

Les antiagrégants plaquettaires

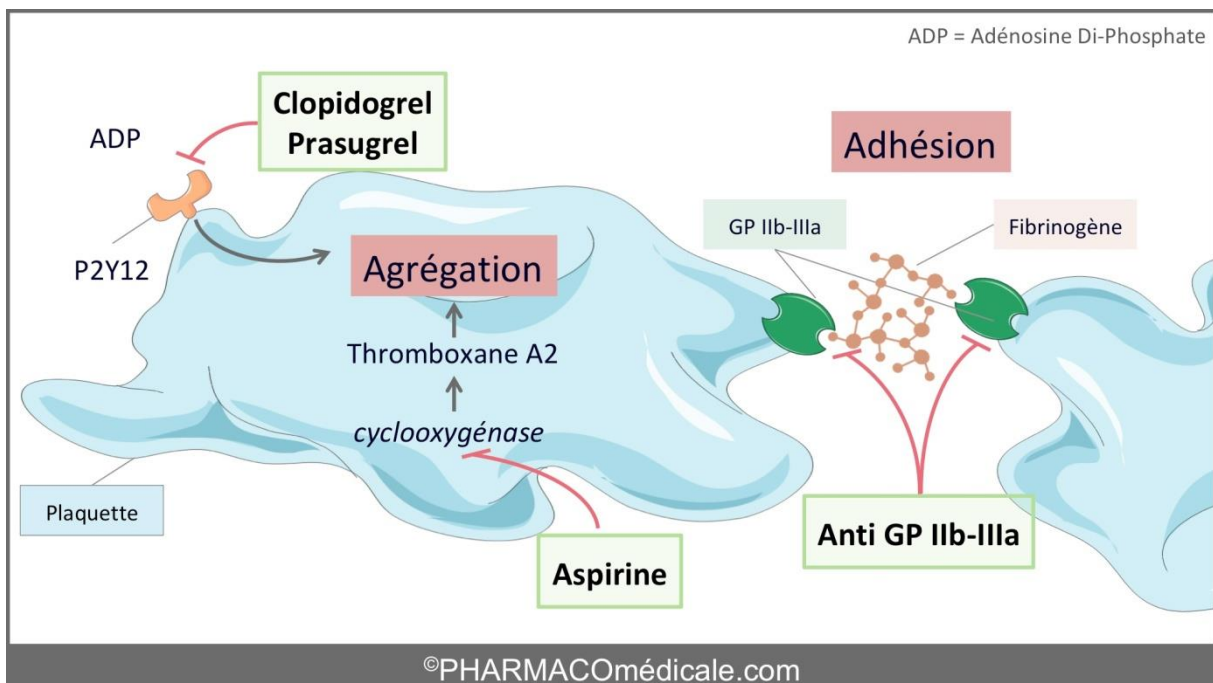
I- Définition :

Les antiagrégants plaquettaires sont des médicaments qui empêchent l'agrégation plaquettaire et empêchent ainsi la formation de caillot sanguin.

II- Classification :

Il existe trois grandes classes d'antiagrégants plaquettaires en fonction de leur mode d'action

- ✓ Les inhibiteurs de la synthèse de thromboxane A2 (Aspirine)
- ✓ Les inhibiteurs du récepteur P2Y12 à l'adénosine di phosphate (Clopidogrel- Ticlopidine- Prasugrel – Ticagrelor)
- ✓ les inhibiteurs du récepteur GpIIb-IIIa au fibrinogène (Abciximab - Eptifibatide -Tirofiban).



Médicament	Mécanisme d'action	Posologie
Acide acétylsalicylique (aspirine)	Inhibition de la synthèse du thromboxane A2 (blocage irréversible de la cyclooxygénase plaquettaire)	75 à 325 mg / jour per os
Thiénopyridines	Inhibition de la voie de l'ADP (antagonistes irréversibles des récepteurs P2Y12)	
- clopidogrel		75 mg x1 / jour per os
- prasugrel		10 mg x1 / jour per os

Cyclopentyl-triazolo-pyrimidines	Inhibition de la voie de l'ADP (antagoniste réversible des récepteurs P2Y12)	90 mg x2 / jour per os
- ticagrelor		
Dipyridamole	Inhibition des phosphodiésterases	150 mg x 2 / jour per os
Anti GPIIb/IIIa	Blocage du récepteur plaquettaire GPIIb/IIIa au fibrinogène	
- abciximab		bolus intraveineux (IV) puis IVSE
- tirofiban		
- eptifibatide		bolus intraveineux (IV) puis IVSE
		bolus intraveineux (IV) puis IVSE

III- Les inhibiteurs de la synthèse de thromboxane A2 (Aspirine)

1- Mode d'action

L'aspirine ou acide acétylsalicylique est un inhibiteur irréversible (donc pour toute la durée de vie de la plaquette, 10 jours) de la cyclo-oxygénase 1 (Cox1). La Cox1 est responsable de l'activation et de l'agrégation plaquettaire via la formation de thromboxane A2.

Une fois ingérée, l'aspirine est disponible en environ 10 minutes avec un pic de concentration en 30 à 40 minutes.

2- Indications et posologies

L'aspirine n'a pas ou peu d'effet dans la thrombose veineuse. Son efficacité est démontrée dans la thrombose artérielle.

Les indications reconnues sont :

- ✓ Athérosclérose significative ou symptomatique quelle que soit la localisation de l'atteinte artérielle. La posologie recommandée est de 75 à 160 mg/j ;
- ✓ Traitement du syndrome coronaire aigu ou d'un accident vasculaire cérébral transitoire ou constitué, ou de thrombose artérielle d'une autre localisation. La posologie est de 250 à 500 mg le plus souvent en IV ;
- ✓ Traitement de la fibrillation atriale lorsque le risque thrombo-embolique est faible, c'est-à-dire lorsque le score CHADS2 est nul. Cette possibilité peut également être discutée lorsque le score est de 1. La dose recommandée varie de 75 à 325 mg/j.

3- Principales contre-indications

- ✓ Allergie.
- ✓ Patients ayant un risque hémorragique accru : trouble de la coagulation congénital ou acquis, thrombopathie sévère, thrombopénie sévère...
- ✓ Situation à risque hémorragique accru : chirurgie cérébrale ou oculaire, traumatisme grave, ulcère gastroduodénal non contrôlé...
- ✓ Insuffisance hépatique sévère.
- ✓ Phénylcétonurie.
- ✓ Grossesse (dernier trimestre).

4- Effets indésirables et complications

- ✓ Effets gastro-intestinaux.
- ✓ Hémorragies digestives patentées.
- ✓ Gastrites, ulcères gastriques et perforations.
- ✓ Effets sur le système nerveux central.
- ✓ Céphalées, vertiges, sensation de baisse de l'acuité auditive, bourdonnements d'oreille.
- ✓ Effets hématologiques.
- ✓ Syndromes hémorragiques.
- ✓ Réaction d'hypersensibilité.

IV- Les inhibiteurs du récepteur P2Y12 à l'adénosine di phosphate (Clopidogrel)

1- Mode d'action et pharmacodynamie

Le clopidogrel est un inhibiteur irréversible, donc pour toute la durée de vie de la plaquette, du récepteur P2Y12 à l'adénosine di phosphate.

Son action est retardée et l'initiation du traitement se fait souvent par une dose de charge de 300 à 600 mg. Après une dose de charge de 600 mg, le traitement est efficace en 2 heures environ.

2- Indications et posologies

Le clopidogrel n'a aucune indication dans la thrombose veineuse.

Les indications reconnues sont :

- ✓ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs significative ou symptomatique. La posologie recommandée est de 75 mg/j ;
- ✓ Après angioplastie coronaire avec implantation d'une endoprothèse en association à l'aspirine, dose de charge entre 300 et 600 mg, puis dose d'entretien de 75 mg/j pendant 1 à 12 mois en fonction des cas ;
- ✓ Syndrome coronaire aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST, en association à l'aspirine, dose de charge de 300 ou 600 mg, puis dose d'entretien de 75 mg/j pendant 12 mois ;

- en remplacement de l'aspirine : en cas d'allergie ou de mauvaise tolérance gastrique. La posologie est alors de 75 mg/j.

3- Principales contre-indications

- ✓ Allergie au clopidogrel.
- ✓ Allaitement.
- ✓ Autres contre-indications : identiques à celles de l'aspirine (y compris grossesse au 3^{ème} trimestre).

4- Effets indésirables et complications

- ✓ Ce sont les mêmes que ceux de l'aspirine.

V- Inhibiteurs du récepteur GpIIb-IIIa (abciximab : Réopro[®], eptifibatide : Intégrilin[®], tirofiban : Agrastat[®])

1- Mode d'action et pharmacodynamie

- ✓ L'abciximab est un anticorps monoclonal qui bloque de façon irréversible la fixation du fibrinogène sur son récepteur GpIIb-IIIa. Son effet persiste environ 24 h après arrêt de la perfusion.
- ✓ L'eptifibatide et le tirofiban sont des inhibiteurs de synthèse du récepteur GpIIb-IIIa. Leur effet est rapidement réversible après arrêt de la perfusion en raison d'une demi-vie extrêmement courte.

2- Posologies

La posologie de l'abciximab est un bolus de 0,25 mg/kg suivi d'une perfusion de 0,125 µg/kg/min pendant 12 à 24 h.

La manipulation de ces médicaments ne se fait qu'en milieu spécialisé (salle de coronarographie,USIC...), leur prescription est décidée par le médecin qui réalise l'angioplastie coronaire.

3- Les indications :

- ✓ Angioplastie coronaire complexe avec ou sans implantation d'une endoprothèse ;
- ✓ Les syndromes coronaires aigus.

4- Principales contre-indications

- ✓ Allergie connue au produit.
- ✓ Autres contre-indications : identiques à celles du clopidogrel.

5- Effets indésirables et complications

- ✓ Ils sont identiques à ceux de l'aspirine et du clopidogrel.

6- Surveillance

En raison du risque de thrombopénie potentiellement sévère et grave, la prescription d'inhibiteurs du récepteur GpIIb-IIIa doit s'accompagner d'une surveillance de la numération plaquettaire 4 à 6 h après l'initiation du traitement, puis de façon quotidienne jusqu'à l'arrêt du traitement.

VI- Autres antiagrégants plaquettaire

1- Ticlopidine (Ticlid)

La ticlopidine est, comme le clopidogrel, un inhibiteur irréversible du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP, mais sa demi-vie nécessite une prise biquotidienne.

Les indications sont les mêmes que celles du clopidogrel.

Les contre-indications et les effets secondaires sont les mêmes que ceux du clopidogrel. La ticlopidine est associée à un risque d'aplasie médullaire, de pancytopénie ou de leucopénie sévère.

La ticlopidine n'est plus utilisée sauf en remplacement du clopidogrel en cas d'allergie.

2- Nouveaux antiagrégants plaquettaires : prasugrel (Effient) et ticagrelor

Le prasugrel et le ticagrelor sont des nouveaux inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP.

Les indications reconnues actuellement sont uniquement les syndromes coronaires aigus à haut risque en remplacement du clopidogrel.

Les contre-indications et les effets secondaires sont les mêmes que ceux du clopidogrel. En revanche, du fait de leur efficacité supérieure, ces molécules sont également contre-indiquées en cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral, chez les patients âgés de plus de 75 ans ou de moins de 60 kg.