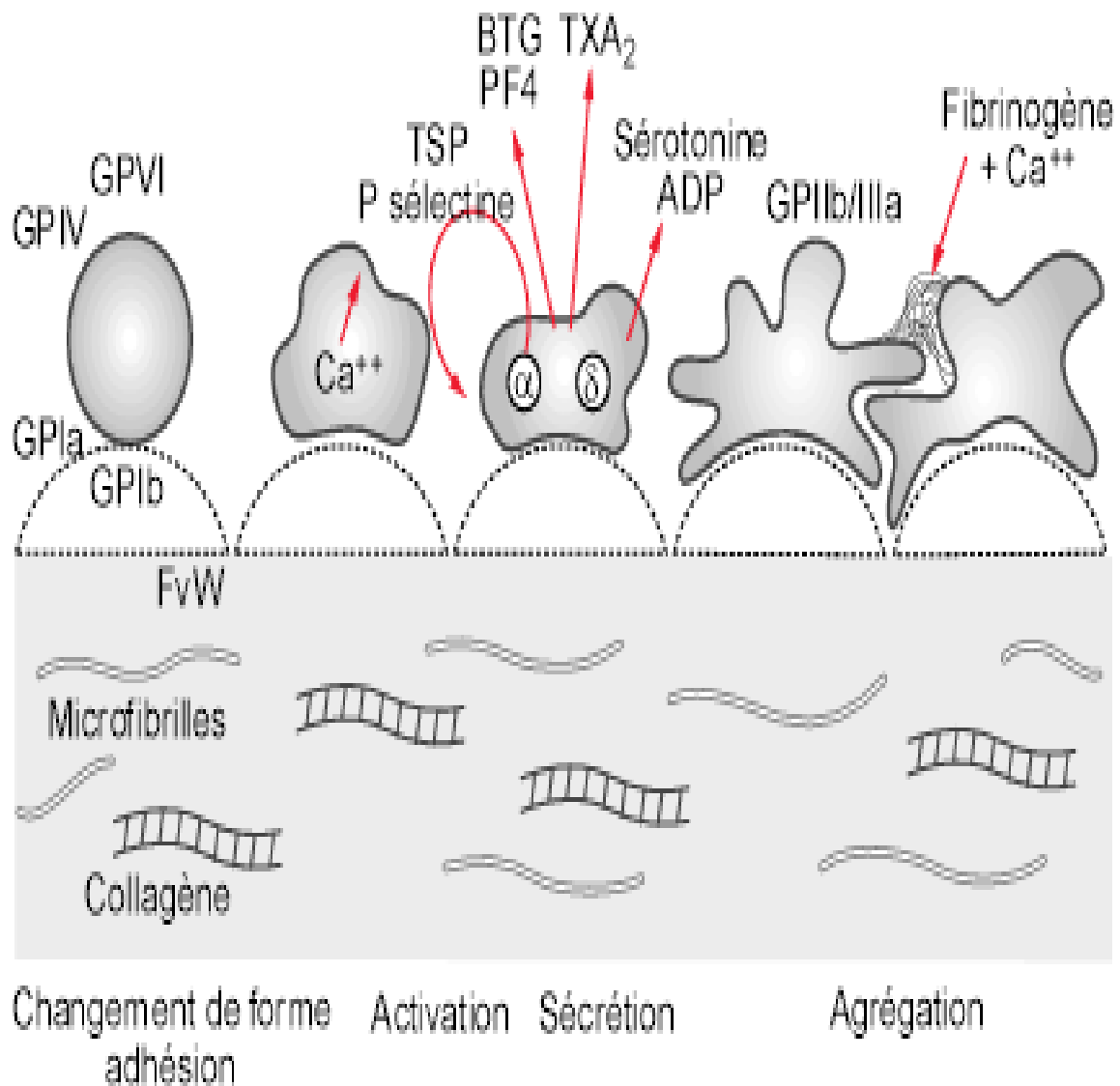


Figure 6: Schéma simplifié de l'hémostase primaire [1]

GP : glycoprotéine ; VWF : facteur von Willebrand ; TSP : thrombospondine ;
 BTG : bêta-thromboglobuline ; PF4 : facteur 4 plaquettaire ; TXA₂: thromboxane
 A₂; ADP : acide adénosine diphosphate.

III. L'EXPLORATION DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE :

A. LA NUMERATION PLAQUETTAIRE :

La numération plaquettaire est un examen systématique couramment réalisé. Les principes de comptage sont la détection par variation d'impédance (principe Coulter) ou la détection optique en flux continu (principe Technicon).

Devant l'apparition d'un syndrome hémorragique, la numération plaquettaire à la recherche d'une thrombopénie précède tout autre test. Rappelons que le taux normal de plaquettes se situe entre 150 et 400 $10^9/l$. Un taux supérieur à 30 $10^9/l$ n'entraîne pas de risque de saignement spontané sauf en cas de thrombopathies ou autres facteurs de risque hémorragique. La découverte d'une thrombopénie requiert un contrôle sur lame après coloration MGG à la recherche des agrégats plaquettaires et une nouvelle numération sur anticoagulant citraté, l'éthylène diamine tétraacétique (EDTA) habituellement utilisé pouvant générer une agglutination des plaquettes *in vitro*, minorant par là le décompte particulière de l'automate. En cas de thrombopénie avérée, la démarche diagnostique s'emploie à retrouver l'étiologie, qu'elle soit centrale par défaut de production médullaire ou bien périphérique par excès de destruction [2, 3].

B. LE TEMPS DE SAIGNEMENT (TS) :

Il s'agit de la pierre angulaire de l'exploration de l'hémostase primaire. Il est défini comme le temps nécessaire à l'arrêt spontané d'un saignement provoqué par une petite coupure superficielle. Il explore les différents éléments

concourant à l'hémostase primaire, les plaquettes, la paroi vasculaire et le VWF. La standardisation des techniques par des procédés à usage unique a amélioré la fiabilité de ce test.

Plusieurs techniques ont été utilisées : mais la technique dite d'Ivy-incision est considérée comme la technique de référence.

➤ **La technique de Duke :**

La technique consiste à pratiquer une incision franche, horizontale, de la face externe du lobe de l'oreille, à l'aide d'un vaccinostyle.

La goutte de sang est recueillie par imbibition sur un papier buvard sans essuyer la plaie, toutes les 30 secondes. La deuxième tache doit avoir un diamètre de 5 à 10 mm, attestant de la qualité de l'incision.

La valeur normale est de 2 à 4 min.

➤ **La technique d'Ivy-incision horizontale :**

Cette technique consiste à réaliser une incision cutanée superficielle au niveau de l'avant-bras sous une pression constante de 40 mm de mercure. Dans ces conditions, le temps de saignement (TS) se situe entre 4 et 8 minutes [2,3].

C'est la technique de référence, qui présente l'avantage d'être sensible et standardisée.

➤ **La technique d'Ivy-incision 3 points :**

Dans les mêmes conditions, il ne s'agit plus d'une incision mais de trois points de piqûre de 1 à 2 mm de profondeur au niveau de l'avant bras. On

recueil le sang toutes les 30 secondes sur un papier buvard. On effectue une moyenne du temps de saignements aux trois points.

Le temps normal est inférieur à 5 min.

C. LE TEMPS D'OCCLUSION (TO):

Platelet Function Assay-100TM (PFA-100TM) est un automate qui permet d'évaluer la capacité fonctionnelle globale des plaquettes, en sang total citrate, sans aucune préparation préalable de l'échantillon sanguin. Le PFA-100TM simule *in vitro* les conditions rencontrées lors d'une brèche de la paroi artériolaire et réalise donc une hémostase artificielle. Le PFA-100TM est composé de deux parties : une partie mécanique qui consiste en un système d'aspiration, et une partie biologique composée d'une cartouche-test unitaire, où se déroule la réaction. La cartouche-test est composée d'un réservoir dans lequel sont déposés 800 µl de sang total citrate (prélevé depuis moins de 3 heures), d'un microcapillaire et d'une membrane de nitrocellulose percée d'un micro-orifice central. Cette membrane est recouverte de collagène équin associé à un autre agent proagrégant, soit de l'adrénaline (collagène-épinéphrine), soit de l'ADP (collagène-ADP). Le principe consiste à simuler les conditions hémorhéologiques, rencontrées dans la microcirculation après une brèche vasculaire. Dans le cadre de l'exploration de troubles hémorragiques évoquant un trouble de l'hémostase primaire, il est capable de détecter de manière sensible les anomalies les plus fréquentes : la prise d'aspirine ou un déficit en VWF [2, 3, 25].

Les valeurs normales indiquées par le fabricant sont comprises entre 95 et 170 sec pour le TO/Collagène-épinéphrine et 70 et 120 sec pour le TO/Collagène-ADP [25].

D. LA RECHERCHE D'UNE FRAGILITE CAPILLAIRE :

Le nombre de pétéchies formées au pli du coude est apprécié après avoir appliqué un brassard à tension sous une pression de 10 cm de Hg pendant 5 min (brassard approprié, adulte, enfant ou nourrisson).

Normalement, le nombre de pétéchies est inférieur à 5 [3].

E. LE DOSAGE DU VWF :

Le diagnostic d'une maladie de Willebrand nécessite d'avoir recours à trois dosages conjoints : La mesure de l'activité plasmatique cofacteur de la ristocétine (vWFR-Co) a l'aide d'un agregomètre, ou par agglutination macroscopique.

Le dosage du vWF Ag par immunoélectrophorèse ou le plus souvent par méthode immunoenzymatique ou Elisa.

Le dosage du facteur VIII selon une technique chronométrique classique. Ce test est réservé à des laboratoires spécialisés.

F. L'EXPLORATIONS DES FONCTIONS PLAQUETTAIRES :

➤ Les tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* :

Sont réalisés après un bilan préalable : numération plaquettaire normale, TS allongé, TCA normal, fibrinogène normal.

Ils s'effectuent sur plasma riche en plaquettes (PRP) obtenu chez un patient à jeun, sur sang citraté. On utilise divers inducteurs : ADP, collagène, acide arachidonique, ristocétine, thrombine, adrénaline.

Un faisceau lumineux traverse la suspension plaquettaire à laquelle est ajouté un agent agrégant : on mesure l'agrégation des plaquettes entre elles par turbidimétrie. On peut apprécier la vitesse d'agrégation et aussi l'intensité maximale.

L'agrégométrie a pour objectif l'étude des fonctions plaquettaires, le diagnostic des thrombopathies, juger de l'efficacité de traitements antiagrégants, le diagnostic des thrombopénies induites par l'héparine.

- **Tests d'adhésion plaquettaire.**
- **Métabolisme de l'acide arachidonique.**
- **Microscopie électronique des plaquettes.**
- **Dosage des divers constituants plaquettaires.**
- **Etude des glycoprotéines membranaires.**

Ces tests ne sont pas utilisés en pratique courante et sont réservés aux laboratoires spécialisés.

PARTIE 2 :

LES

ANTIAGREGANTS

PLAQUETTAIRES

Les maladies cardiovasculaires, au premier rang desquelles les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux, constituent la première cause de mortalité et de morbidité dans le monde [26]. L'athérosclérose est la cause commune de ces maladies. Elle apparaît ainsi comme la première cause des décès dans les pays occidentalisés et apparaît en nette progression dans les pays en voie de développement. L'athérosclérose est une pathologie artérielle correspondant à une inflammation chronique liée à l'interaction entre les lipoprotéines modifiées, les cellules inflammatoires (macrophages et lymphocytes T) et les éléments cellulaires de la paroi artérielle. Cette inflammation chronique conduit à un processus réactionnel cicatriciel de la paroi artérielle impliquant les cellules musculaires lisses et la production de matrice extracellulaire ; aboutissant à la formation des lésions complexes. Malheureusement, certaines de ces lésions inflammatoires vont se compliquer par une rupture ou une érosion de la plaque athéromateuse. Une thrombose artérielle est alors déclenchée [27].

Les antiagrégants plaquettaires ou inhibiteurs de fonctionnement plaquettaires sont essentiellement utilisés pour prévenir ou limiter la thrombose artérielle [28, 29]. Ils comportent les sous classes suivantes [30, 31]:

I- Les inhibiteurs de la cyclooxygénase (Cox-1)

II- Les inhibiteurs des récepteurs de l'ADP

III- Les inhibiteurs des phosphodiésterases et de la recapture de l'adénosine

IV- Les inhibiteurs de l'interaction du fibrinogène et de la glycoprotéine

Iib-IIIa

V- L'analogue stable de la prostacycline

VI- Les inhibiteurs du thromboxane A₂ et de son récepteur

I. LES INHIBITEURS DE Cox-1 : ASPIRINE & FLURBIPROFENE

L'aspirine dont le centenaire a été fêté le 10 août 1997 reste à l'aube du troisième millénaire au premier plan de l'actualité. En dépit de l'arrivée de nouveaux agents antiagrégants plaquettaires (AAP), l'aspirine est encore aujourd'hui la molécule la plus prescrite au cours des pathologies vasculaires liées à l'athérosclérose [32, 33, 34].

A. L'HISTORIQUE :

Les bénéfices de l'aspirine étaient reconnus depuis l'antiquité avec les travaux d'Hippocrate, le père de la médecine moderne, qui utilisait les vertus antalgiques de l'extrait de saule blanc (*Salix alba*) [35].

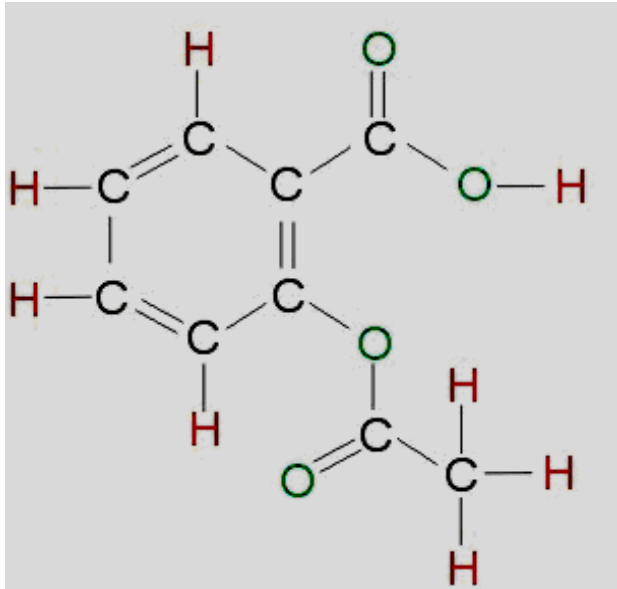
Ce n'est qu'au XIXe siècle que le français Leroux en isolait le principe actif: la salicine. Quelques années plus tard un napolitain, Piria, prépare l'acide salicylique. Le père de l'aspirine est le jeune Felix Hoffmann qui, astucieux chimiste chez Bayer, voulut améliorer la tolérance gastrique de l'acide salicylique. En 1897, en acétylant le groupe hydroxyle de l'acide salicylique, il inventa l'aspirine ou acide acétylsalicylique. Ce fut le départ d'une grande histoire pour l'aspirine et de la richesse pour Bayer.

En 1956, le groupe de Jean Bernard démontrait l'effet antihémostatique et aggravant de l'aspirine chez les patients atteints de maladies hémorragiques constitutionnelles ou traités aux antivitamines K (AVK) [36, 37]. L'action anticoagulante fut suggérée par Gibson dès 1948, qui constata l'efficacité de l'aspirine chez des patients souffrant d'angor et de maladies thromboemboliques [38]. Mais ce n'est qu'en 1968, que l'action antiplaquettaire de l'aspirine est découverte par O'Brien [39]. En 1971, John Vane révèle le mécanisme d'action

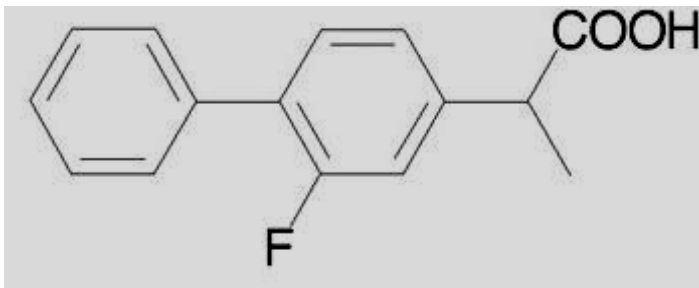
de l'aspirine. [40]. En 1991, deux isoformes de cyclooxygénase ont été découvertes: la Cox-1 constitutive et ubiquitaire et la Cox-2 inductible dans les cellules nucléées [41]. Seule la Cox-1 existe dans les plaquettes bien que cela ait été dernièrement remis en question [42] avec la présence de Cox-2 dans les jeunes plaquettes issues des progéniteurs mégacaryocytaires. À ce titre, les plaquettes constituent la cible cellulaire privilégiée de l'aspirine et des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [43]. Dernièrement, un troisième isoforme, la Cox-3, inhibé surtout par le paracétamol [44, 45, 46, 47].

B. LES STRUCTURES ET MECANISME D'ACTION DE L'ASPIRINE & FLURBIPROFENE:

L'Aspirine et le flurbiprofène (figure 7) (diclofénac, ibuprofène et autres AINS ont aussi un effet antiplaquettaire mais il n'ont pas le même impact sur la plaquette ; le flurbiprofène présente un effet supérieur par rapport au autres) inhibent à plus de 90 % la capacité plaquettaire de synthèse de TXA₂ par acétylation de la cyclooxygénase (figure 8,9).



Acide acétylsalicylique
(Aspirine)



Acide [2-(p-phenyl-3-fluoro)
benzo]propanoïque
(Flurbiprofène)

Figure 7: Structures chimiques de l'aspirine et du flurbiprofène [48]

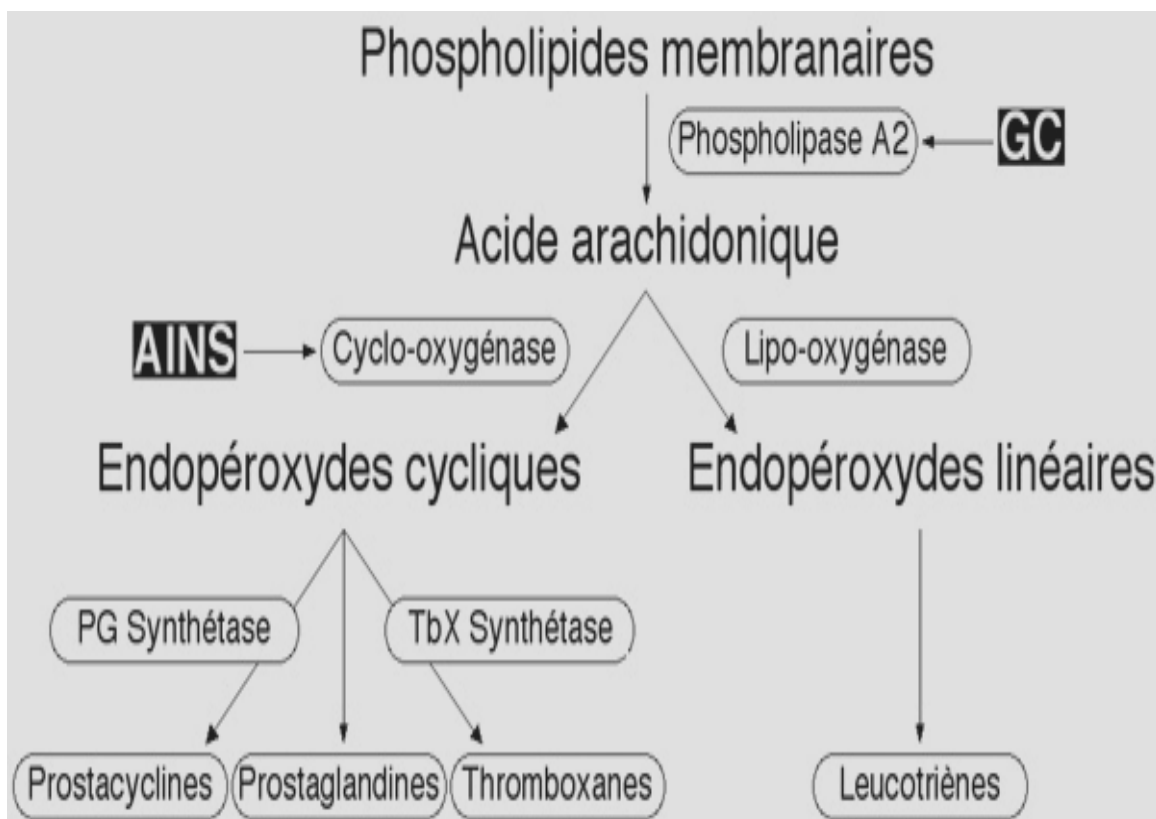


Figure 8 : Cascade arachidonique et sites d'action des médicaments anti-inflammatoires

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; **GC** : Glucocorticoïdes [48].

L'acétylation des résidus sérine induite par l'aspirine au niveau du site actif inhibe irréversiblement la cyclooxygénase. En revanche, les autres AINS bloquent l'entrée du site actif et ne permettent pas l'accès du substrat (acide arachidonique). Cet effet est transitoire, limité à la durée de vie de l'AINS.

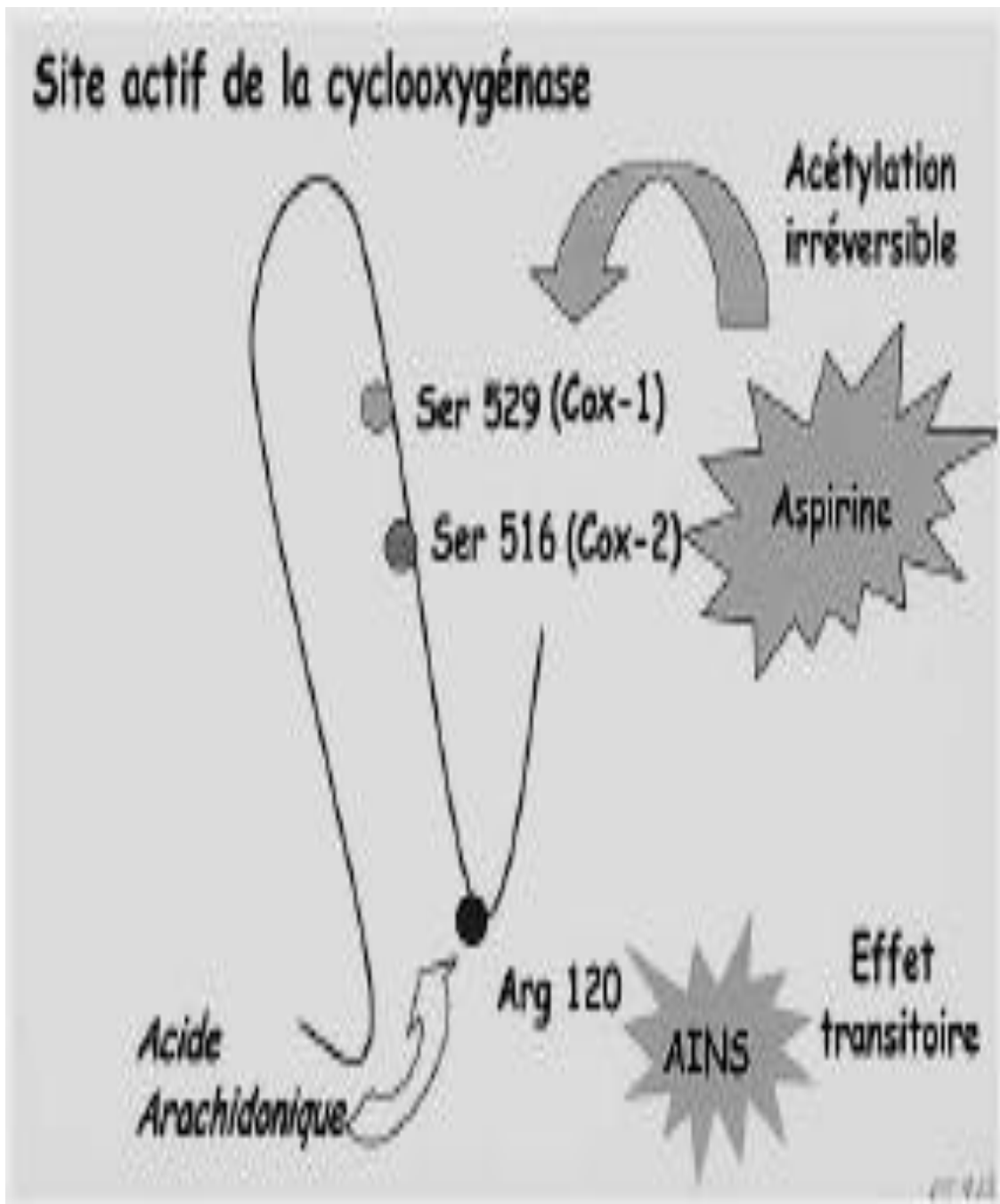


Figure 9: Mode d'action de l'aspirine et des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (flurbiprofène) sur les cyclooxygénases [49]

C. LA PHARMACOCINETIQUE DE L'ASPIRINE & FLURBIPROFENE:

C 1. L'aspirine :

La pharmacocinétique de l'aspirine est résumée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Pharmacocinétique de l'aspirine [50]

Absorption	Après prise orale, résorption totale et rapide (1h), le Pic plasmatique atteint environ 20 à 30 min.
Répartition	Dans tout l'organisme Passe la barrière foetoplacentaire, passe dans le lait. Fixation aux protéines plasmatiques:50 à 90%.
Demi-vie	20 min environ.
Métabolisme	Hépatique en donnant des métabolites inactifs.
Elimination	Par voie rénale et par voie biliaire.

C 2. Le flurbiprofène:

La pharmacocinétique du flurbiprofène est résumée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Pharmacocinétique de flurbiprofène [50]

Absorption	Résorbé par le tractus gastro-intestinal.
Répartition	Fortement lié au protéines plasmatiques (99%).
Demi vie	4 heures.
Elimination	voie rénale.

D. LES INDICATIONS ET POSOLOGIE DE L'ASPIRINE & FLURBIPROFENE:

D 1.L'aspirine :

a) En prévention primaire de la thrombose artérielle :

La prévention primaire concerne les patients dont le risque coronaire est estimé à moins de 10 % à 10 ans selon l'échelle de Framingham [51, 52, 53].

L'aspirine a été évaluée chez environ 58.000 personnes à risque cardiovasculaire variable (US Physicians' Health Study, Hot Study, Primary Prevention Project, British Doctors Trial, Thrombosis Prevention Trial, Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial). Les doses utiles dans cette indication sont de 75 à 100 mg/j. D'autres auteurs préconisent une dose de 75mg à 162mg/j [51, 52, 53, 54, 55].

L'utilisation de l'aspirine en prévention primaire reste toujours discutée [31]. Les mesures ayant montré une efficacité préventive dans le domaine cardiovasculaire sont les modifications du style de vie, l'arrêt du tabagisme, le traitement du diabète et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire.

b) En prévention secondaire :

La prévention secondaire s'adresse aux patients atteints d'une pathologie cardiovasculaire athéromateuse ainsi qu'aux diabétiques [51, 53].

b-1) Les accidents coronariens :

➤ Syndromes coronaires aigus avec ou sans sus-décalage persistant du segment ST y compris l'infarctus de myocarde :

L'étude ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) a démontré un effet synergique de l'aspirine en association avec la thrombolyse lorsqu'elle est administrée à la phase aigue de l'infarctus du myocarde (IDM) avec sus-décalage du ST. Dans les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du ST, l'aspirine réduit l'incidence des décès et des infarctus à 50 % [56]. Une dose de charge allant de 250 à 500 mg par voie intraveineuse permet d'obtenir une efficacité immédiate suivie d'une dose d'entretien de 75 mg/j qui semble être le meilleur compromis, en particulier en cas d'association avec le clopidogrel (bithérapie antiagrégante) [56, 57, 58]. Le clopidogrel administré à la dose de charge de 300 mg et une dose d'entretien de 75mg/j. L'efficacité de ce traitement est observée dès la 48^e heure et se maintient à long terme (un an) [59, 60, 61, 62].

➤ La phase chronique de la maladie coronaire :

La dose quotidienne recommandée est de 75 mg [52, 53].

➤ La Chirurgie de revascularisation :

En cas d'angioplastie coronaire, il est recommandé un prétraitement à l'aspirine à la dose de 75mg à 325mg suivie d'une dose quotidienne allant de 75mg à 150mg/j [60, 61, 63, 64]. La durée optimale du traitement est de 4 à 6 semaines après insertion d'une endoprothèse coronaire conventionnelle, 6 à 12

mois après insertion d'une endoprothèse coronaire pharmacoactive [51, 52, 53]. Une bithérapie associant l'aspirine et le clopidogrel à une efficacité meilleur que l'aspirine seule.

En cas de pontages coronaires, la dose quotidienne recommandée est de 75 mg, commencé 6 heures avant le geste [52, 53].

En cas de prothèse valvulaire, l'aspirine est recommandée à une dose quotidienne de 80 à 100 mg/j plus du traitement antivitamine K (AVK) [51, 52, 53].

En cas endartériectomie de la carotide, l'aspirine est recommandée à la dose de 75mg à 325 mg quotidiens (début en préopératoire) [51, 53].

En cas de Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire, l'aspirine est administré à la dose de 325 mg/j selon les recommandations américaines ou 75-100 mg/j selon les recommandations européennes [51, 52, 53].

b-2) Les accidents vasculaires cérébraux :

➤ L'ischémie cérébrale en phase aiguë :

L'aspirine est administré dans les 48 heures (si héparine ou AVK non utilisés), à la dose de 160 à 325 mg [51, 52, 53].

➤ La prévention secondaire cérébrovasculaire en l'absence de cardiopathie emboligène :

L'aspirine est administré soit seul à la dose de 50 à 325 mg/j, soit en association au dipyridamole à la dose de : Aspirine 25 mg + dipyridamole libération contrôlée 200 mg deux fois par jour [51, 65, 66, 67]. L'association entraîne une légère diminution supplémentaire de la morbidité cardiovasculaire, mais entraîne assez bien d'effets indésirables [68, 69].

b-3) L'artériopathie des membres inférieurs en phase chronique :

La posologie préconisée dans cette indication se situe entre 160 et 325 mg/j en une prise quotidienne. Cependant, l'aspirine n'a pas l'AMM dans cette indication [70].

D 2. LE Flurbiprofène :

L'indication de flurbiprofène était limitée à la prévention secondaire des accidents ischémiques de myocarde (AIM) ou des thromboses après revascularisation myocardique (angioplastie coronaire, pontage aorto-coronaire) lorsque le traitement par aspirine est temporairement contre indiqué [66, 71, 72, 73].

E. LES ASSOCIATIONS DIVERSES DE L'ASPIRINE [51]:

E 1. L'association de l'aspirine et des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP):

La prescription systématique d'IPP lors de la prise d'aspirine à des doses se situant entre 75 et 150 mg/j n'est pas recommandée. Aucune étude n'a démontré l'utilité d'une telle stratégie dans la prévention de l'ulcère gastro-duodéal.

Par contre, chez d'anciens ulcéreux, même sans *Helicobacter pylori*, le risque de récurrence ulcéreuse est moindre en prenant un IPP aux doses traditionnelles de 20 à 30 mg/j [74]. La stratégie préventive anti-ulcéreuse doit être personnalisée en tenant compte de tous les facteurs de risque (âge, co-prescription d'un AINS, antécédents de maladie ulcéreuse).

E 2. L'association de l'aspirine et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :

L'association de l'aspirine et d'IEC ne pose pas de problème si les doses d'aspirine sont inférieures ou égales à 160 mg/j. En effet, il est possible que des doses supérieures ou égales à 325 mg/j puissent influencer défavorablement la survie chez des patients souffrant d'une décompensation cardiaque [75].

E 3. L'association de l'aspirine et des anticoagulants (héparine, AVK) :

L'association de l'aspirine et des anticoagulants est indiquée dans certains cas comme :

- une fibrillation auriculaire emboligène ;
- une maladie veineuse thromboembolique chez un coronarien (pour mémoire, l'aspirine n'a pas de place dans la prévention de la maladie veineuse thromboembolique) ;
- une pathologie insuffisamment contrôlée par l'aspirine (syndrome des antiphospholipides) ;
- une prothèse valvulaire mécanique à haut risque thromboembolique.

Cette association n'est pas sans risque. En effet les risques hémorragiques ne sont pas négligeables et pour prévenir ces risques, il faut éviter de dépasser 100 mg d'aspirine par jour, contrôler strictement l'INR (à maintenir ≤ 3) et éviter l'utilisation d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en cas d'insuffisance rénale (clearance ≤ 30 ml/min) ; la dose thérapeutique doit en tous cas être réduite à 0,5mg/kg ;

E 4. L'association de l'aspirine et des statines :

Les statines ont un double effet préventif, anti-cholestérol LDL et anti-inflammatoire, avec stabilisation de la plaque d'athérome. Leur associations à l'aspirine a montré un bénéfice important dans la prévention des complications coronaires et cérébrales ischémiques. Néanmoins cette association demeure sous prescrite [51].

F. LES EFFETS INDESIRABLES ET LES PRECAUTIONS D'EMPLOI DE L'ASPIRINE :

F 1. Les effets indésirables digestifs :

Les traitements par aspirine font courir un risque digestif qui est dose dépendant, principalement celui d'ulcères gastroduodénaux. Le risque d'hémorragie digestive existe mais surtout en association aux autres antithrombotiques [76, 77, 78, 79].

L'utilisation de faibles doses d'aspirine permet de réduire le risque hémorragique de l'association. [80, 81]

F 2. Le risque hémorragique autre que digestif :

Ce risque d'hémorragie est soit spontané, soit lié à une effraction vasculaire.

Les hémorragies spontanées sont rares, même en cas d'utilisation d'associations, mais peuvent être graves; il a même été démontré qu'un traitement par aspirine augmentait le risque d'hémorragie intracrânienne (Odds Ratio de l'ordre de 1,4) [82].

F 3. L'intolérance à l'aspirine :

Environ 5 % des malades ont une contre-indication ou une intolérance à l'aspirine. On note les manifestations bronchiques à type d'asthme (10 % des asthmatiques seraient intolérants à l'aspirine), les manifestations cutanées à type d'urticaire et d'angioedème et parfois triade de Widal associant l'intolérance à l'aspirine, la polypose nasale et l'asthme [51, 52, 76].

G. LES CONTRE-INDICATIONS ET LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DE L'ASPRINE :

Les principales contre-indications et interactions médicamenteuses sont résumées dans les tableaux 4 et 5.

Tableau 4 : Contre-indications d'aspirine [76]

<p>Absolues :</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Allergie aux salicylés ou aux AINS. Survenue d'une crise d'asthme ou d'un collapsus après l'utilisation de l'aspirine.➤ Ulcère gastro-duodéal actif.➤ Troisième trimestre de grossesse. L'utilisation de l'aspirine entraîne un risque de toxicité fœtale et/ou néonatale grave.➤ Infarctus cérébral hémorragique.➤ Risque accru d'hémorragie, diathèse hémorragique.
<p>Relatives :</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Traitement par les anticoagulants oraux et héparine et les autres AINS.➤ Premier et deuxième trimestre de grossesse. La consommation de l'aspirine augmente le risque de fausse couche chez 80% des femmes enceintes.➤ Femmes allaitantes.➤ Insuffisances rénale et hépatique sévères.

Tableau 5 : Interactions médicamenteuses d'aspirine [76]

➤ Risque accru d'hémorragie chez les patients sous anticoagulants coumariniques et autres antithrombotiques.
➤ Diminution possible de l'effet cardioprotecteur de l'aspirine lorsqu'il est associé à certains AINS (ibuprofène).
➤ Renforcement des effets indésirables gastro-intestinaux et néphrologiques dus aux AINS.
➤ Renforcement de l'effet de l'insuline et des médicaments hypoglycémiants (risque d'hypoglycémie).
➤ Renforcement des effets indésirables du méthotrexate (risque accru de troubles hématologiques sévères).
➤ Renforcement de l'effet ulcérogène de l'aspirine en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'AINS.
➤ L'alcool.
➤ Dégradation de la fonction rénale et antagonisme de l'effet antihypertenseur lorsqu'il est associé à des IECA.

H. LA RESISTANCE A L'ASPIRINE :

Le concept de résistance à l'aspirine a été évoqué par Quick en 1960 [83]. Il s'agit d'une réalité clinique due à des mécanismes physiopathologiques multiples et il peut s'agir soit de :

H 1. La non compliance ou le défaut d'observance

La non compliance ou le défaut d'observance doivent être évoqués car il s'agit de circonstances particulièrement fréquentes. Cotter et al. Ont montré que le défaut de compliance était la cause la plus fréquente de mauvaise réponse au traitement responsable d'évolution péjorative de l'affection [84,85].

H 2. Le profil plaquettaire hyper-réactif

La résistance à l'aspirine définie par le défaut d'obtention du profil agrégométrique classique est statistiquement corrélée à la résistance clinique. L'agrégométrie permettait d'identifier des patients résistants, triplant leur risque de récurrence. Ce concept « d'activité agrégométrique importante ou exacerbée résiduelle » mérite donc d'être vérifié de manière prospective et élargie. Cette réactivité plaquettaire accrue peut être due à plusieurs facteurs : polymorphismes des sites membranaires d'amarrage du fibrinogène, taux élevés du VWF, réponse exagérée au collagène, dyslipidémie [86, 87, 88, 89].

H 3. La synthèse persistante de thromboxane A₂

Le mécanisme phare de la résistance à l'aspirine semble être le défaut d'inhibition de la synthèse du TXA₂. Deux mécanismes différents ont déjà été avancés :

- l'expression accrue transitoire de la Cox-2 : cette isoforme néo-synthétisée est mal inhibée par l'aspirine au sein des jeunes plaquettes issues de la mégacaryopoïèse [90] ;
- la coopération métabolique intercellulaire : une source extra-plaquettaire de TXA₂ existe via les monocytes/macrophages avec l'induction de la Cox-2 dans les contextes inflammatoires [91].

Eikelboom et al [92] ont révélé la pertinence clinique du dosage du TXB₂ urinaire, témoignant de la synthèse résiduelle de TXA₂ chez les patients dits résistants, et qui est corrélé à la récurrence thrombotique chez des patients à haut risque vasculaire [92]. L'existence de la Cox-2 insensible à l'aspirine et la

néosynthèse de TXA₂ au sein des plaquettes jeunes restent encore très controversées [93].

H 4. Le défaut de biodisponibilité de l'aspirine :

Le défaut de biodisponibilité de l'aspirine peut être lié à sa forme galénique, à l'utilisation de faible dose chez les patients avec un surpoids, à la prise concomitante d'AINS et à son inactivation par les estérases au niveau des muqueuses gastro-intestinales avant d'atteindre la circulation [94,95].

H 5. Les polymorphismes génétiques et variants de la Cox :

Le polymorphisme de la GPIIb/IIIa plaquettaire a été associé à un risque accru de thrombose coronaire pour un nombre réduit d'auteurs [96,97]. En fait, cela reste controversé. Les plaquettes P1^{A2} sont plus sensibles à l'aspirine au plan agrégométrique. Les plaquettes homozygotes P1^{A1}/P1^{A1} sont moins sensibles [98].

Dernièrement, il a été rapporté un polymorphisme de la Cox-1 plaquettaire responsable d'une sensibilité accrue à l'action de l'aspirine et un autre associé à une résistance biologique [99].

Il semble donc que la signalisation transmembranaire plaquettaire soit modulée en fonction du polymorphisme génétique des récepteurs et de la susceptibilité enzymatique à l'aspirine [100].

D'autres mécanismes sont avancés tels que la variation d'expression de la Cox-2 ou de la TXA₂ synthétase.

Le tableau suivant résume les mécanismes potentiellement responsables d'une résistance à l'aspirine et l'hétérogénéité de cette résistance.

Tableau 6 : Mécanismes potentiellement responsables d'une résistance à l'aspirine [83]

Biodisponibilité a l'aspirine
➤ Défaut de compliance, posologie insuffisante.
➤ Accumulation de salicylate gênant l'accès au site actif de la Cox.
➤ Interférence liée à la prise concomitante des IPP.
Fonctions plaquettaires
➤ Turn-over accéléré : Arrivée accrue dans le compartiment vasculaire de jeunes plaquettes.
➤ Expression accrue de Cox-2 (forme inductible).
➤ Réactivité plaquettaire accrue à l'ADP et/ ou au collagène.
Polymorphisme génétique
➤ Polymorphisme du collagène, de la Cox.
➤ Polymorphisme de la TXA ₂ synthétase ou des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'AA.
➤ Polymorphismes PI ^{A1} /PI ^{A2} des récepteurs de fibrinogène (GPIIb/IIIa).
➤ Polymorphisme val34leu du FXIII (inhibition variable à faible dose de l'activation du Facteur XIII).
Interactions plaquettaires avec les autres partenaires du pool vasculaire
➤ Blocage insuffisant de l'activation plaquettaire par les hématies.
➤ Coopération métabolique plaquettes/ pool vasculaire dans le métabolisme de l'AA.
➤ Génération du TXA ₂ par les monocytes/macrophages activés.
➤ Rapport cox1/cox2 aboutissant à l'action de la PGI ₂ pour la régulation du TxA ₂ plaquettaire.
➤ Rapport cox1/cox2 aboutissant à l'action de la PGI ₂ sur la libération de tPA vasculaire.
Autres facteurs
➤ Taux augmentées de noradrénaline (exercice physique, situations de stress).
➤ Tabac, Stress oxydatif et synthèse de 8iso PGF ₂ issu de la peroxydation non enzymatique de l'AA.
➤ Interaction de l'aspirine avec l'action vasodilatatrice et antiplaquettaire du NO.

Les progrès des connaissances sur le mode d'action de l'aspirine et des dosages biochimiques ont permis d'identifier diverses résistances biologiques alors que la résistance clinique est largement connue. On y voit la combinaison de causes génétiques et acquises. Toutefois la définition de la résistance à l'aspirine n'est pas simple car elle est fondée sur différents tests biologiques particulièrement hétérogènes. En cas d'échec thérapeutique, le recours à des études complémentaires au sein de laboratoires spécialisés reste souhaitable .Il reste a déterminer quel type de tests, à les standardiser et à valider leur pertinence clinique. Ces tests permettront-ils d'apporter des éléments de réponse utiles à l'optimisation du traitement tels que l'adaptation des doses, la substitution ou l'association de l'aspirine à d'autres agents antiplaquettaires ? Aujourd'hui cette question reste encore ouverte [83].

I. LA SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR L'ASPIRINE :

Dans le cadre de la surveillance d'un traitement antiagrégant plaquettaire, le clinicien et le biologiste souhaitent savoir d'une part si la compliance au traitement est bonne, d'autre part si l'effet biologique attendu du traitement (efficacité in vivo) est bien retrouvé ex vivo. Il s'agit donc d'utiliser le test traduisant le mieux cette efficacité.

Différentes méthodes ont été proposées pour évaluer l'impact biologique de l'aspirine.

I 1. Le temps de saignement :

Il s'agit d'un test peu reproductible et invasif, évaluant l'hémostase primaire et pas spécifiquement les conséquences biologiques de la prise d'aspirine [101]. Malgré des efforts de standardisation, ce test reste particulièrement opérateur dépendant et source d'artefacts. Sa sensibilité est très moyenne pour détecter les défauts fonctionnels plaquettaires et surtout la thrombopathie acquise liée à l'aspirine (30 à 70 %).

I 2. Le temps d'occlusion (TO) :

Ce test est beaucoup plus sensible (sensibilité de l'ordre de 97%) que le TS pour détecter la prise d'aspirine avec un allongement manifesté en particulier si l'on utilise la cartouche collagène-adrénaline [102,103]. L'absence d'allongement du temps d'occlusion des patients sous aspirine témoignant d'une résistance biologique *in vitro* est en fait corrélée à l'élévation des taux du VWF [104]. La prévalence de résistance à l'aspirine détectée par le PFA-100 varie de 10 à 50% [89].

I 3. L'agrégométrie :

L'abolition de la réponse plaquettaire à l'acide arachidonique permet de s'assurer de la « compliance du patient » et de la prise effective du médicament. C'est le meilleur test de compliance au traitement. L'incidence de la résistance biologique est comprise entre 6 et 60 % avec les techniques agrégométriques [112].

Différentes méthodes sont proposées (Figure 10). L'étude de la variation de transmission lumineuse d'une suspension plaquettaire citratée en réponse à l'arachidonate est la plus classique. Elle est réservée à des laboratoires spécialisés [3,83].

L'agrégométrie par impédance sur sang total permet de déterminer la capacité plaquettaire à agréger sur des électrodes immergées dans le milieu réactionnel après activation par l'arachidonate.

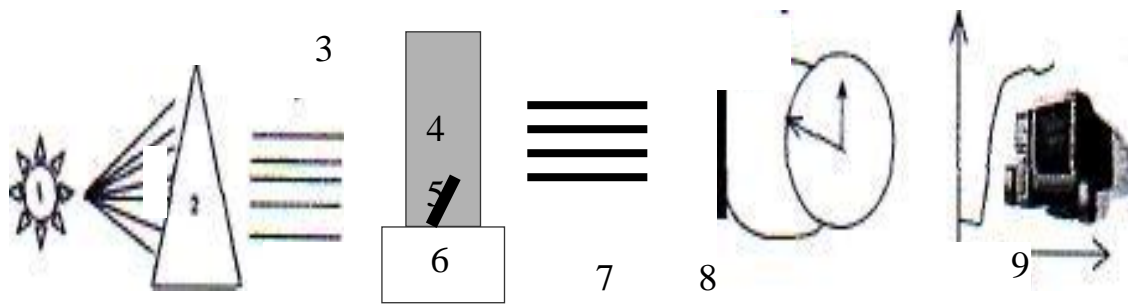


Figure 10 : Principe de l'étude de l'agrégation plaquettaire par technique photométrique ou agrégométrie [103].

- | | |
|--|----------------------------------|
| 1. Source lumineuse polychromatique | 5. Barreau métallique |
| 2. Filtre monochromatique | 6. Moteur rotatif 1100 tours/min |
| 3. Faisceau monochromatique | 7. Lumière transmise |
| 4. Cuve contenant du PRP | 8. Diode photoélectrique |
| 9. Enregistreur et tracé de la courbe d'agrégation | |

I 4. L'ultegra rapid platelet function assay ou VerifyNow™:

L'ultegra rapid platelet function assay est un appareil permettant de mesurer l'agglutination de billes recouvertes de fibrinogène par les plaquettes activées par divers agonistes. Cet automate ne requiert pas de préparation préalable de l'échantillon sanguin [3,105]. Le tube de prélèvement est directement engagé dans le système pour que le sang total citraté soit aspiré et distribué dans des petites chambres d'agrégation. Des cartouches spécifiques (VerifyNow™ Aspirin) sont proposées pour évaluer la réponse des plaquettes à l'acide arachidonique et à l'analogue de la thrombine, le thrombin receptor agonist peptide (TRAP). Une mesure de l'inhibition plaquettaire de la voie du thromboxane est ainsi déterminée par rapport à la réactivité globale des plaquettes à la thrombine. La Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis recommande son usage pour surveiller le retentissement plaquettaire du traitement par l'aspirine chez les patients sans que cet usage soit validé par la Société Internationale d'Hémostase et Thrombose (ISTH) [106]. Quelques études prometteuses relatent son intérêt dans la détection d'un risque accru de récurrence thrombotique [89].

I 5. La thromboélastographie :

L'intérêt clinique de cette méthode est croissant, il existe des cupules spécifiques pour évaluer en sang total l'impact du traitement par aspirine sur la génération du caillot et ses propriétés physiques viscoélastiques [107]. Sa pertinence clinique et son apport pour la surveillance thérapeutique antiplaquettaire restent à démontrer à plus grande échelle.

I 6. La cytométrie en flux :

Cette technique coûteuse et sophistiquée utilise de très faibles quantités de sang (10 à 100 µL) et des outils de plus en plus fins (expression de P-sélectine, formation de complexes leucoplaquettaires, modification conformationnelle des sites de fixation du fibrinogène...) afin d'identifier le phénotype de diverses sous-populations plaquettaires au sein d'un même patient. Toutefois, son utilité en pratique clinique n'est pas encore validée [108].

I 7. Le taux de TXB₂ sérique ou urinaire :

Ce dosage pourrait constituer le meilleur reflet de l'efficacité biologique de la prise d'aspirine ou un «index d'aspirinisation ». La mesure de métabolites enzymatiques urinaires semble plus fiable. Là encore, aucune validation n'est disponible à grande échelle et aucune recommandation par les experts ne vient conforter cette démarche [83].

L'incidence de résistance est de à 1 à 2 % dans les études fondées sur le dosage des taux de TxB₂

I 8. L'étude génétique des polymorphismes plaquettaires :

Son intérêt en pratique clinique reste à démontrer [109,110]. De nombreux polymorphismes des gènes des Cox et des récepteurs membranaires plaquettaires ont été identifiés et impliqués dans la diminution de l'efficacité antithrombotique de l'aspirine [138]. À titre d'exemple plus de 20 variants du gène de la Cox-1 ont été publiés. Il est donc difficile de conclure de manière certaine sur la nature génétique de cette résistance à l'aspirine.

En résumé la résistance vraie à l'aspirine est rare, mais la variabilité interindividuelle de réponse plaquettaire est particulièrement importante. Le temps de saignement est le test couramment utilisé. Les autres tests sont réservés à des laboratoires spécialisées et dont la plus part ne sont pas encore validés [113, 114,115].

L'aspirine est la molécule par excellence dans la prévention et traitement des thromboses artérielles liées à l'athérosclérose. Toutefois, la plaquette possède d'autres voies d'activation qui sont peu sensibles à l'aspirine comme celles de l'adénosine diphosphate (ADP), du collagène et de la thrombine. Ce qui a permis le développement et l'apparition de nouvelles molécules.

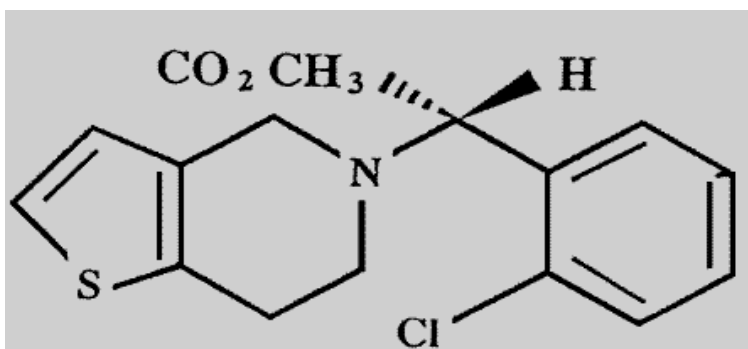
II. LES INHIBITEURS DES RECEPTEURS DE L'ADP (P_2Y_{12}) : THIENOPYRIDINES

La ticlopidine était la première thiénoxyridine à arriver sur le marché, mais le risque de neutropénie et de purpura thrombocytopénique thrombotique a limité son utilisation. Le clopidogrel, avec des effets secondaires inférieurs, à maintenant en grande partie supplantée la ticlopidine [116].

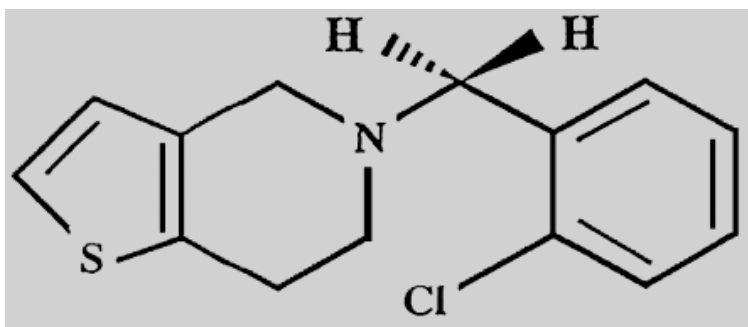
A. LES STRUCTURES ET MECANISME D'ACTION DES THIENOPYRIDINES:

Le clopidogrel (figure 12) agit au niveau d'un récepteur (P_2Y_{12}) plaquettaire de l'ADP. Un métabolite actif est formé au niveau du foie et agit de manière irréversible. Le profil observé après administration du clopidogrel est identique à celui observé sous ticlopidine (figure 12), à savoir l'altération prédominante de l'agrégation induite par l'ADP (figure 13). L'inhibition plaquettaire maximale est obtenue après 4 à 7 jours lors de l'instauration d'un traitement habituel de 75 mg/j ; un effet inhibiteur est déjà détectable 2 heures après une dose de charge de 300 à 400 mg. Comme pour l'aspirine, la fonction plaquettaire se normalise environ 7 jours après la dernière prise de clopidogrel.

L'association de l'aspirine et les anti-ADP est logique puisque deux systèmes d'amplification de l'activation plaquettaire sont atteints [117, 118, 119, 120, 121, 122].



Methyl (+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetate sulphate
(Clopidogrel)



(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridine sulfate
(Ticlopidine)

Figure 11 : Structure chimique des Thiénopyridines [48]

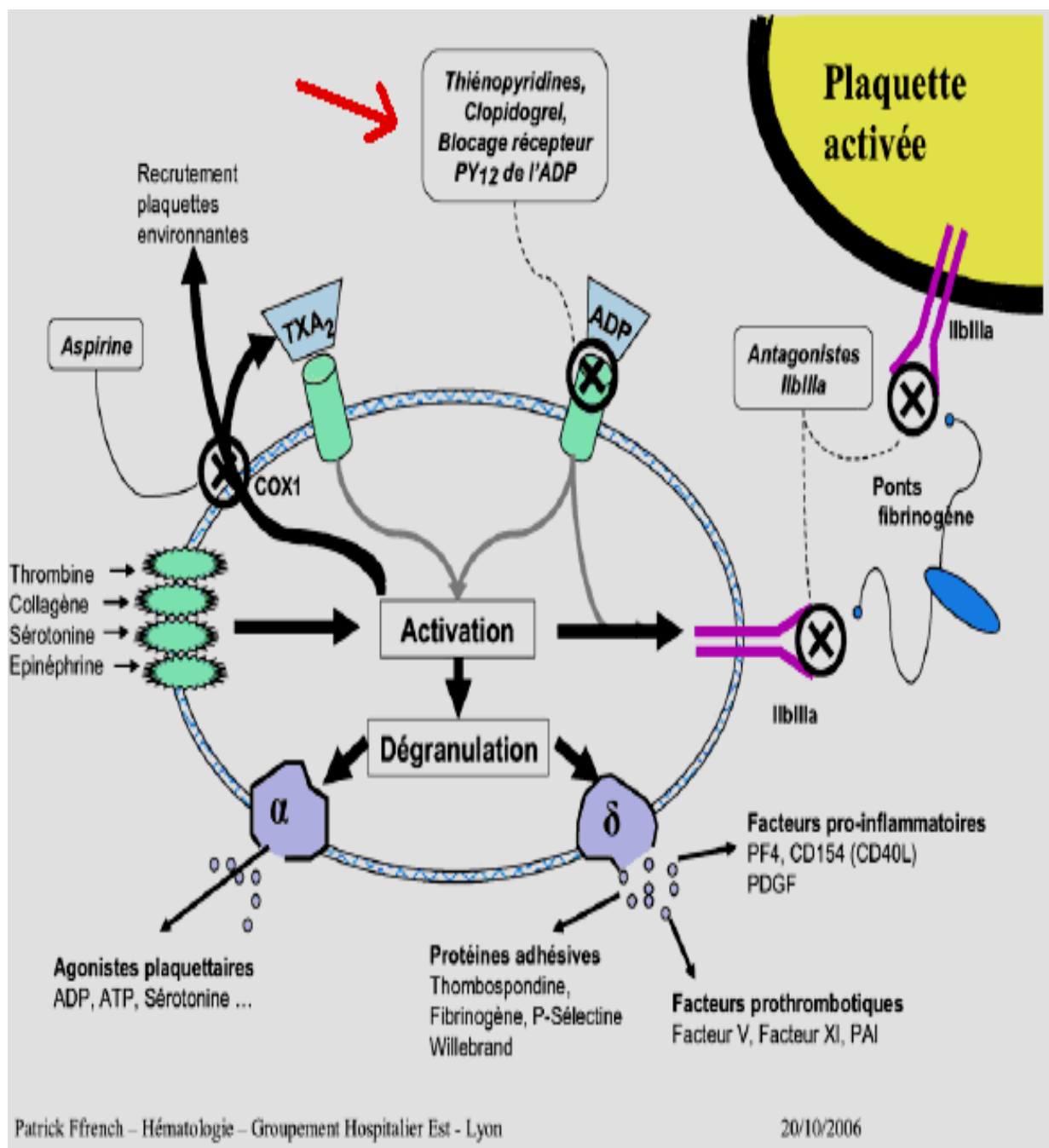


Figure 12 : Mécanismes d'action des médicaments antiplaquettaires (cas des thiénopyridines) [123]

B. LA PHARMACOCINETIQUE DES THIENOPYRIDINES:

La pharmacocinétique des thiénopyridines est résumée dans les tableaux 7 et 8.

Tableau 7 : Pharmacocinétique du clopidogrel [50, 31, 124]

Absorption	Résorbé par le tractus gastro-intestinal, présent dans le sang sous forme de son métabolite actif. Le pic plasmatique apparaît une heure après la prise orale.
Demi-vie	8 heures.
Métabolisme	Transformé au niveau hépatique en métabolite actif puis en métabolites inactif.
Elimination	Urinaire (50%) et fécale (50%).

Tableau 8 : Pharmacocinétique du ticlopidine [50]

Absorption	Résorbé par le tractus gastro-intestinal, présent dans le sang sous forme de son métabolite actif. Le pic plasmatique apparaît deux heures après la prise orale.
Demi-vie	30 heures.
Métabolisme	Hépatique.
Elimination	Urinaire (66%) et fécales (33%).

**C. LES INDICATIONS ET POSOLOGIE DES
THIENOPYRIDINES [51, 52, 53] :**

C 1. Les accidents coronariens :

a) Les syndromes coronariens aigus (y compris IDM) :

En cas d'intolérance à l'aspirine, le traitement proposé une dose de charge de clopidogrel (300 mg/j) suivie d'une posologie préventive (75 mg/j).

La durée de traitement est variable de 1 mois à un an selon le type d'infarctus [125]. Souvent, en cas de syndrome coronaire aigu sans sus-décalage persistant du segment ST, une bithérapie antiplaquettaire associant l'aspirine et clopidogrel est utilisée.

b) L'angor stable :

Le clopidogrel à la dose de 75mg/j reste une alternative lors d'une contre indication absolue à l'aspirine [126].

c) La chirurgie de revascularisation :

En cas d'angioplastie coronaire, pontage aortocoronaire veineux saphène, le clopidogrel est proposé à la dose de charge de 300 mg, suivi d'une prise quotidienne de 75 mg si l'aspirine est contre indiquée.

L'association du clopidogrel et l'aspirine permet le développement de l'angioplastie coronaire en diminuant le risque de thrombose de stent.

C 2. Les accidents vasculaires cérébraux : AVC ou AIT ischémique

Le clopidogrel 75 mg/j est intéressante, en cas d'allergie, d'échec ou d'intolérance à l'aspirine. Son effet est semblable à celui de l'aspirine. L'association clopidogrel-aspirine n'a démontré aucun bénéfice préventif, au contraire, elle augmente le risque de saignement majeur. [127,128]

C 3. L'artériopathie des membres inférieurs en phase chronique :

Le clopidogrel à 75 mg/j est significativement plus efficace que l'aspirine à la dose de 325 mg.

Actuellement, en cas d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, quel que soit le stade, l'Haute Autorité de Santé (HAS) recommande d'associer au long cours les trois types de traitement suivants : un AAP, une statine et un IEC [129]. La prise en charge non médicamenteuse est elle aussi essentielle : exercice physique adapté, éducation thérapeutique structurée, prise en charge de la surcharge pondérale, arrêt du tabac.

La ticlopidine à les mêmes indications que le clopidogrel. Il est utilisé à la dose de 500mg/j. Actuellement le clopidogrel a pris sa place à cause de ces effets hématologiques.

D. EFFETS INDESIRABLES ET INTERACTIONS
MEDICAMENEUSES DES THIENOPYRIDINES :

D 1. Le clopidogrel :

Les principaux effets indésirables et interactions sont résumés dans les tableaux 9 et 10.

Tableau 9 : Effets indésirables du clopidogrel [50, 76, 130, 131, 132]

Très souvent (> 10%)

- Plaintes gastro-intestinales (douleur abdominale, dyspepsie, diarrhée et nausées, constipation, vomissements, flatulences et gastrite).
- Eruption cutanée et prurit
- Troubles au niveau du système nerveux central et périphérique (céphalées, vertiges et paresthésies).

Souvent (1-10%)

- Hémorragies gastrointestinales, intracrâniennes.
- Troubles hépatiques et vésiculaires.

Tableau 10 : Interactions médicamenteuses du clopidogrel [50, 76, 130]

➤ Pas d'interactions constatées avec les principales classes médicamenteuses.
➤ Risque accru d'hémorragie chez les patients sous anticoagulants coumariniques et autres médicaments antithrombotiques (aspirine : Augmentation du risque hémorragique chez des patients ayant eu un AVC).

D 2. La ticlopidine :

La ticlopidine cause les mêmes effets indésirables que ceux observé avec le clopidogrel. Ainsi que d'autres effets indésirables graves sont résumées dans le tableau 11. Les principales interactions médicamenteuses sont résumées dans le tableau 12.

Tableau 11 : Effets indésirables de la ticlopidine [50, 76, 130]

➤ Atteinte des lignées granuleuses (2,4 %) et mégacaryocytaires. Essentiellement au cours du 1 ^{er} trimestre de traitement, (neutropénies sévères, agranulocytoses 0,8%), parfois d'évolution mortelle (0.02%) [133, 134, 135, 136, 137,138]. La surveillance par des numérations formules sanguines au début du traitement puis toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois est recommandée.
➤ Augmentation de concentrations de certains paramètres biologiques : HDL, LDL, VLDL, et TG, bilirubine, PAL, ALAT, ASAT [31].

Tableau 12 : Interactions médicamenteuses de la ticlopidine [50, 76, 130]

➤ Risque accru d'hémorragie chez les patients sous anticoagulants coumariniques et autres médicaments antithrombotiques.
➤ Augmentation de théophyllinémie avec un risque de surdosage nécessitant une adaptation de la posologie de théophylline.
➤ Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne et phosphénytoïne avec un risque de surdosage.
➤ Diminution des concentrations sanguines de la Ciclosporine nécessitant une augmentation de la posologie et le contrôle des concentrations sanguines de la ciclosporine.

**E. LES CONTRE- INDICATIONS DES
THIENOPYRIDINES [50, 76, 130] :**

Les contre indications majeurs sont les troubles sévères de fonction rénale, les patients souffrant d'hémorragie digestive ou intracrânienne et en cas de grossesse et allaitement.

F. LA RESISTANCE AUX THIENOPYRIDINES :

La résistance aux thiénoxyridines n'a essentiellement été envisagée que pour le clopidogrel [139].

Parmi les facteurs d'explication à une résistance constitutive aux thiénoxyridines et au clopidogrel en particulier, on peut évoquer : les anomalies constitutionnelles dans son métabolisme puisque la molécule absorbée est une

prodrogue. Des polymorphismes fonctionnels pourraient affecter les cytochromes impliqués dans le métabolisme du clopidogrel. De plus, le clopidogrel interfère avec d'autres cytochromes P450 et pourrait générer d'autres types d'interactions médicamenteuses [140, 141, 142] ; Aussi des polymorphismes des récepteurs à l'ADP (P₂Y₁₂) pourraient s'accompagner d'une sensibilité modifiée à l'inhibition par les thiénoxyridines [143].

Pour les thiénoxyridines et en particulier pour le clopidogrel, d'une part, des problèmes de délais d'obtention de l'activité et de degré d'activité peuvent être envisagés en fonction des doses absorbées et des délais d'administration et, d'autre part, des arguments pourraient exister pour une variabilité de la sensibilité individuelle et des interférences pathologiques et médicamenteuses [144,145].

G. LA SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR LES THIENOPYRIDINES :

Le temps de saignement est le test le plus couramment utilisé. Il est plus allongé avec le clopidogrel qu'avec la ticlopidine et de même avec les thiénoxyridines qu'avec l'aspirine [3, 30].

Le temps d'occlusion est peu utile. En effet, il n'est pas parfaitement adapté à la surveillance de thiénoxyridines. [3, 30]

L'agrégométrie reste le test de référence par la mise en évidence de l'abolition de la réponse plaquettaire à l'ADP [3, 30].

Des études sont menées par l'utilisation de la cytométrie en flux pour déterminer le niveau d'inhibition entraîné après un traitement par le clopidogrel

par détermination du degré de phosphorylation de la protéine cytoplasmique VASP (vasodilator agonist stimulated phosphoprotein).

En résumé, les thiénoxyridines en particulier le clopidogrel reste une alternative intéressante en cas de contre indication à l'aspirine. Son association a l'aspirine à montrer un bénéfice clinique supérieur au cours des SCA. En revanche le risque hémorragique augmente. L'utilisation de faibles doses d'aspirine pharmacologiquement efficace diminue ce risque. La résistance au clopidogrel est lié au métabolisme de la molécule elle même et de polymorphisme génétique. Le temps de saignement permet de s'assurer de la compliance au traitement, les autres tests sont réservés à des laboratoires spécialisés.

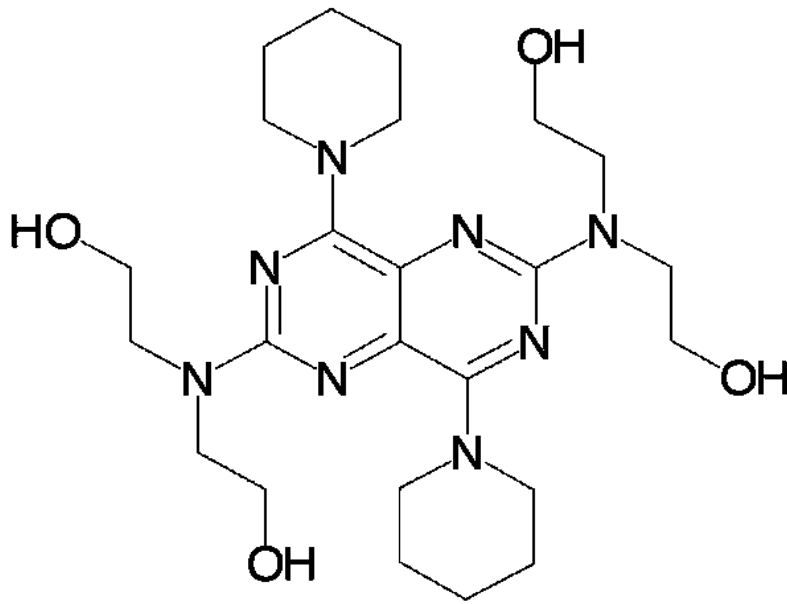
III. LES INHIBITEUR DE LA RECAPTURE DE L'ADENOSINE ET DES PHOSPHODIESTERASES : DIPYRIDAMOLE

A. LA STRUCTURE ET MECANISME D'ACTION DU DIPYRIDAMOLE :

Le dipyridamole (figure 13) est un antiplaquettaire de la famille des inhibiteurs de la phosphodiesterase, enzyme impliquée dans la dégradation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). L'augmentation de l'AMPc inhibe l'activation et l'agrégation plaquettaires. Il augmente aussi la concentration plasmatique de l'adénosine par inhibition sa recapture par les globules rouges, les plaquettes et les cellules endothéliales et par inhibition de l'adénosine désaminase (figure 14). L'adénosine est un activateur naturel, endogène, de l'adénylate cyclase, enzyme qui contrôle la production de l'AMPc.

Ce nucléotide cyclique est un messenger intracellulaire inhibiteur de l'activation plaquettaire [53, 116, 146,147].

L'activité antiplaquettaire du dipyridamole est cependant moindre que celle de l'aspirine et des antagonistes des récepteurs de l'ADP. De plus, son action sur la phosphodiesterase est complètement réversible et cesse environ 24 heures après son arrêt [148].



2,2',2'',2'''-[(4,8-Dipiperidinopyrimido[5,4-d]pyrimidine-2,6-diyl)dinitrilo]-tetraethanol.

Figure 13 : Structure chimique du Dipyridamole [31]

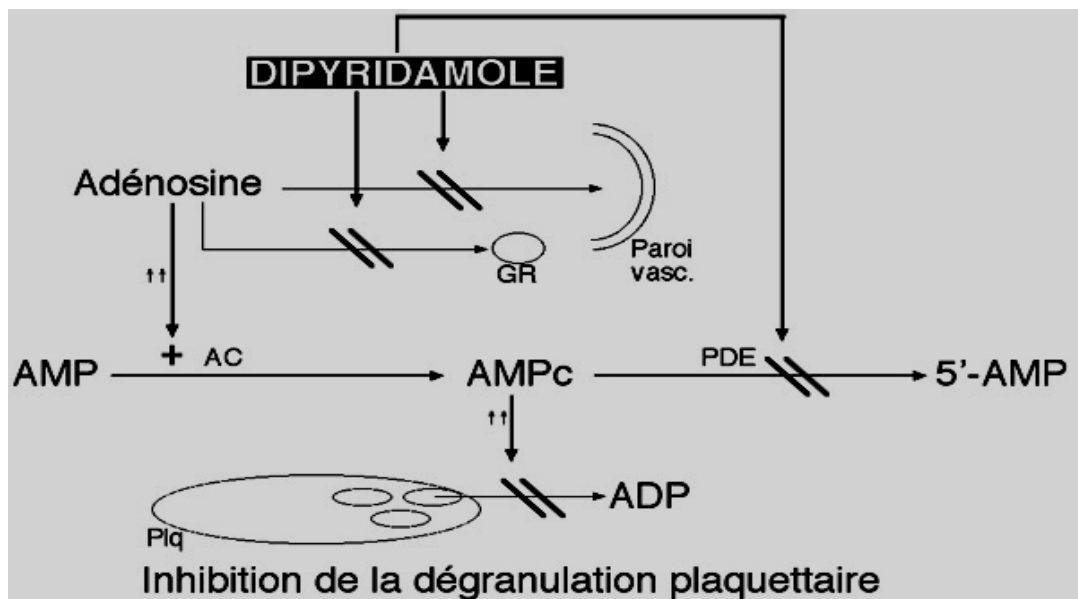


Figure 14: Mécanisme d'action du dipyridamole [48]

GR : Globule rouge ; **Plq :** Plaquette

B. LA PHARMACOCINETIQUE DU DIPYRIDAMOLE :

La pharmacocinétique du dipyridamole est résumée dans le tableau 13.

Tableau 13 : Pharmacocinétique du dipyridamole [50,53, 149, 150]

Absorption	Biodisponibilité par voie orale. Le pic plasmatique est de 2,5 h après la prise.
Répartition	Foie, vésicule biliaire. Liaison aux protéines plasmatiques: 99% Cycle entéro-hépatique.
Demi-vie	12 heures
Métabolisme	Hépatique: glucuroconjugaison.
Elimination	Biliaire.

C. LES INDICATIONS ET POSOLOGIE DU DIPYRIDAMOLE :

La première activité clinique attribuée au dipyridamole a été une action vasodilatatrice. Il a été utilisé comme vasodilatateur coronarien dans l'angine de poitrine. Cette activité a été attribuée à l'inhibition de la captation d'adénosine et de sa dégradation par le vaisseau. Ceci entraînerait une potentialisation et une prolongation de l'activité de l'adénosine endogène.

Actuellement, le Dipyridamole est disponible sous une forme galénique particulière, associé à l'aspirine dont l'indication est limitée à la prévention secondaire après un accident ischémique cérébral à la raison de : Aspirine à raison de 25 mg plus le dipyridamole à libération contrôlée à raison de 200 mg, deux fois par jour) [51, 52, 53].

Cette association réduit le risque d'accident vasculaire cérébral et le risque cardiovasculaire par rapport au placebo en prévention secondaire mais n'influence pas la mortalité cardio-vasculaire [151, 152, 153].

Il est aussi indiqué dans les prothèses valvulaires mécaniques, en association avec les anticoagulants oraux.

**D. LES EFFETS INDESIRABLES ET INTERACTIONS
MÉDICAMENTEUSES DU DIPYRIDAMOLE :**

Les principaux effets indésirables et interactions médicamenteuses sont résumés dans les tableaux 14 et 15.

Tableau 14 : Effets indésirables de dipyridamole [76, 130]

Souvent (1-10%) <ul style="list-style-type: none">➤ Céphalées, vertiges.➤ Plaintes gastro-intestinales : Diarrhée, nausées, vomissements.
Parfois (0,1-1%) <ul style="list-style-type: none">➤ Hypotension, 'flushing' (bouffées vasomotrices), tachycardie, aggravation des affections cardiaques.➤ Douleur musculaire.

Tableau 15 : Interactions médicamenteuse du dipyridamole [76, 130]

➤ Risque accru d'hémorragie chez les patients sous anticoagulants coumariniques et autres antithrombotiques (y compris l'aspirine).
➤ Renforcement des effets cardio-vasculaires de l'adénosine avec risque de bloc atrioventriculaire, de bradycardie et d'extrasystoles ventriculaires.
➤ Diminution de l'effet des inhibiteurs de cholinestérases (avec aggravation de la myasthénie).

E. LES CONTRE INDICATIONS DU DIPYRIDAMOLE :

Les contre-indications majeurs du dipyridamole sont de type cardiovasculaires : angor instable, de sténose aortique, infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque. Aussi l'hypotension et la myasthénie, ainsi que l'allergie connue au dipyridamole [76, 130].

**F. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR LE
DIPYRIDAMOLE:**

Le dipyridamole n'allonge pas le temps de saignement, et aucune surveillance biologique n'est nécessaire [30].

IV. LES INHIBITEURS DE L'INTERACTION DU FIBRINOGENE ET DE LA GLYCOPROTEINE IIb/IIIa :

A. LES STRUCTURES ET MECANISME D'ACTION DES ANTI-GPIIb/IIIa:

Les anti-GPIIb/IIIa inhibent l'interaction des résidus RGD en position γ 400-411 du fibrinogène avec leur récepteur plaquettaire, la glycoprotéine GPIIb/IIIa exprimée sur les plaquettes activées (figure 15). L'agrégation est inhibée quel que soit l'activateur. On distingue l'abciximab et les molécules de faible affinité ayant une vitesse de dissociation rapide (éptifibatide, tirofiban).

L'Abciximab, fragment Fab chimérique murin-humain d'un anticorps monoclonal murin qui se fixe sur GPIIIa (figure 16). Il bloque de façon non compétitive le récepteur de la GPIIb/IIIa, entraînant une modification de sa conformation.

L'Eptifibatide, heptapeptide cyclique dérivé d'une protéine du venim de (*barbouri Sistrurus miliarus*) (figure 16,17). Il bloque de façon compétitive et réversible la liaison du fibrinogène au récepteur plaquettaire la GPIIb/IIIa.

Le Tirofiban est un peptidomimétique de synthèse (figure 16,18) [24, 30, 31].

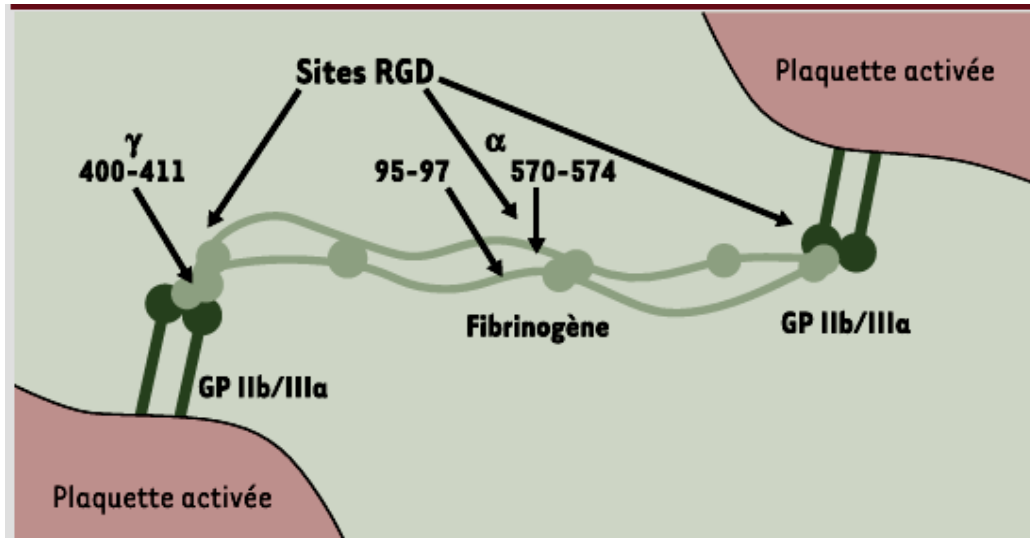


Figure 15: Interaction de la molécule de fibrinogène avec son récepteur plaquettaire activé, la glycoprotéine GP IIb/IIIa [24]

RGD : Arg-Gly-Asp

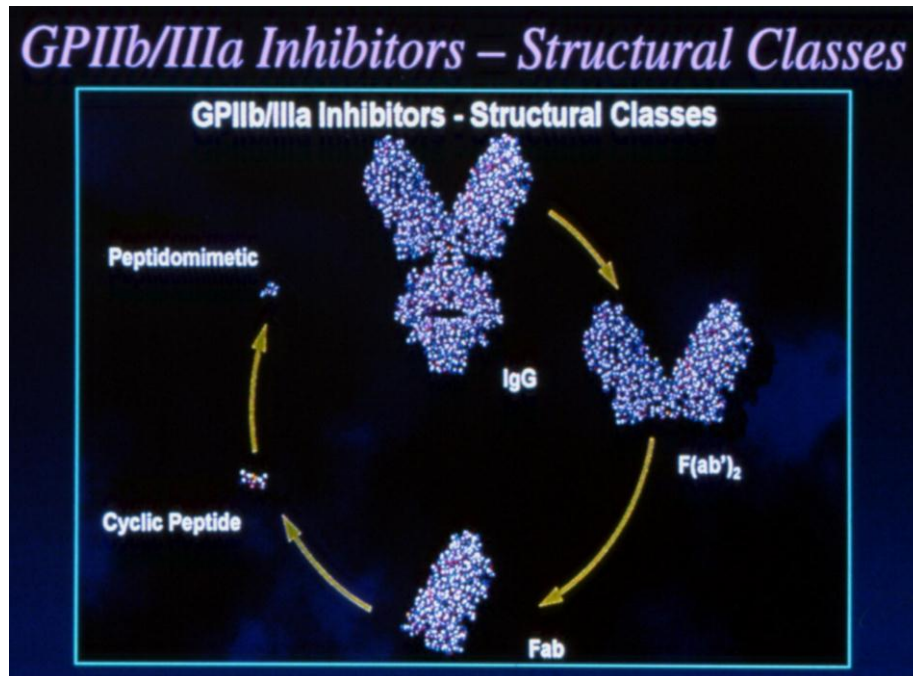
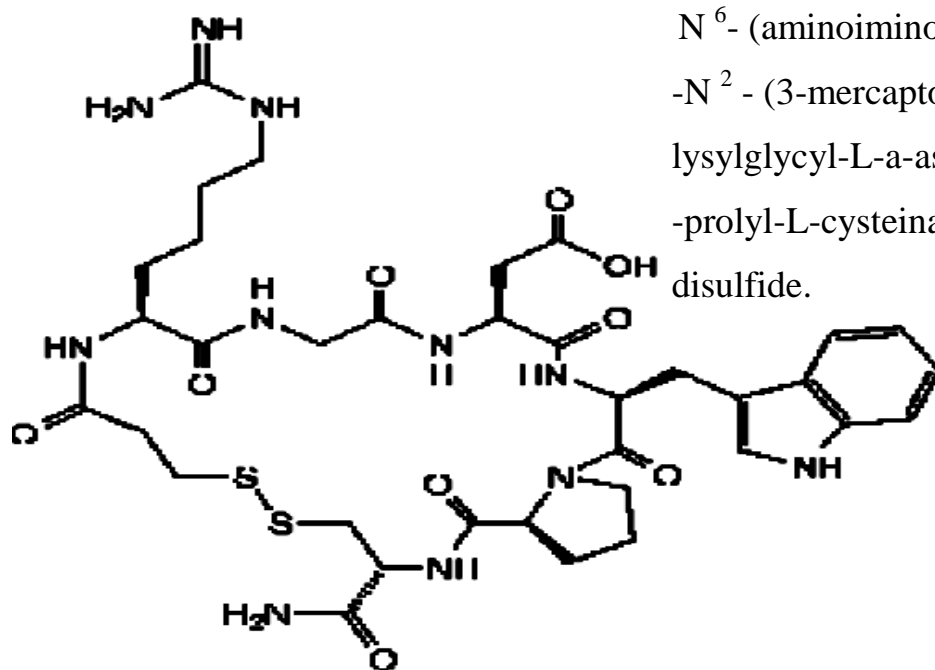
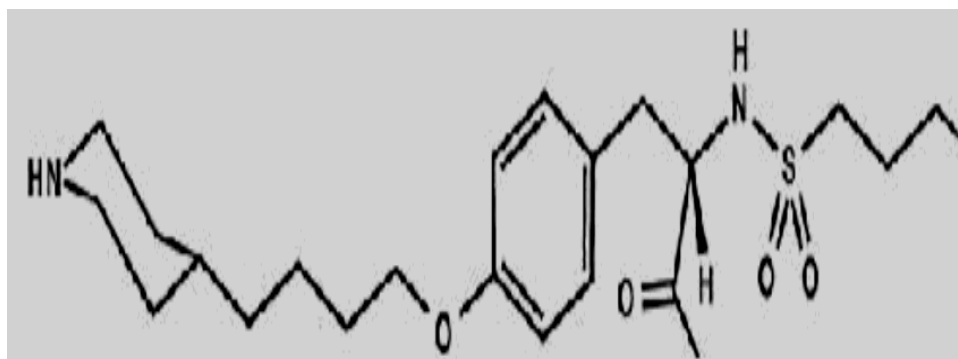


Figure 16: Structures des inhibiteurs de glycoprotéines IIb/IIIa [154]



N⁶- (aminoiminomethyl)
 -N² - (3-mercapto-1-oxopropyl-L-
 lysylglycyl-L- α -aspartyl- L-tryptophyl-L
 -prolyl-L-cysteinamide, cyclic (106)-
 disulfide.

Figure 17 : Structure chimique de l'Eptifibatide [31]



(2S)-2-
 (butylsulfonylamino)
 -3-[4-(4-piperidin-4-
 ylbutoxy)phenyl]
 propanoic acid.

Figure 18 : Structure chimique du Tirofiban [31]

B. LA PHARMACOCINETIQUE DES ANTI-GPIIb/IIIa :

Tableau 16 : Pharmacocinétique d'inhibiteurs de GPIIa/IIIb [50,154]

	Abciximab	Tirofiban	Eptifibatide
Voie d'administration	Intraveineuse, présente une cinétique linéaire.		
Demi vie	Fixation plaquettaire ⇒ 15 jours	2 heures	2,5 heures
Délai de récupération	24 à 48 heures	8 heures	4 heures
Elimination	Rénale	Rénale	Rénale

C. LES INDICATIONS DES ANTI-GPIIb/IIIa :

Les inhibiteurs de la GPIIb/IIIa n'apportent un bénéfice réel qu'aux patients à très haut risque (élévation de la troponine, patients diabétiques ou insuffisants rénaux, patients âgés, patients en attente de pontage) [155].

C 1. La prise en charge des syndromes coronaires aiguës sans élévation du segment ST :

L'éptifibatide ou tirofiban sont administrés en association à l'aspirine et l'héparine standard [156,157].

L'abciximab présente un effet bénéfique dans l'angor instable réfractaire au traitement médical conventionnel avec intervention coronaire percutanée programmée. Il est aussi administré en association à l'aspirine et l'héparine standard

C 2. Au cours de l'angioplastie des SCA :

Les inhibiteurs de la GPIIb/IIIa évitent les complications de l'angioplastie [158, 159, 160,161]. Il existe, de plus, un effet synergique de l'association endoprothèse/anti-GPIIb/IIIa. [162, 163]. Les inhibiteurs de GPIIb/IIIa sont administrés simultanément en association à l'aspirine ou clopidogrel et l'héparine standard.

C 3. La prise en charge des infarctus traités par thrombolyse

L'association d'un inhibiteur de la GPIIb/IIIa avec une demi-dose des agents thrombolytiques réduit de 50 % l'incidence des rechutes d'infarctus par rapport à la thrombolyse seule, mais cette association n'est pas recommandé en première intention en raison de risque hémorragique en particulier intracérébral [24].

D. LES EFFETS INDESIRABLES DES ANTI-GPIIB/IIIA :

Des thrombopénies, notamment majeures (moins de 50 Giga/l) peuvent survenir lors des traitements par inhibiteurs de la GPIIb/IIIa.

La thrombopénie apparaît parfois de manière moins précoce; elle commence à se corriger dans les 2 jours qui suivent l'arrêt de la perfusion et passe le cap de 100 Giga /l au 5^e jour au plus tard [164, 165, 166].

Pour l'abciximab, le risque de développer une thrombopénie est plus important en cas de réadministration [167, 168, 169]. De rares cas de thrombopénie ont été rapportés avec l'éptifibatide et le tirofiban.

Des Complications hémorragiques majeurs sont aussi notés. L'utilisation des héparines de bas poids moléculaire à la place de l'héparine standard dans les SCA réduit de moitié ce risque d'hémorragie [170].

Autres effets indésirables peuvent survenir : L'hématome au point d'injection, des réactions allergiques et des plaintes gastro-intestinales (Nausée, vomissement).

Chez la femme enceinte et allaitante, aucune étude n'est effectuée. Leur administration est réservée à une nécessité absolue.

**E. LA CONDUITE A TENIR EN CAS DE THROMBOPENIE
PRECOCE AUX ANTI-GPIIb/IIIa :**

En cas de la survenu d'une thrombopénie induite par les anti GPIIb/IIIa, il faut d'abord éliminer une thromboagglutination à l'EDTA, interrompre la perfusion de l'anti-IIb/IIIa, immédiatement après confirmation en urgence de l'authenticité de la thrombopénie; estimer le risque hémorragique sur la base à la fois de la numération plaquettaire et des signes cliniques de saignement, ensuite modifier les traitements antithrombotiques associés (de la simple suspension du traitement par héparine, à l'interruption de tous les traitements avec neutralisation de l'héparine par protamine) et enfin réserver la transfusion de aux rares cas avec très haut risque hémorragique [152, 154, 171].

F. LES CONTRE INDICATIONS DES ANTI-GPIIB/IIIA :

Les principaux contre indications des anti GPIIb/IIIa sont résumées dans le tableau 17.

Tableau 17 : Contre indications des inhibiteurs de GP IIb/IIIa : [24, 31, 50]

➤ Hypersensibilité à l'une des substances.
➤ Trombopénie.
➤ Hémorragie récente.
➤ Accident vasculaire cérébral récent.
➤ Traumatisme crânien, vascularite et tumeur intracrânienne.
➤ Trouble de l'hémostase.
➤ Hypertension artérielle sévère.
➤ Grossesse et allaitement.

G. LA RESISTANCE AUX ANTI-GPIIB/IIIA :

Pour les anti GPIIb/IIIA c'est le problème de la dose d'administration. Il a été à l'origine des échecs du développement des formes orales d'anti-GPIIb/IIIA [172, 173, 174]. Ces molécules diffèrent par leur structure et leur métabolisme et ont des actions différentes. Le problème de doses ne se pose donc pas de la même façon. Il existe une variabilité dans la réponse inhibitrice du tirofiban et de l'eptifibatide [175, 176, 177].

H. LA SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR LES ANTI-GPIIB/IIIA :

Différentes méthodes ont été proposées pour évaluer l'impact biologique des inhibiteurs de GPIIb/IIIA :

La numération plaquettaire : L'évaluation de la numération plaquettaire est indispensable dans le cadre d'un traitement par anti-GPIIb-IIIa, elle doit être effectuée avant le traitement, précocement, 2 à 4 heures après le début de la perfusion, puis quotidiennement pour les petites molécules [130,154].

Le temps de saignement : Il est allongé (TS : Supérieur à 20min) par rapport à l'aspirine et d'autant plus en association, lorsque la réponse plaquettaire est inhibée à plus de 80% en agrégométrie [3,30].

Le temps de céphaline activée (TCA) : Les anti-GPIIb-IIIa sont capables de diminuer la génération de thrombine, la formation de fibrine et de se comporter donc comme des anticoagulants. Il est proposé d'évaluer l'allongement éventuel du TCA après activation des plaquettes par du Platelet Activating Factor (PAF) ou du Kaolin [3].

Le temps d'occlusion sur PFA-100TM : L'allongement du temps d'occlusion (TO) est dépendant de la dose et de l'agent utilisé [3].

Les autres moyens de surveillance :

L'ultra rapid platelet function assay, l'agrégométrie, cytométrie en flux, sont des tests qui peuvent être utilisés aussi, mais sont réservés à des laboratoires spécialisés.

En résumé, les inhibiteurs de GPIIb/IIIa sont des puissants antiplaquettaires réservés à l'usage hospitalier pour une durée limitée. Administrés en association à l'aspirine et à l'héparine standard au cours des syndromes coronaires aigus, la résistance observée est surtout liée à la dose d'administration.

V. L'ANALOGUE STABLE DE LA PROSTACYCLINE : ILOPROST

A. LA STRUCTURE ET MECANISME D'ACTION DE L'ILOPROST :

L'iloprost est un analogue chimique stable de l'époprosténol (prostacycline PGI₂) (figure19). Il s'agit d'une prostaglandine synthétisée par l'endothélium vasculaire. Les propriétés pharmacodynamiques de ce composé sont une activité antiagrégante, endothéloprotectrice (vasodilatatrice) [31, 73].

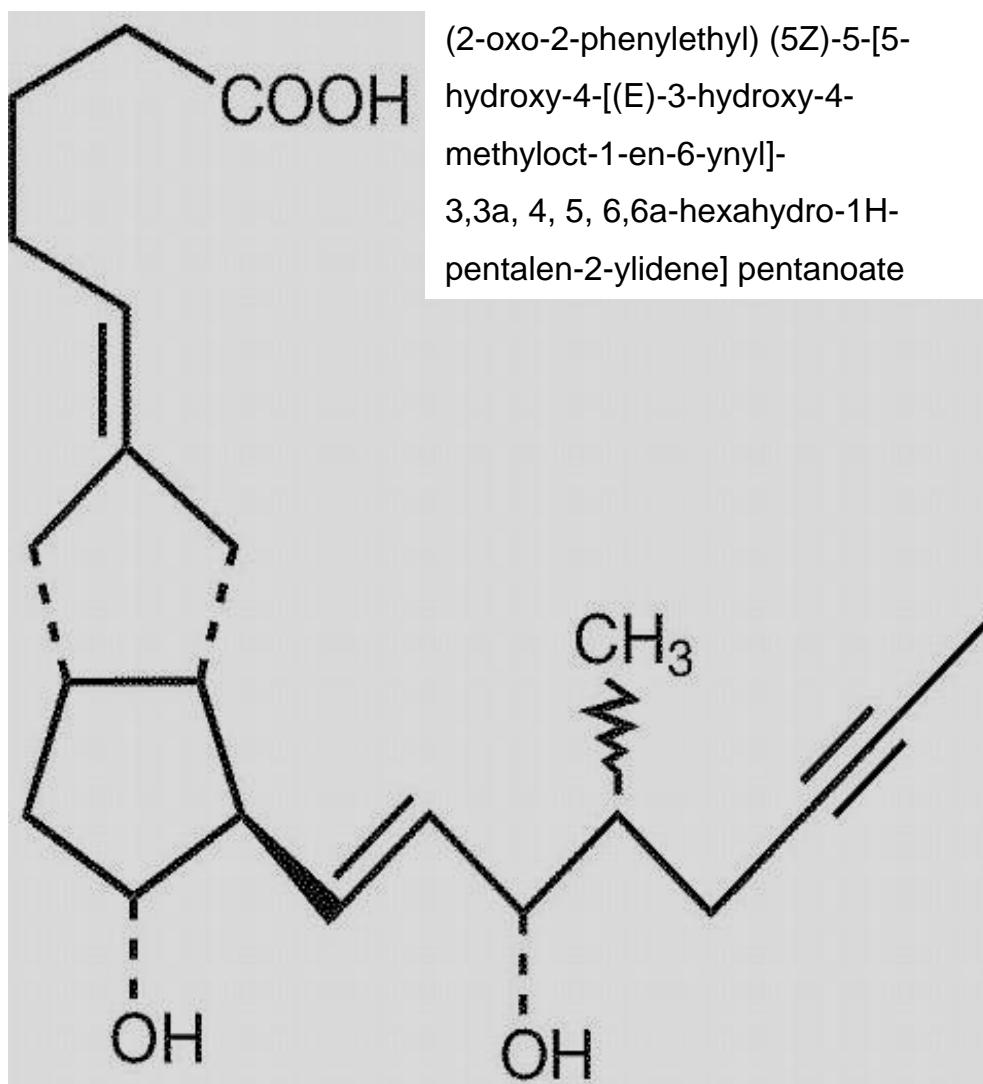


Figure 19 : Structure chimique de l'ilocprost [31]

B. LA PHARMACOCINETIQUE DE L'ILOPROST :

L'iloprost est métabolisé par oxydation de la chaîne latérale en tétranor-iloprost, sa demi vie d'élimination est de 30min. Il a deux voix d'élimination urinaire (80%) et hépatique (20%) [31, 178].

C. LES INDICATIONS ET POSOLOGIE DE L'ILOPROST :

L'iloprost est utilisé par voie IV dans l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué ou n'est pas indiquée après confrontation médico-radio-chirurgicale. L'iloprost doit être utilisé en milieu hospitalier en perfusion lente continue sous surveillance médicale rapprochée, à une posologie adaptée en fonction de la tolérance clinique et qui se situe entre 0,5 et 2 ng/kg/24 h pendant une durée de 6 heures. La durée du traitement est en général de 28 jours [31, 73].

L'iloprost est aussi indiqué dans les Phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution. La dose utilisée est de 1,5 et 2 ng/kg/min selon la tolérance du patient, pendant une durée de 6 heures par jour. La durée du traitement est de 5 jours consécutifs. La répétition des cures doit être à intervalles de 6 à 12 semaines (jamais en deçà de 4 semaines) [31, 73]. Ainsi que iloprost est utilisé en aérosol dans l'hypertension artérielle pulmonaire primitive [31, 73].

**D. LES EFFETS INDESIRABLES ET LES INTERACTIONS
MEDICAMENTEUSES DE L'ILOPROST :**

Les principaux effets indésirables sont résumés dans le tableau 18.

Tableau 18 : Effets indésirables de l'iloprost [31,73]

➤ Flushs faciaux et céphalées.
➤ Des variations tensionnelles ou des modifications de l'humeur réversibles avec la réduction des posologies.
➤ Des douleurs des membres inférieurs rappelant des douleurs de reperfusion.
➤ Des réactions allergiques.
➤ L'aggravation d'une insuffisance coronarienne ou cardiaque.

Iloprost augmente l'effet hypotenseur des bêta-bloquants, des antagonistes calciques et des vasodilatateurs. Il potentialise l'effet hypotenseur des IEC [31, 73].

E. LES CONTRE INDICATIONS DE L'ILOPROST [31,73]:

Tableau 19 : Contre indication d'iloprost

➤ Les affections pour lesquelles il existe un risque hémorragique du fait de l'effet antiagrégant plaquettaire.
➤ Des contre-indications cardiovasculaires: l'insuffisance coronarienne sévère ou l'angor instable, un IDM récent (dans les six mois qui précèdent), l'insuffisance cardiaque, les arythmies pathologiques.
➤ Grossesse et allaitement.

F. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR DE L'ILOPROST :

Le temps de saignement permet surtout de s'assurer de la compliance au traitement [31].

VI LES NOUVEAUX AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES « INHIBITEURS DU THROMBOXANE A₂ » :

A. L'OZAGREL :

Inhibiteur de la Thromboxane A₂-synthase

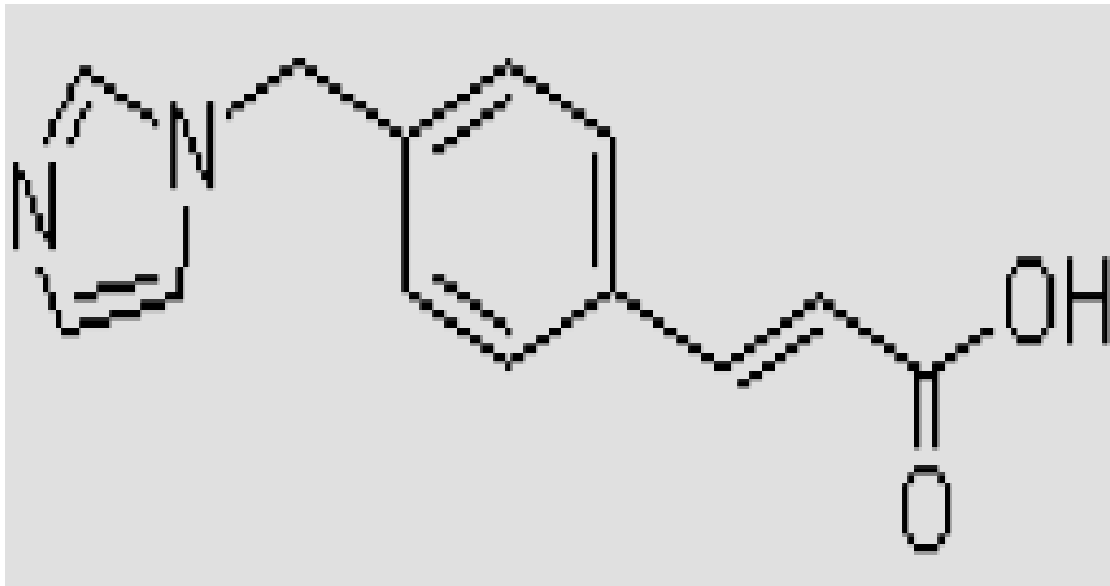


Figure 20: Structure chimique de l'ozagrel [31]

L'Ozagrel est en phase 3 des essais cliniques (S 18886 : antagoniste des récepteurs de thromboxanes). Les études effectuées ont démontrés son efficacité dans la prévention des maladies cardiovasculaires mais aussi dans l'asthme bronchique. La dose utilisée se situe entre 100 et 200mg/j. Chez certains patients il entraîne de plaintes gastro intestinales, mal de tête, une tachycardie, saignement et une allergie de peau. Son association à la ticlopidine et aux anticoagulants fibrinolytiques augmente le risque hémorragique. Il est contre indiqué chez l'enfant et en cas d'hypersensibilité [178].

B. LE PICOTAMIDE :

Inhibiteur de thromboxane A₂-synthase et antagoniste du récepteur au thromboxane.

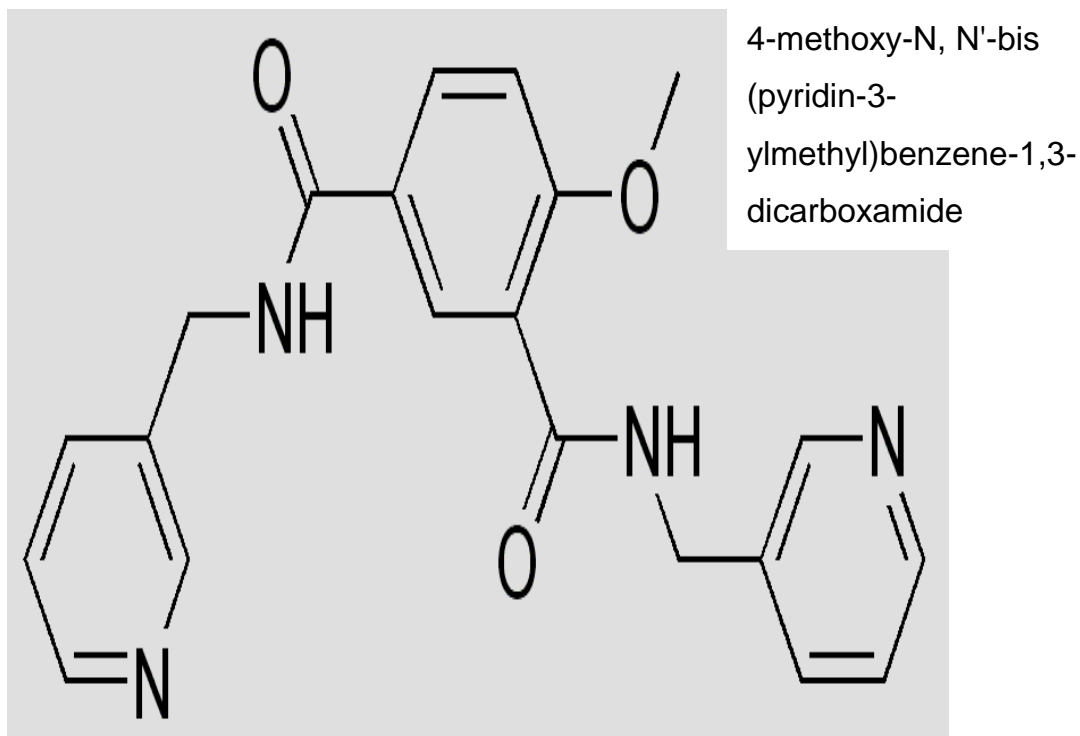


Figure 21 : Structure chimique du Picotamide [31]

Le picotamide est aussi à la phase 3 des essais cliniques (S 18886 : antagoniste des récepteurs de thromboxanes). Les études effectuées ont montrées qu'il diminue la mortalité davantage que l'aspirine chez les diabétiques de type 2 atteints d'artériopathie périphérique. Toutefois il ne diminue pas les événements cardiovasculaires non fatals (IDM, AVC ischémique). Il a montré moins d'effets indésirables digestifs que l'aspirine [179].

En résumé, l'ozagrel et le picotamide, à la différence de l'aspirine sont des inhibiteurs sélectifs de thromboxanes. Ils sont mieux tolérables au niveau digestif.

Tableau 20 : Médicaments utilisés comme antiagrégants plaquettaires [73]

DCI	POSOLOGIE	NOM DE SPECIALITE	PRESENTATION	PRIX DHS
Acide acétylsalicylique	75 - 325 mg par jour per os	CATALGINE®	<i>Poudre orale à 0,25 g : Sachets, boîte de 20</i>	17.50
		CARDIOSOLUP SAN®	<i>Poudre pour solution buvable à 100 mg : Sachets-dose, boîte de 28</i>	NCM
		KARDEGIC®	<i>Poudre pour solution buvable : Sachets-dose, boîte de 30, soit en acide acétylsalicylique : 75 mg/sachet</i>	NCM
			<i>Poudre pour solution buvable à 160 mg : Sachets, boîtes de 30.</i>	38.25
			<i>Poudre pour solution buvable à 300 mg : Sachets, boîtes de 30.</i>	40.50

DCI	POSOLOGIE	NOM DE SPECIALITE	PRESENTATION	PRIX DHS
Acide acétylsalicylique	75 - 325 mg par jour per os	ASPIRINE UPSA®	<i>Gélule (vert et incolore) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées, soit en acide acétylsalicylique : 325 mg/gélule</i>	NCM
Dipyridamole + Acide acétylsalicylique	1 gélule de 225mg matin et soir	ASASANTINE®	<i>Gélule à libération prolongée (microgranules et comprimé en gélule) : Tube de 60. soit: 1/ Dipyridamole 200 mg 2/ Acide acétylsalicylique 25 mg</i>	NCM
Flurbiprofène	1 cp de 50 mg matin et soir	CEBUTID®	<i>Comprimé enrobé (blanc) : Étui de 30, sous plaquettes thermoformées, soit 50 mg /comprimé</i>	50.80

DCI	POSOLOGIE	NOM DE SPECIALITE	PRESENTATION	PRIX DHS
Clopidogrel	1 cp de 75 mg par jour	PLAVIX®	<i>Comprimé pelliculé à 75 mg (rond ; biconvexe ; gravé « 75 » sur une face et « 1171 » sur l'autre face ; rose) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.</i>	834.00
Abciximab	0,25 mg/kg en IV, suivi immédiatement d'une perfusion IV continue de 0,125 µg/kg. min (jusqu'à un maximum de 10 µg/min)	REOPRO®	<i>Solution injectable IV ou pour perfusion à 2 mg/ml : Flacon de 5 ml, boîte unitaire.</i>	NCM

DCI	POSOLOGIE	NOM DE SPECIALITE	PRESENTATION	PRIX DHS
Tirofiban	Perfusion IV. à une vitesse initiale de 0,4 µg/kg.min pendant 30 minutes. À la fin de la perfusion initiale, l'administration d'Agrastat® doit être poursuivie à une vitesse d'entretien de 0,1µg/kg.min. L'Agrastat® doit être administré simultanément avec l'héparine non fractionnée et en association avec l'aspirine	AGRASTAT®	<i>Solution à diluer pour perfusion IV (limpide, incolore) : Flacon de 50 ml, correspondant à 250 µg/ml</i>	NCM
			<i>Solution pour perfusion IV (limpide, incolore) : Poche IntraVia™ de 250 ml, correspondant à 50 µg/ml</i>	2625.00

DCI	POSOLOGIE	NOM DE SPECIALITE	PRESENTATION	PRIX DHS
Eptifibatide	180 µg/kg en IV, administré dès que possible à la confirmation du diagnostic, suivi d'une perfusion continue de 2 µg/kg.min jusqu'à 72 heures	INTEGRILIN®	<i>Solution injectable (IV) à 2 mg/ml : Flacon de 10 ml.</i>	NCM
			<i>Solution pour perfusion (IV) à 0,75 mg/ml : Flacon de 100 ml</i>	NCM
Iloprost	Entre 0,5 et 2 ng/kg/24 h pendant une durée de 6 heures	ILOMÉDINE®	<i>Solution injectable pour perfusion à 0,1 mg/ml : Ampoules de 0,5 ml, boîte de 5.</i>	11257.15

VII. LA GESTION PERIOPERATOIRE DU TRAITEMENT ANTIPLAQUETTAIRE :

Les cliniciens sont confrontés d'une part au risque hémorragique lié à la prise des antiagrégants plaquettaires en périopératoire et d'autre part au risque thrombotique lié à leur interruption. La plupart des experts recommandent la chirurgie tout en maintenant l'aspirine pour la plupart des opérations vasculaires et les autres contextes où le risque d'hémorragie a été prouvé faible. En général, on recommande d'interrompre le clopidogrel cinq jours avant l'opération pour permettre la régénération du pool plaquettaire alors qu'il était recommandé 10 jours avant l'intervention et de même pour l'aspirine si son interruption est obligatoire [55]. Cette approche a été associée à des incidents thrombotiques chez des patients en attente d'une revascularisation myocardique urgente. Dans ce contexte, l'aprotinine peut réduire les pertes sanguines et les besoins transfusionnels. Le retrait des inhibiteurs compétitifs de la GPIIb/IIIa, au début de l'opération, diminue le risque de saignement, ce qui n'est pas le cas de l'abciximab à cause de sa forte liaison aux récepteurs plaquettaires. Les plaquettes doivent être transfusées préventivement, mais seulement aux rares patients dont le saignement anormal semble relié à l'effet persistant du traitement antiplaquettaire [55].

Les interactions antiagrégants-hémostase ont fait l'objet de très nombreux rapports. L'idée dominante de ces études est une augmentation modérée du saignement périopératoire associée souvent à une majoration des apports transfusionnels.

Les moyens de limiter le saignement lié à un acte hémorragique chez un malade traité par un AAP sont regroupés dans le tableau 21 :

Tableau 21 : Facteurs pouvant contribuer à la limitation du risque hémorragique périopératoire chez un malade traité par un AAP [180].

1/Suspension du traitement s'il n'est pas jugée « indispensable » ; différer le geste chirurgical si non programmé mais non absolument urgent.
2/Choix du mode d'intervention qui minimise le risque hémorragique.
3/Limiter les autres interférences médicamenteuses avec l'hémostase (traitement anticoagulants).
4/Maintien de l'hématocrite au-dessus de 30%.
5/Vigilance pour la détection d'un saignement anormal.

CONCLUSION

Les antiagrégants plaquettaires sont des médicaments de choix dans la prévention et le traitement de la thrombose artérielle au long cours. Actuellement l'antiagrégant plaquettaire le plus utilisé est souvent l'aspirine, parfois le clopidogrel ou même association aspirine plus clopidogrel ou aspirine plus dipyridamole. Pour certains patients à des phases critiques liées à leur atteinte coronaire, des antiplaquettaires puissants "inhibiteurs de glycoprotéine IIb/IIIa" sont administrés par voie intraveineuse, simultanément avec l'aspirine et l'héparine standard, pendant une courte durée.

L'iloprost, un « produit révolutionnaire », est indiqué actuellement à l'encontre de l'ischémie sévère des membres inférieurs. Il est caractérisé par une action dirigée qu'aucune des molécules et associations pré existante n'a pu résoudre.

Des produits très promoteurs, l'ozagrel et le picotamide, sont en cours d'essai, et sont mieux tolérables au niveau digestif par rapport aux autres antiplaquettaires. En effet sont des inhibiteurs sélectifs de thromboxanes.

La résistance biologique au traitement antiplaquettaire est la combinaison de causes génétiques et acquises. En effet la résistance vraie à l'aspirine est rare, mais la variabilité interindividuelle de réponse plaquettaire est particulièrement importante. Plusieurs tests d'explorations sont proposés. Néanmoins, il faut les valider et les standardiser.

La surveillance biologique de l'effet antiplaquettaire n'a pas d'utilité démontrée. Aucun test ne permet de s'assurer de l'efficacité du traitement, l'intérêt est de s'assurer uniquement de la compliance au traitement.