

## 4 LES AGENTS ANTI PLAQUETTAIRES

### Action.

Les agents antiplaquettaires (AAP) sont des médicaments capables d'inhiber les fonctions plaquettaires et en particulier l'activation et l'agrégation plaquettaires lors de la mise en route des mécanismes d'hémostase : les AAP créent une thrombopathie médicamenteuse, le plus souvent **irréversible**, sur les plaquettes (ASA = Acide Acetyl Salicylique, Clopidogrel).

### Récupération après administration d'AAP.

10% de nouvelles plaquettes "normales" sont produites par jour, et 100.000 plaquettes sont suffisantes le plus souvent pour une hémostase primaire convenable : ainsi, pour un malade qui avait une numération plaquettaire > 200.000, 5 jours suffisent à l'arrêt des ces médicaments antiplaquettaires pour récupérer cette normalité.

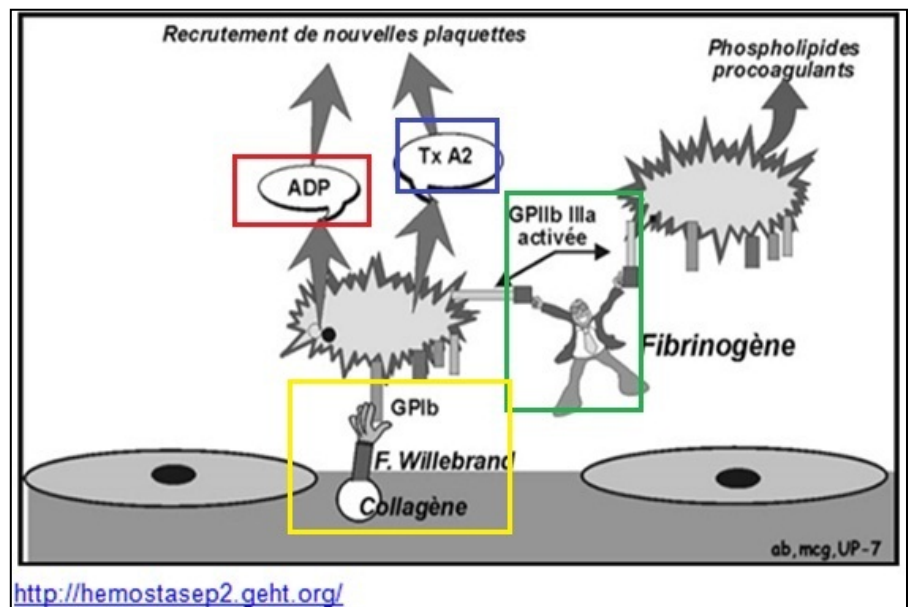
### Modes d'action, métabolisme, efficacité.

Pour comprendre le rôle des agents antiplaquettaires, il faut se rappeler le rôle des plaquettes dans l'hémostase primaire, et les cibles possibles d'action des médicaments actuels.

### Rappel hémostase primaire (rôle des plaquettes).

On a vu que lors de l'hémostase primaire, les plaquettes

- ⇒ adhéraient à la couche sous endothéliale du vaisseau lésé (cadre jaune)
- ⇒ s'activaient en libérant des molécules proagrégantes et/ou vasoconstrictrices (cadre bleu et cadre rouge).
- ⇒ puis s'agrégeaient au sein d'un réseau de fibrinogène puis de fibrine (cadre vert).

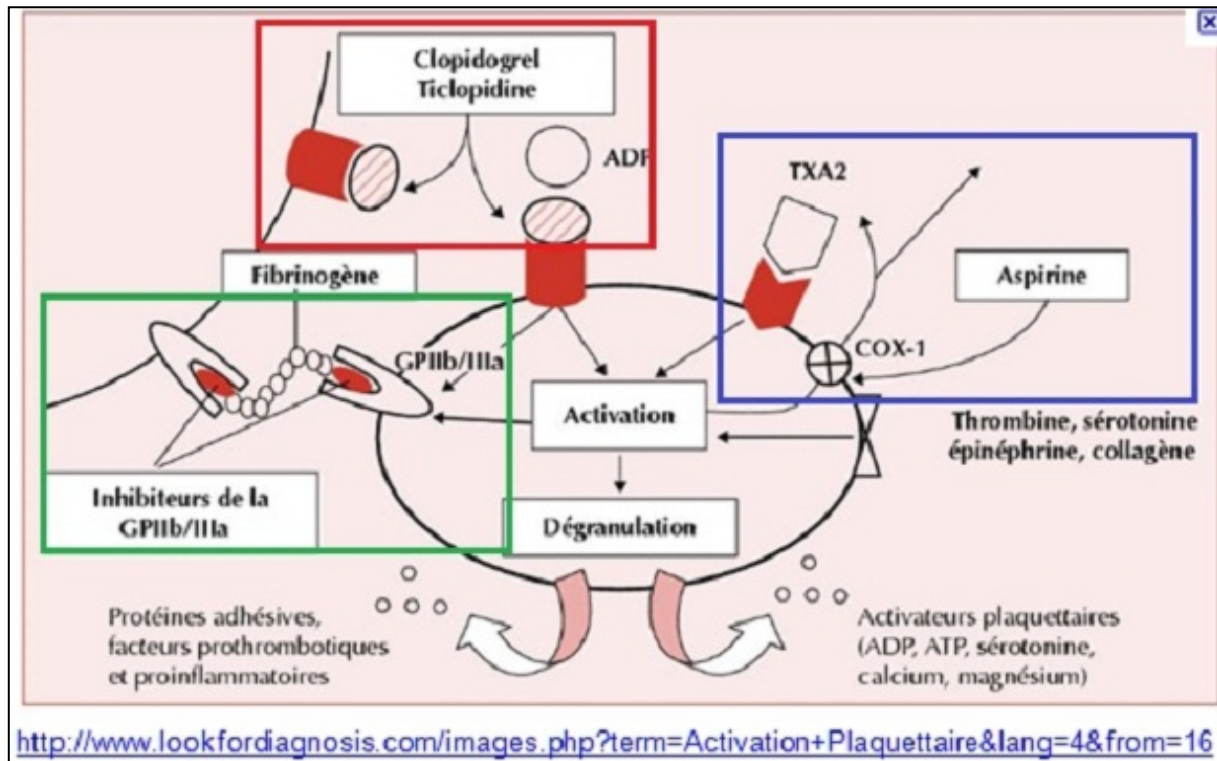


## Modes d'action des AAG.

Les AAP sont responsables

- ⇒ de l'inhibition de l'activation des plaquettes
- ⇒ ils peuvent aussi intervenir comme des inhibiteurs de l'agrégation : ce sont le NO, la prostacycline, les dérivés de l'ADP

Enfin il faut se rappeler que la plaquette activée relargue des quantités importantes d'ADP, synthétise le thromboxane, qui forme ainsi une boucle de renforcement de l'agrégation des plaquettes.



## Puissance relatives des AAP :

Clopidogrel + ASA > Clopidogrel > ASA.

## Les médicaments actuels.

### L'Aspirine et les AINS

- L'aspirine inhibe la production plaquettaire de thromboxane A2, puissant inducteur de l'agrégation, en inhibant de façon irréversible la cyclooxygénase plaquettaire.
- Les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, parmi lesquels le flubiprofène, inhibent la cyclooxygénase de façon réversible. La durée de l'effet est liée à la demi-vie qui est très variable d'un AINS à l'autre (4 à 5 heures pour le flurbiprofène).

### Le Clopidogrel.

Le Clopidogrel inhibe, par l'intermédiaire de leurs métabolites actifs, l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP en modifiant de façon irréversible l'un des récepteurs plaquettaires de l'ADP.

### Les inhibiteurs de l'agrégation (du récepteur $\alpha IIb\beta 3$ (GPIIb-IIIa)).

Les antagonistes de ce récepteur sont de type anticorps monoclonal dirigé contre le complexe glycoprotéique  $\alpha IIb\beta 3$  ou des analogues, peptidiques ou non peptidiques, de ce complexe  $\alpha IIb\beta 3$ . Ils entrent en compétition avec le fibrinogène et aussi avec le facteur Willebrand pour la liaison à ce récepteur. Ce sont :

- eptifibatide (Integrilin)
- tirofiban (Agrestat)

### **Quand arrêter ASA ou Clopidrogel ?**

Arrêter les AAP 5j avant est suffisant si taux de plaquettes était normal (>200.000) car

- le taux de régénération des plaquettes=10%/jour
- 50% du stock renouvelé à 5j
- 100 000 plaquettes « actives » sont suffisantes

Les arrêter plus tôt

- ♦ Ne réduit pas le risque hémorragique
- ♦ Augmente le risque d'accident vasculaire : médiane de survenue = 7 à 10j.

### **Les nouveaux antiplaquettaires**

Ce sont :

- Le Prasugrel
- le Ticagrelor

#### **Cible d'action.**

Ils ciblent principalement le récepteur de l'ADP, impliqué dans l'agrégation plaquettaire, et qui s'appelle P2Y12.

#### **Métabolisme.**

##### Le Clopidrogel :

Le Clopidogrel (Plavix) n'est qu'indirectement actif : il s'agit d'une pro drogue qui doit subir dans le foie deux étapes d'activation (cytochromes) avant de devenir actif. Il peut donc exister de puissantes interactions potentielles.

##### Le Prasugrel :

Il s'agit aussi d'une pro drogue qui ne subit qu'une seule étape hépatique (cytochromes) pour devenir actif.

##### Le Ticagrelor :

Il est directement actif, non influencé par des étapes hépatiques.

#### **Puissance relative des nouveaux AAP.**

On a comparé ces deux nouveaux antiagrégants au Clopidogrel.

Ils font aussi bien que le produit de référence, voire un peu mieux dans certaines indications ; le risque hémorragique n'est pas beaucoup plus important qu'avec le Clopidogrel.

Pour le moment on n'a pas encore beaucoup de recul clinique.