

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE : 2010

THESE N° : 13

**INHIBITEURS DU FONCTIONNEMENT
PLAQUETTAIRE : DONNÉES DE LA LITTÉRATURE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. ENNOURI ADIL

Né le 12 Decembre 1983 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN
PHARMACIE

MOTS CLES: plaquettes sanguines – aspirine – inhibiteurs plaquettaire classiques –
inhibiteurs plaquettaire ciblés .

MEMBRES DE JURY

Mr. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

PRESIDENT

Mr. A. MASRAR

Professeur agrégé d'hématologie biologique

RAPPORTEUR

Mr. M. CHAKOUR

Professeur agrégé d'hématologie

Mr. A. BELMEKKI

Professeur agrégé d'hématologie

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّا كُنَّا نَعْتَمِدُ عَلَىٰ غُلُوبِ الْأَعْيُنِ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALD Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan
- 55. Pr. OHAYON Victor*

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne

56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

- 57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
- 58. Pr. DAFIRI Rachida
- 59. Pr. FAIK Mohamed
- 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
- 61. Pr. HERMAS Mohamed
- 62. Pr. TOULOUNE Farida*

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
- 64. Pr. ACHOUR Ahmed*
- 65. Pr. ADNANOUI Mohamed
- 66. Pr. AOUNI Mohamed
- 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
- 68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 70. Pr. CHAD Bouziane
- 71. Pr. CHKOFF Rachid
- 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
- 73. Pr. HACHIM Mohammed*
- 74. Pr. HACHIMI Mohamed
- 75. Pr. KHARBACH Aïcha
- 76. Pr. MANSOURI Fatima
- 77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 78. Pr. SEDRATI Omar*
- 79. Pr. TAZI Saoud Anas
- 80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 82. Pr. ATMANI Mohamed*
- 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
- 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
- 88. Pr. BENSOUDA Yahia
- 89. Pr. BERRAHO Amina
- 90. Pr. BEZZAD Rachid
- 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 92. Pr. CHANA El Houssaine*
- 93. Pr. CHERRAH Yahia
- 94. Pr. CHOKAIRI Omar
- 95. Pr. FAJRI Ahmed*
- 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 97. Pr. KHATTAB Mohamed
- 98. Pr. NEJMI Maati
- 99. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
- 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 102. Pr. AHALLAT Mohamed
- 103. Pr. BENOUDA Amina
- 104. Pr. BENSOUA Adil
- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
- 107. Pr. CHAKIR Nouredine
- 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 109. Pr. DAOUDI Rajae
- 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 113. Pr. FELLAT Rokaya
- 114. Pr. GHAFIR Driss*
- 115. Pr. JIDDANE Mohamed
- 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 117. Pr. TAGHY Ahmed
- 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

- Chirurgie Générale
- Microbiologie
- Anesthésie Réanimation
- Radiologie
- Gastro-Entérologie
- Radiologie
- Gynécologie Obstétrique
- Ophtalmologie
- Gynécologie Obstétrique
- Anesthésie Réanimation
- Neurochirurgie
- Cardiologie
- Médecine Interne
- Anatomie
- Gynécologie Obstétrique
- Chirurgie Générale
- Microbiologie

Mars 1994

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha*
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUDAD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi*
- 139. Pr. HDA Ali*
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim
- 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
- 149. Pr. SLAOUI Anas

- Ophtalmologie
- Chirurgie Générale
- Anesthésie Réanimation
- Ophtalmologie
- Radiothérapie
- Chirurgie Générale
- Biophysique
- Pédiatrie
- Biophysique
- Endocrinologie et Maladies Métabolique
- Gynécologie Obstétrique
- Immunologie
- Traumatologie Orthopédie
- Radiologie
- Médecine Interne
- Chirurgie Cardio- Vasculaire
- Chirurgie Générale
- Immunologie
- Chirurgie Pédiatrique
- Médecine Interne
- Médecine Interne
- Dermatologie
- Chirurgie Générale
- Anatomie Pathologique
- Traumatologie Orthopédie
- Traumatologie Orthopédie
- Neurologie
- Chirurgie Générale
- Gynécologie Obstétrique
- Dermatologie
- Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Ilham
- 158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie -Obstétrique
Traumatologie -Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
- 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali*
- 172. Pr. DIMOU M'barek*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 176. Pr. FERHATI Driss
- 177. Pr. HASSOUNI Fadil
- 178. Pr. HDA Abdelhamid*
- 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 182. Pr. BENOMAR ALI
- 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 184. Pr. ER RIHANI Hassan
- 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 186. Pr. KABBAJ Najat
- 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
- 188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

- 189. Pr. AMIL Touriya*
- 190. Pr. BELKACEM Rachid
- 191. Pr. BELMAHI Amin
- 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
- 195. Pr. GAMRA Lamiae
- 196. Pr. GAOUZI Ahmed
- 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
- 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale

199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie

244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUAD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane
287. Pr. BENNANI Rajae
288. Pr. BENOUACHANE Thami
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
290. Pr. BERRADA Rachid
291. Pr. BEZZA Ahmed*
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie

293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Entérologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale

345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
347. Pr. HADDOUR Leila
348. Pr. HAJJI Zakia
349. Pr. IKEN Ali
350. Pr. ISMAEL Farid
351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
352. Pr. KRIOULE Yamina
353. Pr. LAGHMARI Mina
354. Pr. MABROUK Hfid*
355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
359. Pr. OUJILAL Abdelilah
360. Pr. RACHID Khalid *
361. Pr. RAISS Mohamed
362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
363. Pr. RHOU Hakima
364. Pr. RKIOUAK Fouad*
365. Pr. SIAH Samir *
366. Pr. THIMOU Amal
367. Pr. ZENTAR Aziz*
368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
370. Pr. AMRANI Mariam
371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
375. Pr. BOULAADAS Malik
376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
377. Pr. CHERRADI Nadia
378. Pr. EL FENNI Jamal*
379. Pr. EL HANCI Zaki
380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
382. Pr. HACHI Hafid
383. Pr. JABOUIRIK Fatima
384. Pr. KARMANE Abdelouahed
385. Pr. KHABOUZE Samira
386. Pr. KHARMAZ Mohamed
387. Pr. LEZREK Mohammed*
388. Pr. MOUGHIL Said
389. Pr. NAOUMI Asmae*
390. Pr. SAADI Nozha
391. Pr. SASSENOU Ismail*
392. Pr. TARIB Abdelilah*
393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZA OUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rgumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Ibteissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
444. Pr. JROUNDI Laila
445. Pr. KARMOUNI Tariq

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie

- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces



A mes parents

*Vous m'avez appris à balbutier mes premières paroles,
à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.
vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation
et mes études.*

*Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.
Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection
et tout l'amour que je vous porte.*

*Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre
patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il
l'exhaussement*

de vos vœux tant formulés et vos prières.

*Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé,
afin que je puisse vous combler.*

A mes très chères sœurs
Asmaa et Naima

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments
d'amour et de tendresse envers vous.*

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

*Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le
bonheur qu'il faut pour vous combler.*

A mes meilleurs amis

*T. AHLAM, D. KAMAL, B. NOUREDIN,
B. HICHAM, H. AISSA, A. HOSSEIN, M.
ABDELHADI, B. MOSTAPHA, F.
ABDERRAHIM, B. OMAR, Z. YASSIN,
O. AZIZ, YOUSSEF, J. ABDESSAMAD,
B. ISMAIL, B. ABDHFID, D. YOUSSEF.
M. ABDERAHIM, B. RACHID, B.
ABDESSAMAD.....*

*En souvenir d'agréables moments passés ensemble, et en
témoignage de notre amitié.*

*Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère
que notre amitié restera intacte et durera pour toujours.*

A tous mes amis

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin

*À NOTRE MAÎTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
Monsieur le Professeur Y. CHERRAH
Professeur de Pharmacologie*

*Vous nous avez accordé un immense
honneur et un grand privilège en acceptant
la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions aussi pour la
gentillesse et la spontanéité avec lesquelles
vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous vous prions, cher Maître,
d'accepter dans ce travail le témoignage de
notre haute considération,
de notre profonde reconnaissance et de notre
sincère respect*

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

Monsieur le Professeur A. MASRAR

Professeur agrégé de Hématologie biologique

*Nous vous remercions vivement de nous avoir
fait l'honneur de diriger ce travail sans jamais
épargner aucun effort pour nous guider dans le
chemin sinueux de la recherche.*

*Sans votre Clairvoyance, vos corrections
méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et
dirigé dans des conditions favorables.*

*Nous n'oublierons jamais la gentillesse et la
disponibilité dont vous avez fait preuve en nous
accueillant en toutes circonstances.*

*Veillez cher Maître, trouvez dans ce travail
l'expression de notre grande estime et nos
sentiments les plus sincères*

A notre maître et juge de thèse
Monsieur A. BELMEKKI
Professeur agrégé d'hématologie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce
travail.*

*Nous portons une grande considération
tant pour votre extrême gentillesse que pour
vos qualités professionnelles.*

*Veillez trouvez ici, cher Maître,
l'expression de notre profond respect et de
notre sincère reconnaissance.*

A notre maître et juge de thèse
Monsieur M. CHAKOUR
Professeur agrégé d'hématologie

*Je vous remercie, Monsieur, de m'avoir
fait l'honneur d'accepter de faire partie de
mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, Monsieur, de vous
exprimer ma profonde gratitude et mes
sincères remerciements.*

*Merci pour votre sympathie, votre
gentillesse et votre disponibilité.*

A Madame S. BENKIRANE
Professeur assistante d'hématologie biologique

*À qui je dois ma reconnaissance et mon
profond respect pour ses conseils constructifs
et sa gentillesse durant la réalisation de ce
travail. Veuillez agréer ma sincère
admiration de votre sympathie et votre
sérieux.*

*Liste des abréviations,
Figures et Tableaux*

Liste d'abréviations

AAP	Agents Antiplaquettaires
AC	Adénylyl Cyclase
ACC	American College Of Cardiology
ADP	Adénosine Diphosphate
AHA	American Heart Association
AIC	Accidents Ischémiques Cérébraux
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdien
AOMI	Artériopathie Oblitérante Des Membres Inférieurs
APASS	Antiphospholipid Antibodies And Stroke Study
APL	Anticorps Antiphospholipides
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Antivitamine K
Cox	Cyclo-Oxygénase
DAG	Diacylglycérol
dTxB2	dehydro Thromboxane B2
ECG	Electrocardiogramme
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid
GP IIb/IIIa	Glycoprotéine IIb/IIIa
GP VI	Glycoprotéine VI
HBPM	Héparine De Bas Poids Moléculaire
HIC	Hémorragies Intracrâniennes
HPA	Human Platelet Antigen
IDM	Infarctus Du Myocarde
IECA	Inhibiteurs D'enzyme De Conversion De L'angiotensine
IFP	Inhibiteurs Du Fonctionnement Plaquettaire
INR	International Normalized Ratio
IPP	Inhibiteurs De La Pompe À Protons
MAIPA	Monoclonal Antibody Specific Immobilization Of Platelet Antigen
MFIU	Morts Fœtales In Utero
NO	Monoxyde D'azote
NSTEMI	Non-St-Elevation Myocardial Infarction
OR	Odds-Ratio
PAF	Platelet Activating Factor

PAR	Protease Activated Receptor
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PF-4	Facteur Plaquettaire 4
PGG2/PGH2	Prostaglandine G2/H2
PGHS	Prostaglandine H2 Synthétase)
PLC	Phospholipase C
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
RCIU	Retards De Croissance Intra-Utérins
RCPG	Récepteur Couplés Aux Protéines G Hétérotrimériques
SAPL	Syndromes Des « Antiphospholipides »
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
TCA	Temps de Céphaline Activé
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TO	Temps D'occlusion
TS	Temps De Saignement
TxA2	Thromboxane A2
vWF	Facteur Von Willebrand
PECAM-1	Platelet endothelial cell adhesion molecule 1

Liste des figures

Figure	Titre de la figure	Page
Figure 1	Représentation schématique d'une plaquette sanguine.	17
Figure 2	Représentation schématique d'une plaquette.	19
Figure 3	Mécanismes d'adhésion, d'activation et d'agrégation plaquettaire.	26
Figure 4	Récepteurs de l'acide adénosine diphosphorique (ADP).	30
Figure 5	Morphologies de plaquettes non activées et activées.	35
Figure 6	Adhésion et activation plaquettaire.	37
Figure 7	Coagulation plasmatique.	39
Figure 8	Balance TxA2/PGI2.	42
Figure 9	Structure chimique de l'aspirine et flubiprofene.	69
Figure 10	Structures chimiques des Thiénopyridines.	100
Figure 11	Mécanismes d'action du clopidogrel.	101
Figure 12	Comparaison du métabolisme du clopidogrel et du prasugrel.	103
Figure 13	Structure chimique du Dipyridamole.	117
Figure 14	Structure chimique de l'Iloprost.	125
Figure 15	Structures chimique de Tirofiban et Eptifibatide.	131

Liste des tableaux

Tableau	Nom du tableau	Page
Tableau 1	Pharmacocinétique de l'aspirine.	71
Tableau 2	Pharmacocinétique de flurbiprofene.	71
Tableau 3	Pharmacocinétique du clopidogrel	104
Tableau 4	Pharmacocinétique du ticlopidine	104
Tableau 5	Pharmacocinétique du dipyridamole	118
Tableau 6	Pharmacocinétique des anti-GH IIb/IIIa	133

SOMMAIRE

<i>INTRODUCTION</i>	34
<i>Première Partie : PLAQUETTES SANGUINES.</i>	37
1. ULTRASTRUCTURE DE LA PLAQUETTE SANGUINE.	39
1.1 THROMBOPOIÈSE :.....	39
1.1.1 Formation des proplaquettes.....	40
1.1.2 Libération des plaquettes :	42
1.2 Structure plaquettaire au microscope électronique	44
1.2.1 Membrane plasmique :	45
1.2.2 Cytosquelette :	47
1.2.3 Cytoplasme :	48
2. FONCTIONS DE LA PLAQUETTE SANGUINE	50
2.1 Endothélium vasculaire :	51
2.2 Plaquettes sanguines :	52
2.2.1 Adhésion :.....	53
2.2.2 Activation des plaquettes :	55
2.2.3 Agrégation des plaquettes :	64
2.2.4 Sécrétion et activité procoagulante des plaquettes :.....	65

3. MÉTABOLISME DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE ET SYNTHÈSE DU THROMBOXANE A2.....	67
4. L'EXPLORATION PLAQUETTAIRE	70
4.1. Temps de saignement	70
4.2. Temps d'occlusion ou PFA-100®	71
4.3. Tests d'agrégation.....	73
4.4. Mesure de l'agrégation plaquettaire in vitro	74
4.5. Autres techniques explorant les fonctions plaquettares	76
4.5.1. Glycoprotéines plaquettares.....	76
4.5.2. Adhésion.....	77
4.5.3. Sécrétion.....	77
4.5.4. Métabolisme plaquettaire	78
4.5.5. Autres récepteurs plaquettares	79
4.5.6. Immunologie plaquettaire	79
4.5.7. Activité coagulante.....	80
4.5.8. Techniques mesurant l'activation des plaquettes ex vivo.....	80

*Deuxième Partie: INHIBITEURS DU FONCTIONNEMENT
PLAQUETTAIRE*..... 82

1. PLACE DES ANTIPLAQUETTAIRES DANS L'ATHÉROSCLÉROSE.....	85
1.1. DONNÉES GÉNÉRALES :	85
1.2. TRAITEMENTS AU LONG COURS	87
1.3. PHASE AIGÜE DE LA PATHOLOGIE CORONAIRE :.....	87
2. AUTRES INDICATIONS DES TRAITEMENTS PER OS :.....	88
3. INHIBITEURS DU FONCTIONNEMENT PLAQUETTAIRE CLASSIQUES ..	95
3.1. INHIBITEURS DE COX-1 : ASPIRINE ET FLURBIPROFENE	95
3.1.1. HISTORIQUE.....	95
3.1.2. STRUCTURE ET MÉCANISME D'ACTION DE L'ASPIRINE ET DE FLURBIPROFENE :	96
3.1.3. PHARMACOCINETIQUE DE L'ASPIRINE ET FLURBIPROFENE :	98
a. Aspirine	98
b. Flurbiprofene :.....	98
3.1.4. INDICATIONS ET POSOLOGIE DE L'ASPIRINE ET FLURBIPROFENE :	99
3.1.4.1 ASPIRINE :.....	99
3.1.4.2 Flurbiprofene :	104
3.1.5. ASSOCIATIONS DIVERSES DE L'ASPIRINE :.....	104
3.1.5.1. Aspirine et les inhibiteurs de la pompe à protons :.....	104
3.1.5.2. Aspirine et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.....	105
3.1.5.3. Aspirine et les anticoagulants (héparine, AVK) :	105
3.1.5.4. Aspirine et les statines :.....	106

3.1.6.	EFFETS INDÉSIRABLES ET LES PRECAUTIONS D'EMPLOI DE L'ASPIRINE :.....	107
3.1.6.1.	Effets indésirables digestifs :.....	107
3.1.6.2.	Risque hémorragique autre que digestif :.....	108
3.1.6.3.	Intolérance à l'aspirine	108
3.1.7.	CONTRE INDICATION ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE L'ASPIRINE :	109
3.1.8.	RÉSISTANCE A L'ASPIRINE :	111
3.1.8.1.	Non compliance ou le défaut d'observance :.....	112
3.1.8.2.	Profil plaquettaire hyper-réactif :.....	112
3.1.8.3.	Synthèse persistante de thromboxane A2	112
3.1.8.4.	Défaut de biodisponibilité de l'aspirine :.....	113
3.1.8.5.	Polymorphismes génétiques :.....	113
3.1.9.	SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR L'ASPIRINE :.....	119
3.1.9.1.	Temps de saignement :.....	119
3.1.9.2.	PFA-100®	120
3.1.9.3.	Étude des fonctions plaquettares.....	121
3.1.9.4.	Étude des marqueurs membranaires plaquettares	122
3.1.9.5.	Étude de la production de TXA2.....	122
3.2.	THIÉNOPYRIDINES : LES INHIBITEURS DES RECEPTEURS DE L'ADP	124
3.2.1.	STRUCTURES ET MÉCANISME D'ACTION DES THIÉNOPYRIDINE :	125
3.2.2.	PHARMACOCINÉTIQUE DES THIÉNOPYRIDINE	131
3.2.3.	INDICATIONS ET POSOLOGIE DES THIENOPYRINES :.....	132
3.2.3.1.	Clopidogrel dans le syndrome coronarien aigu :	132
3.2.3.2.	Clopidogrel en prévention secondaire dans l'AVC ischémique :.....	134
3.2.3.3.	Thiénopyridines contre aspirine en prévention secondaire :	134

3.2.4.	EFFETS INDESIRABLES ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DES THIENOPYRIDINES	136
3.2.5.	CONTRE-INDICATIONS :	140
3.2.6.	RÉSISTANCE AUX THIÉNOPYRIDINES :	140
3.3.	INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE L'ADÉNOSINE ET DES PHOSPHODIESTÉRASES	143
3.3.1.	DIPYRIDAMOLE	143
3.3.1.1.	MÉCANISME D'ACTION ET LA STRUCTURE DU DIPYRIDAMOLE :	143
3.3.1.2.	PHARMACOCINÉTIQUE DU DIPYRIDAMOLE :	145
3.3.1.3.	INDICATIONS ET POSOLOGIE DU DIPYRIDAMOLE :	146
3.3.1.4.	EFFETS INDESIRABLES DU DIPYRIDAMOLE :	147
3.3.1.5.	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :	147
3.3.1.6.	CONTRE INDICATIONS DU DIPYRIDAMOLE :	148
3.3.1.7.	Surveillance du traitement par le dipyridamole :	148
3.3.2.	CILOSTAZOL	149
3.4.	ANALOGUE STABLE DE LA PROSTACYCLINE : ILOPROST	151
3.4.1.	STRUCTURE ET MECANISME D'ACTION DE L'ILOPROST :	151
3.4.2.	PHARMACOCINÉTIQUE DE L'ILOPROST :	153
3.4.3.	INDICATIONS ET POSOLOGIE DE L'ILOPROST :	153
3.4.4.	EFFETS INDÉSIRABLES ET LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE L'ILOPROST :	154
3.4.5.	CONTRE INDICATIONS DE L'ILOPROST	154
3.4.6.	SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR DE L'ILOPROST :	154

4. MÉDICAMENTS CIBLÉS ANTIPLAQUETTAIRES : LES INHIBITEURS DE L'INTERACTION DU FIBRINOGENE ET DE LA GLYCOPROTEINE IIB/IIIA	155
4.1. STRUCTURES ET MECANISME D'ACTION DES ANTI-IIB/IIIA.....	155
4.2. PHARMACOCINETIQUE DES ANTI-GPIIB/IIIA :.....	159
4.3. INDICATIONS DES ANTI-GPIIB/IIIA :	161
4.4. EFFETS INDESIRABLES DES ANTI-GPIIB/IIIA :.....	162
4.5. THROMBOPENIES DES TRAITEMENTS PAR INHIBITEURS DU COMPLEXE GPIIB/IIIA	163
4.6. CONTUITE A TENIR EN CAS DE THROMBOPENIE PRECOCE AUX ANTI-GPIIB/IIIA :.....	165
4.7. CONTRE INDICATIONS DES ANTI-GPIIB/IIIA :.....	165
4.8. RÉSISTANCE AUX ANTI-GPIIB/IIIA :	166
4.9. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR LES ANTI-GPIIB/IIIA :	168
5. NOUVEAUX ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES	169
5.1. INHIBITEURS DES RÉCEPTEURS PAR1 DE LA THROMBINE.....	170
5.2. INHIBITEURS DE L'INTERACTION P-SÉLECTINE/PSGL-1	171
<i>CONCLUSION</i>	<i>172</i>

INTRODUCTION

La maladie athérombotique est une pathologie très fréquente affectant l'ensemble du réseau artériel (cérébral, coronarien et périphérique) dont la morbidité et la mortalité sont élevées.

La thrombose artérielle est la résultante d'événements comprenant l'adhésion, l'activation et finalement l'agrégation plaquettaire initiée par le contact des plaquettes avec les structures sous endothéliales du vaisseau lésé.

L'activation de la coagulation est également un facteur important de par les liens étroits qui existent entre plaquettes activées et génération de thrombine. Le but des agents antithrombotiques est donc d'interférer avec cette cascade d'événements prothrombotiques.

Au-delà de leur rôle majeur dans la formation du thrombus artériel, les plaquettes sont également une source importante de protéines inflammatoires ; ces protéines sont des facteurs prépondérants dans la genèse de la maladie athéroscléreuse. Les agents antiplaquettaires ont donc un double effet : prévenir l'occlusion des vaisseaux et inhiber la progression de la maladie athéroscléreuse via la diminution de la production de facteurs plaquettaires pro-athérogéniques.

L'activation et l'agrégation des thrombocytes peuvent être influencées par toute une gamme de mécanismes :

- Inhibition de la synthèse de thromboxane (acide acétylsalicylique).
- Inhibition du récepteur de l'ADP P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel, cangrélor).
- Inhibition du récepteur de la GP IIb/IIIa (abciximab, tirofiban, éptifibatide).

- Inhibition de la recapture d'adénosine (dipyridamole).

- Inhibition de la prostacycline (ILOPROST).

Les inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire (IFP, ou inhibiteurs plaquettaires, appelés encore « antiplaquettaires », et souvent aussi, et abusivement, « antiagrégants plaquettaires ») préviennent efficacement les récurrences d'événements vasculaires chez les patients ayant une pathologie vasculaire démontrée ou de multiples facteurs de risque.

Notre travail a pour but de répertorier les inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire selon les connaissances actuelles dont la pharmacologie, la surveillance biologique au cours du traitement et la résistance aux ces médicaments.

*Première Partie : PLAQUETTES
SANGUINES.*

L'hémostase est l'ensemble de mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies en cas de lésion vasculaire. Et sont des Phénomènes localisés, rapides et régulés pour ne pas obturer tout le vaisseau.

Trois étapes essentielles de l'hémostase : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse. Ce qui nous concerne dans cette première partie est l'hémostase primaire et surtout les plaquettes sanguines et leurs fonctionnements.

L'hémostase primaire se définit comme une succession d'événements physiologiques qui aboutissent à la formation d'un amas de plaquettes agrégées sur la brèche vasculaire. Ce caillot plaquettaire suffit à arrêter le saignement au niveau des capillaires et doit être renforcé par la coagulation si le vaisseau endommagé est de plus gros calibre.

Les anomalies constitutionnelles ou acquises de l'hémostase se traduisant par des syndromes hémorragiques ou thrombotiques.

1. ULTRASTRUCTURE DE LA PLAQUETTE SANGUINE.

1.1 THROMBOPOIÈSE :

L'origine des plaquettes est singulière par rapport aux autres cellules sanguines. Les plaquettes sont en effet produites à partir des mégacaryocytes [1].

La maturation des mégacaryocytes est plus ou moins concomitante avec la polyploïdisation. Cette étape essentielle est visible par microscopie. Les modifications morphologiques sont accompagnées par une modification de l'expression de protéines plaquettaires. On distingue 4 stades de différenciation. Les mégacaryocytes de stade 1 (20% des cellules) expriment des protéines telles que la glycoprotéine α IIb. 2/3 des cellules en stade 1 de différenciation sont 16N. Les mégacaryocytes de stade 2 sont caractérisés par la présence de polyribosomes et par l'ébauche des granules α . L'intégrine β 3 et le fibrinogène sont synthétisés à partir de ce stade de différenciation. La majorité des mégacaryocytes précurseurs sont en stade 3 de différenciation, et sont caractérisés par l'expression de la quasi majorité des protéines plaquettaires. Enfin les mégacaryocytes thrombocytogènes ou de stade 4 représentent l'ultime stade de différenciation. Ces cellules sont identifiables par la présence de proplaquettes.

La formation d'un réseau de membranes de démarcation, l'augmentation du volume du cytoplasme, la production de granules sécrétoires en particulier de type α et l'expression des protéines plaquettaires sont les principaux événements

de la maturation cytoplasmique des mégacaryocytes. L'acquisition de ces caractéristiques structurales et fonctionnelles par les mégacaryocytes va permettre la formation des plaquettes.

1.1.1 Formation des proplaquettes

A ce stade les mégacaryocytes sont polyploïdes (4N-128N) avec un noyau multilobé.

Le cytoplasme renferme un important système membranaire interne (granules, réseau de membrane de démarcation). Ce système de membrane de démarcation est en continuité avec la membrane plasmique et se définit comme un réservoir de membrane indispensable pour la formation des proplaquettes [2].

L'élaboration des plaquettes est un processus dynamique impliquant notamment les éléments du cytosquelette. La formation des proplaquettes nécessite une grande organisation de manière à transformer le cytoplasme des mégacaryocytes, cellules de grande taille donc d'un volume important, en prolongements cytoplasmiques de 100 à 500 μm de long et de 2 à 4 μm de diamètre.

Les données de la littérature indiquent que la formation des proplaquettes commence à un seul endroit à la surface du mégacaryocyte. Puis par vagues successives se produit une arborescence pour former un réseau interconnecté de proplaquettes. L'allure générale de ces proplaquettes est une succession de renflements reliés par de fins ponts cytoplasmiques. La formation des proplaquettes se poursuit jusqu'à l'utilisation complète du cytoplasme et du DMS. A terme le noyau du mégacaryocyte est compacté et expulsé du corps de

la cellule pour être dégradé. La libération des plaquettes ne se produit qu'à l'extrémité de ces proplaquettes. En effet Italiano et al. ont montré sur des mégacaryocytes de souris analysés en vidéo-microscopie, que la formation des plaquettes murines se fait à l'extrémité distale des proplaquettes [3].

Le système des microtubules (dimères de tubulines α et $\beta 1$) joue un rôle important dans la formation des proplaquettes et la libération des plaquettes [4]. Les microtubules s'organisent en anneau à l'extrémité des proplaquettes de façon très similaire à leur organisation dans les plaquettes circulantes [5]. La présence de la tubuline $\beta 1$ est indispensable à la formation des proplaquettes et des plaquettes et une absence de microtubules entraînent une thrombocytopenie [6].

L'organisation des proplaquettes et leur agencement est indispensable pour permettre une production importante et écologique de plaquettes. Italiano et al. ont montré sur des mégacaryocytes murins que les proplaquettes forment de nombreuses ramifications ce qui permet de multiplier considérablement les extrémités libératrices de plaquettes [3]. De plus en utilisant la cytochalasine B (inhibiteur de l'assemblage de l'actine) les auteurs montrent que ceci n'empêche pas la formation et la croissance des proplaquettes mais que cela inhibe la formation de ramifications.

1.1.2 Libération des plaquettes :

Bien que la libération des plaquettes se produise à l'extrémité des proplaquettes, ces cellules ne possèdent pas un chimiotactisme fort. Ceci implique que les plaquettes doivent être libérées dans le courant sanguin donc dans les sinusoides médullaires de la moelle. Or la longueur des proplaquettes ne permet pas à l'ensemble des mégacaryocytes d'atteindre cette zone circulatoire. Les données de la littérature suggèrent un rôle important du stroma médullaire en particulier le collagène de type 1 ; les mégacaryocytes via les récepteurs GP VI et l'intégrine $\alpha 2\beta 3$ interagissent avec le collagène ce qui réduit la formation de proplaquettes à l'intérieur de la moelle [7]. Le fibrinogène endothélial favorise la formation des proplaquettes. A ce titre, Larson et al. ont montré que la présence de l'intégrine $\alpha IIb\beta 3$, récepteur au collagène et lorsqu'il est activé au fibrinogène, était indispensable pour la formation des proplaquettes [8].

La machinerie de l'apoptose serait impliquée dans la formation des plaquettes. Les mégacaryocytes présentent lors de la libération des plaquettes à leur surface un marquage positif à l'annexine V, une fragmentation de l'ADN et leur noyau est excentré [9]. De ce fait les expériences menées sur les protéines impliquées dans le phénomène d'apoptose ont été étudiées au niveau des mégacaryocytes matures. Ainsi la surexpression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 dans des mégacaryocytes CD41+ (ou GPIIb ou αIIb) inhibe totalement la formation des proplaquettes. Une fois les proplaquettes formées, l'activation des caspases devient diffuse dans tout le cytoplasme et conduit à l'apoptose du mégacaryocyte sénescant. En effet, l'élaboration de ces proplaquettes

s'accompagne d'une activation des caspases 3 et 9. L'inhibition de l'activité des caspases empêche cette différenciation [10].

Au final après 7 jours environs de différenciation, un mégacaryocyte (l'ensemble représente 0,05% des cellules de la moelle osseuse) produira en moyenne 104 plaquettes ce qui conduit à la formation au total par l'ensemble des mégacaryocytes de 1011 plaquettes par jours. Dans les 5 litres de sang, chez l'homme, la numération plaquettaire se situe entre 150 et 400 000 plaquettes/ μ L où 1/3 des plaquettes sont séquestrées dans la rate. Leur durée de vie est en moyenne de 8 à 10 jours et la production de plaquettes peut être multipliée par 10 en cas de stress suggérant ainsi une homéostasie réactive (24-48 heures après une thrombocytopenie induite) [11].

La régulation de la thrombocytopoïèse se fait via

- L'environnement par les cytokines libérées.
- les facteurs de transcription des mégacaryocytes. La finalité de cette régulation est de maintenir le nombre de plaquettes circulantes constant spécifique à l'individu. Les mécanismes vont donc agir sur la différenciation des mégacaryocytes et sur la production des plaquettes par ces cellules.

1.2 Structure plaquettaire au microscope électronique.

Les plaquettes sont les plus petits éléments circulant du sang. Elles se présentent au repos sous une forme discoïde avec un diamètre de 2 à 4 μm et un volume de 6 à 12 μm . L'observation en microscopie électronique permet de distinguer 3 régions : la membrane plasmique, le cytosquelette et les différents organites intracellulaires [12].

Figure 1 illustre l'ultrastructure d'une plaquette sanguine.

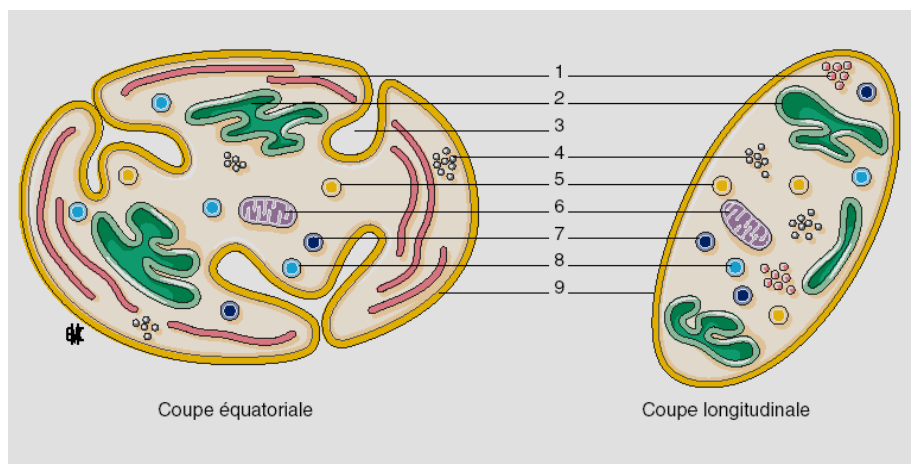


Figure 1 : Représentation schématique d'une plaquette sanguine. 1. Microtubule ; 2. Système tubulaire dense ; 3. Système canaliculaire ouvert ; 4. Glycogène ; 5. Lysosome ; 6. Mitochondrie ; 7. Granule dense ; 8. Granule α ; 9. Membrane plasmique. [47]

1.2.1 Membrane plasmique :

La membrane plasmique est constituée d'une bicouche de phospholipides contenant du cholestérol, lipide neutre, qui permet d'assurer une certaine stabilité et rigidité des membranes. Sont également insérés, dans cette bicouche, différents récepteurs dont les glycoprotéines impliquées dans la fonction plaquettaire.

La membrane plasmique présente de nombreuses invaginations ouvertes sur l'extérieur formant ainsi le système canaliculaire ouvert. Ce système permet, lors de l'activation des plaquettes, la libération du contenu de leurs granules de sécrétions. Ce système constitue enfin une importante source de membrane mobilisable lors du changement de forme des plaquettes.

De la même manière au niveau du cytoplasme plaquettaire, nous pouvons distinguer le système tubulaire dense, réseau de membrane semblable au réticulum endoplasmique qui séquestre le calcium et les enzymes impliquées dans la synthèse des prostaglandines. Il apparaît que les deux systèmes membranaires (système canaliculaire ouvert et tubulaire dense) soient étroitement liés pour favoriser la libération du contenu des granules de sécrétions.

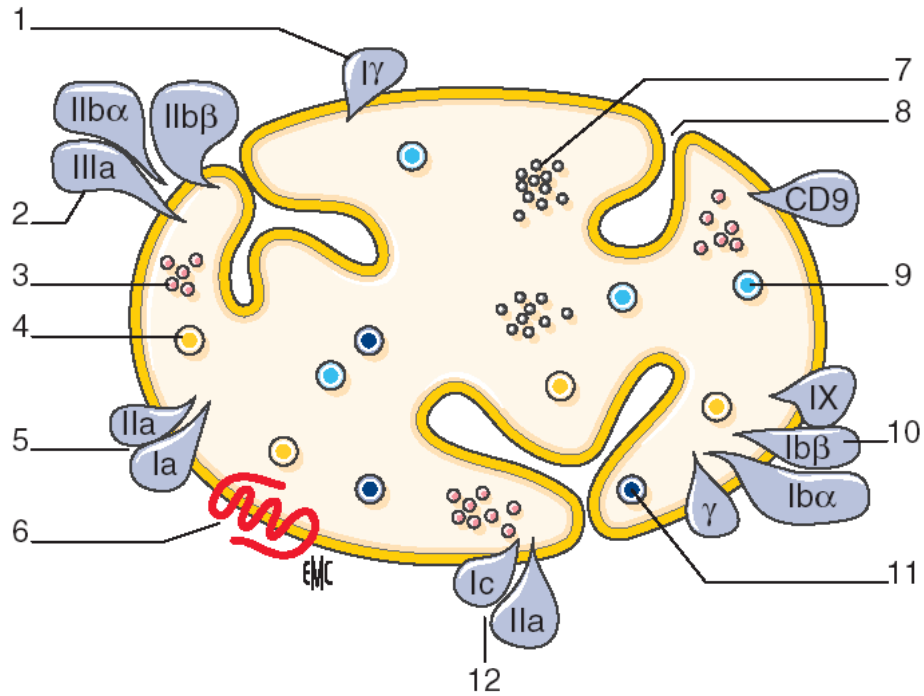


Figure 2 : Représentation schématique d'une plaquette. 1. GP IV (thrombospondine et collagène) ; 2. GP IIb-IIIa (fibrinogène et vWF) ; 3. Microtubules ; 4. Lysosome ; 5. GP Ia-IIa (collagène) ; 6. Récepteur d'agoniste primaire (thrombine) ; 7. Glycogène ; 8. Système canaliculaire connecté à la surface ; 9. Granule α ; 10. GP Ib-IX-V (FW) ; 11. Granule dense ; 12. GP Ic-IIa (fibronectine). [47]

1.2.2 Cytosquelette :

La membrane plasmique est supportée par un cytosquelette très développé, constitué par différents systèmes fibrillaires : les microtubules et les microfilaments d'actine. Ce cytosquelette joue un rôle important dans le changement de forme des plaquettes qui intervient lors de leur activation et de leur agrégation.

Le réseau sous membranaire de microtubules est responsable de la forme discoïde des plaquettes au repos. Ce réseau est l'assemblage de 8 à 12 tours de filament de microtubules. Dans les plaquettes les microtubules sont constitués de sous unité de dimères de tubuline α et β 1 qui s'organisent en protofilaments puis en filaments. Des protéines sont associées aux microtubules notamment la dynéine et la kinésine [13].

L'actine résulte de la polymérisation d'actine monomérique (actine G) en protofilaments qui vont s'associer deux à deux pour former le filament d'actine ou actine F. Environ 60% de l'actine est sous forme d'actine G dans les plaquettes au repos. Alors que le réseau de microtubules dans les plaquettes est principalement sous membranaire, le réseau d'actine s'organise différemment : on distingue un réseau intracellulaire et un réseau adjacent aux microtubules c'est-à-dire sous membranaire. Le réseau intracellulaire d'actine traverse de part en part la totalité du cytoplasme des plaquettes. Un maillage de courts filaments d'actine est présent sous les membranes plasmiques et du système canaliculaire ouvert. Différentes protéines sont associées aux filaments d'actines : on trouve l' α -actinine et la tropomyosine pour le réseau d'actine intracellulaire. La spectrine et la filamine sont essentiellement associées à l'actine sous

membranaire. Une partie de ces protéines permet la liaison du réseau d'actine avec des protéines membranaires comme les glycoprotéines α Ib β 3 et Ib [14].

1.2.3 Cytoplasme :

Le cytoplasme des plaquettes est composé d'un grand nombre d'organites comme des mitochondries, des grains de glycogène et différents types de granules.

Parmi les différents types de granules, les granules α sont les plus abondantes. Elles renferment des protéines chimiokines comme le facteur plaquettaire 4 (PF-4), des facteurs de coagulation (V, XI, XIII), la β -thromboglobine, des IgG plasmatiques, des protéines d'adhésion (facteur von Willebrand vWF, fibrinogène) et des facteurs de croissance (PDGF, TGF- β). Les membranes des granules α renferment de nombreuses molécules comme l'intégrine α Ib β 3, la P-sélectine et PECAM-1.

Les granules δ ou denses (denses aux électrons en microscopie électronique) sont moins nombreuses que les granules α ; elles contiennent des nucléotides comme l'ADP et l'ATP synthétisé in situ, du Ca^{2+} et de la sérotonine (5'HT) captée elle du plasma.

Les lysosomes renferment un certain nombre d'enzymes comme des hydrolases acides, des phosphatases acides, de la collagénase...

Les autres types d'organites composant le cytoplasme plaquettaire sont les mitochondries siège de la chaîne respiratoire, les peroxysomes qui contiennent la catalase responsable de la réduction du peroxyde d'hydrogène.

Les plaquettes ne contiennent pas de noyaux néanmoins elles renferment des ARNm issus des mégacaryocytes. Elles possèdent l'équipement nécessaire (polyribosomes, réticulum endoplasmique rugueux) pour la traduction de ces ARNm. Cependant cette activité traductionnelle est principalement limitée aux plaquettes nouvellement formées ou activées par des agonistes [15].

2. FONCTIONS DE LA PLAQUETTE SANGUINE

La fonction hémostatique assure le maintien du sang à l'état liquide et la masse sanguine, conditions indispensables à la vie. Ceci impose la prévention de toute thrombose intra-vasculaire intempestive. A l'inverse, lors de la lésion de l'endothélium vasculaire, il est indispensable que la réponse physiologique adaptée, l'hémostase, puisse se dérouler rapidement. L'hypothèse actuelle indique que la balance hémostatique est contrôlée par un équilibre entre les médiateurs anti-thrombogènes libérés par l'endothélium et ceux libérés par les plaquettes, pro-thrombogènes.

Nous décrirons succinctement le rôle de l'endothélium pour nous focaliser par la suite sur les plaquettes sanguines.

2.1 Endothélium vasculaire :

L'endothélium vasculaire contrôle la réactivité plaquettaire via trois principaux mécanismes :

- par le monoxyde d'azote (NO), synthétisé par les cellules endothéliales via l'enzyme eNOS (endothelial Nitric Oxide Synthase) à partir de L-arginine et d'oxygène. Le NO augmente le taux intraplaquettaire de GMPc, réduit le taux de calcium disponible et inhibe l'activité de la thromboxane synthase [16].
- par la prostacycline I₂ produite dans les cellules endothéliales principalement par la PGH synthase 2 et la prostacycline synthase à partir de l'acide arachidonique. La prostacycline déclenche via son récepteur (IP) couplé aux protéines G α s l'augmentation du taux intracellulaire d'AMPc ce qui au final inhibe la réponse plaquettaire [17].
- par l'ecto-adenosine diphosphatase ou ecto-ADPase enzyme exprimée par les cellules endothéliales qui limite la biodisponibilité en nucléotides pro-agrégants ADP et ATP [18].

L'endothélium fait partie intégrante du système hémostatique. La balance hémostatique comprend de l'autre côté les plaquettes sanguines.

2.2 Plaquettes sanguines :

Lors de la lésion de l'endothélium un déséquilibre de la balance hémostatique se produit en faveur de l'activation des plaquettes. En effet l'exposition par le sous-endothélium d'une surface pro-agrégante, la levée du frein antiagrégant exercé par l'endothélium et l'activité pro-agrégante de base des plaquettes, entraîne leur activation dont la finalité est de réduire la lésion de l'endothélium et de rétablir l'intégrité du vaisseau sanguin.

L'hémostase physiologique comprend un évènement déclenchant (lésion), des réactions qui font intervenir les plaquettes, l'endothélium et les facteurs de coagulation pour amener à une étape finale qui est la constitution d'un thrombus fibrino-plaquettaire. Schématiquement on distingue l'hémostase primaire qui comprend l'ensemble des interactions plaquettes-vaisseaux sanguins, la coagulation qui est l'ensemble des mécanismes qui permettent la transformation du fibrinogène en fibrine, et la fibrinolyse qui est l'étape de dégradation du caillot. Hémostase primaire et coagulation sont *in vivo* des réactions concomitantes et interconnectées.

Dans l'hémostase primaire, la formation d'un thrombus constitué par un agrégat de plaquettes reliées entre elles par le fibrinogène est une étape qui peut suffire à lorsque les lésions intéressent des capillaires. En effet, les plaquettes doivent adhérer au sous endothélium exposé, ce qui conduit à leur activation avec changement de forme et libération d'un certain nombre de médiateurs qui amplifient l'activation et le recrutement d'autres plaquettes circulantes. L'agrégation plaquettaire, via l'activation du récepteur plaquettaire au fibrinogène, l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ est la dernière étape de l'hémostase primaire.

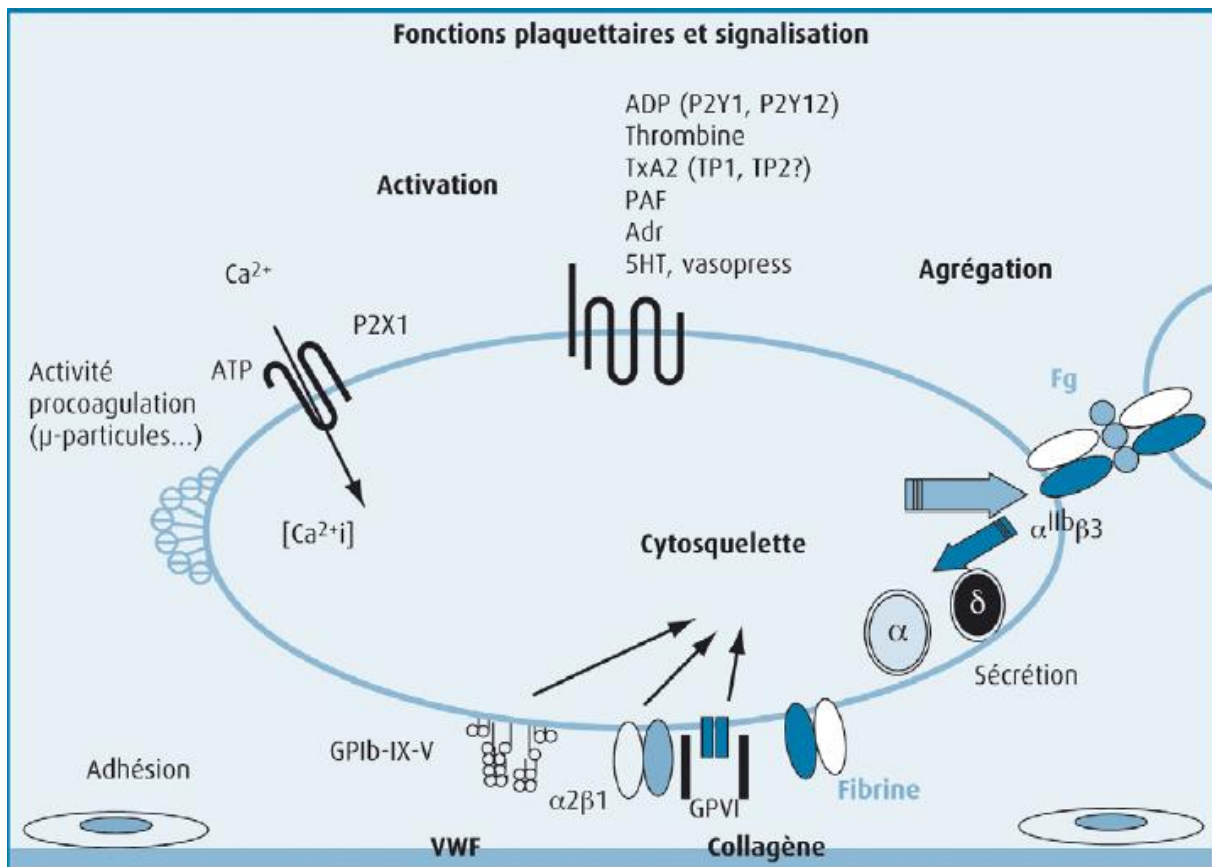


Figure 3: Mécanismes d'adhésion, d'activation et d'agrégation plaquettaire [57].

2.2.1 Adhésion :

L'adhésion des plaquettes au sous endothélium est permise par différents récepteurs qu'elles expriment à leur surface. Le collagène, l'un des constituants du sous endothélium, est le principal élément d'adhésion des plaquettes.

Nous décrirons les deux principaux récepteurs d'adhésion des plaquettes :

2.2.1.1 Complexe de glycoprotéines Ib-V-IX :

Il s'agit d'un complexe réunissant les glycoprotéines $Ib\alpha$, $Ib\beta$, V et IX. Les mécanismes d'adhésion des plaquettes sont déterminés en grande partie par les forces d'écoulement du sang au site de la lésion. Lorsque les forces de cisaillement sont importantes, comme cela se rencontre au niveau des artères de faible diamètre ou des artérioles, l'adhésion des plaquettes au collagène se fait par l'intermédiaire du complexe de glycoprotéines (GP) Ib-V-IX lié au facteur von Willebrand (vWF) lui-même lié au collagène du sous endothélium. Cette interaction n'est pas nécessaire dans les zones de faibles forces de cisaillements rencontrées au niveau des veines ou des artères [19]. De plus cette première interaction n'est pas en elle-même suffisante pour maintenir et consolider l'adhésion des plaquettes ; son bénéfice est néanmoins de permettre de ralentir les plaquettes au niveau du sous endothélium et de faciliter les interactions avec d'autres types de récepteurs d'adhésion dont les immunoglobulines de type GPVI.

Glycoprotéine VI :

De façon similaire à la liaison du complexe GPIb-V-IX-vWF-collagène, l'interaction de la GPVI-FcR γ (FcR γ , dimère de chaînes γ , récepteur des Fc des immunoglobulines) avec le collagène permet de déclencher un certain nombre de signaux intra-plaquettaires permettant d'augmenter l'affinité des récepteurs pour leur ligand. Ainsi dans les conditions de forces de cisaillements faibles, l'interaction des plaquettes avec le collagène se fait essentiellement via les intégrines $\alpha 2\beta 1$ et le complexe GPVI-FcR γ [20]. L'absence de GPVI empêche toute adhésion et activation des plaquettes et empêche également l'activation

d' $\alpha_2\beta_1$ suggérant son rôle primordial alors que $\alpha_2\beta_1$ aurait davantage une action de soutien [21].

2.2.2 Activation des plaquettes :

Une fois l'adhésion des plaquettes stabilisée et solide, un processus plus ou moins concomitant d'activation peut s'opérer. L'activation des plaquettes est la réponse engendrée par leur adhésion au site de la lésion. Cette activation se traduit par :

- Des modifications morphologiques des plaquettes.
- La production de thromboxane A₂ (TxA₂).
- L'activation du récepteur $\alpha_{IIb}\beta_3$.
- la libération du contenu des granules de sécrétion α et δ . Ce processus s'auto-amplifie de manière à permettre aux plaquettes ainsi accumulées et activées au site de lésion de s'agréger.

Nous décrirons tout d'abord les récepteurs impliqués dans cette étape, puis les modifications morphologiques observées et enfin les principales voies métaboliques engagées et notamment celle permettant la production de TxA₂.

2.2.2.1 Récepteurs d'activation :

Les récepteurs plaquettaire d'activation peuvent être regroupés au sein de 4 groupes selon le type de récepteurs et de signal engendré. Nous distinguons ainsi les récepteurs couplés aux protéines G hétérotrimériques (RCPG), les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK), les récepteurs de type intégrine et enfin les récepteurs canaux comme P2X₁, récepteur à l'ATP qui permet une entrée massive de Ca²⁺ dans les plaquettes [22].

Nous décrivons les principaux récepteurs puis les principales voies de signalisation impliquées.

2.2.2.1.1 Récepteurs couplés aux protéines G hétérotrimériques, RCPG :

Le recrutement de davantage de plaquettes est permis par l'accumulation dans une zone restreinte au niveau de la lésion, de médiateurs produits et/ou libérés par les plaquettes.

Ces médiateurs sont principalement les nucléotides ADP/ATP, le thromboxane A₂ (TxA₂) produit par les plaquettes, et la thrombine générée via le facteur tissulaire plasmatique sur la surface des plaquettes. Ces médiateurs agissent au niveau des plaquettes via des récepteurs couplés aux protéines G hétérotrimériques ou RCPG. Les protéines G sont constituées de trois sous unités G α , G β et G γ . Les différentes sous unités G α exprimées par les plaquettes sont G α s, q, 12/13, z et i2/3 [23].

a. Récepteurs à l'ADP :

L'ADP libéré des granules δ des plaquettes et dont l'action est auto et paracrine, se fixe aux RCPG P2Y1 et P2Y12 [24]. P2Y1 est couplé à la protéine $G\alpha_q$ alors que P2Y12 à $G\alpha_i2$. La présence des deux types de récepteurs semble nécessaire pour une action complète de l'ADP [25]. P2Y12 contribuerait plus spécifiquement que P2Y1 dans l'exposition par les plaquettes d'une membrane pro-coagulante et ainsi dans la génération de thrombine [26].

La réponse plaquettaire à la thrombine ou au TxA2 est potentialisée par les deux types de récepteurs suggérant ainsi le rétrocontrôle positif de ces agonistes via l'ADP et ses récepteurs pour maintenir et augmenter l'activation des plaquettes [27].

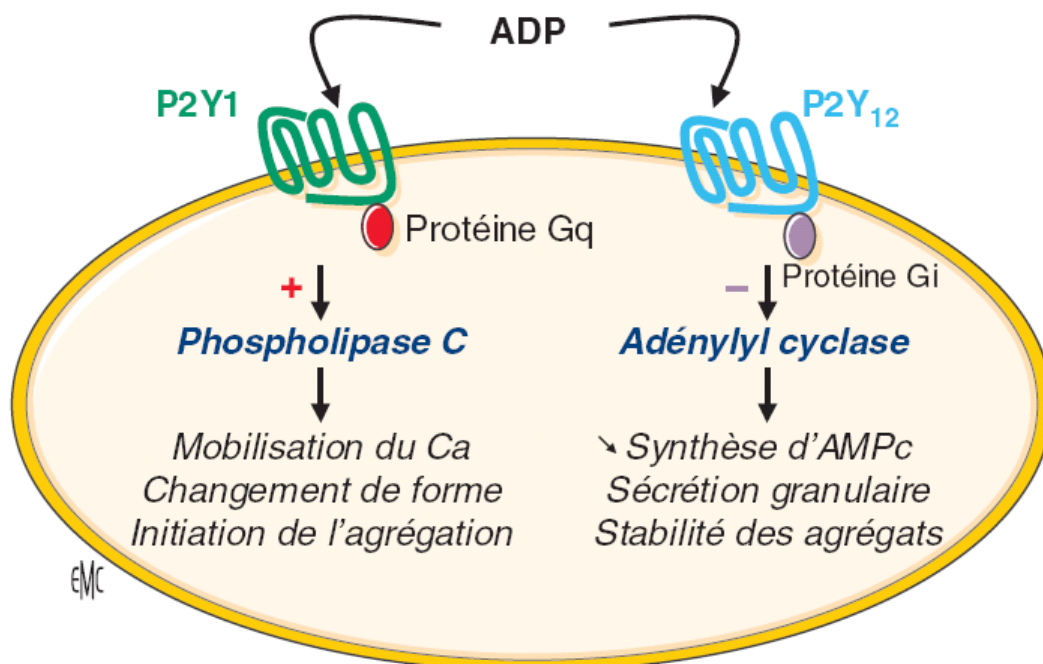


Figure 4 : Récepteurs de l'acide adénosine diphosphorique (ADP). [47]

b. Récepteurs à la thrombine :

La thrombine est le deuxième effecteur principal intervenant entre autre au cours de cette étape d'activation. Cette protéine catalyse la transformation du fibrinogène en fibrine, protéine indispensable pour stabiliser l'agrégat de plaquettes. La thrombine est synthétisée, après la lésion de l'endothélium, sur une surface procoagulante et grâce à l'action des facteurs de coagulation et du facteur tissulaire. La production locale de thrombine à la surface des plaquettes facilite son action sur ses récepteurs. Ceux-ci appartiennent aux RCPG appelés PAR « protease-activated receptor » [28]. La thrombine se lie à son récepteur, hydrolyse la partie N-terminale de ce récepteur démasquant ainsi une nouvelle extrémité responsable de l'activation. Les récepteurs PAR sont couplés aux protéines $G\alpha_q$, 12/13 et i.

Les plaquettes chez l'homme expriment les récepteurs PAR1 et PAR4. Les expériences ont montré que PAR1 est sensible à de faibles concentrations de thrombine alors que PAR4 nécessite au contraire de fortes doses de ligand [29].

c. Récepteurs au thromboxane A2 :

Le TxA2 est issu comme nous le verrons plus loin du métabolisme de l'acide arachidonique. Il agit localement en raison de sa courte demie-vie sur les récepteurs RCPG TP α et β également des cibles pour les prostaglandines PGG2 et PGH2. Ils sont couplés aux protéines $G\alpha_q$ et 12/13 [30]. Dans les plaquettes, TP α est majoritaire par rapport à TP β . L'inactivation chez la souris des récepteurs au thromboxane entraîne un défaut de formation d'un thrombus stable et réduit la progression de la plaque athéromateuse chez les souris ApoE [31].

d. Signalisation induite par les RCPG :

Pour induire la formation d'un thrombus, les agonistes, thrombine, ADP et TxA2 vont activer des protéines G spécifiques et ainsi permettre le changement de forme, la dégranulation et l'activation du récepteur $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$.

L'ADP active les protéines $G\alpha_q$ et i alors que le TxA2 et la thrombine stimulent les sous unités $G\alpha_q$ et $G\alpha_{12/13}$. Des expériences d'inactivation sélective des sous unités $G\alpha$ ont permis de mettre en évidence certaines de leurs caractéristiques dans la réponse plaquettaire.

Ainsi, les sous unités $G\alpha_q$, 13 et $i2$ apparaissent comme les plus importantes d'un point de vue fonctionnel au niveau des plaquettes. Plus précisément, la sous unité $G\alpha_q$ active les isoformes β_2 et β_3 de la phospholipase C (PLC) présentes dans les plaquettes. L'activation de la PLC β conduit à la formation à partir du phosphatidylinositol 4,5-diphosphate (PI4,5-P2) d'inositol triphosphate (IP3) et de diacyl glycérol (DAG) qui seront responsable respectivement de l'augmentation du calcium intracellulaire et de l'activation de la protéine kinase C [32].

L'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire provenant essentiellement du système tubulaire dense joue un rôle fondamental dans l'activation de nombreuses enzymes comme certaines phospholipases A2 dont nous verrons la fonction au niveau du métabolisme de l'acide arachidonique. Le Ca^{2+} et le diacylglycérol (DAG), activent la protéine CalDAG-GEFI, qui stimule la GTPase Rap1B impliquée dans l'activation de l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ [33]. En même temps il semblerait que Rap1B puisse être activée par la PI3- kinase [34].

Deux voies de signalisation seraient donc impliquées dans l'activation de l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$: celle faisant intervenir la sous unité $G\alpha_q$, PLC β , DAG et Ca^{2+} , l'autre $G\alpha_i$, PI3-kinase, le point commun étant l'activation de la protéine Rap1B. La sous unité $G\alpha_{13}$ est impliquée dans la voie de la kinase Rho [35]. Cette dernière inhibe l'activité de la phosphatase des chaînes légères de la myosine (MLC phosphatase) ce qui provoque une accumulation de chaînes légères de myosine phosphorylées impliquées dans le changement de forme des plaquettes.

Le récepteur à l'ADP, P2Y₁₂, est couplé à la protéine $G\alpha_i$; celle-ci inhibe l'activité de l'adénylate cyclase ce qui limite l'accumulation d'AMPc et ainsi favorise l'activation plaquettaire. Cette sous unité comme les sous unité $G\beta/\gamma$, est impliquée dans l'activation de la phosphatidylinositol 3 kinase (PI3-kinase) [36]. Les PI3-kinases sont des enzymes qui phosphorylent les positions 3 du noyau inositol des phosphoinositols (PIP) pour donner des PI3-P, PI3,4-P₂, PI3,5-P₂ et PI3,4,5-P₃. Le PI 3,4-P₂ est le substrat de la PLC γ 2 tandis que le PI3,4,5-P₃ permet la translocation vers la membrane de protéines contenant dans leur séquence un domaine PH « pleckstrin homology domain » notamment porté par la PLC γ 2. Ceci suggère que la PI3-kinase apporte le substrat pour l'action de la PLC γ 2, mais son implication dans l'activation directe de cette PLC n'est pas prouvée [33].

2.2.2.1.2 Récepteurs de type intégrines :

Les intégrines sont des hétérodimères associant une sous unité α et une sous unité β . Au niveau des plaquettes sont exprimées les intégrines $\alpha\text{IIb}\beta3$, $\alpha2\beta1$, $\alpha5\beta1$, $\alpha\nu\beta3$ et $\alpha6\beta1$. L'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta3$ joue un rôle fondamental dans la réponse plaquettaire ; c'est la glycoprotéine la plus abondante dans les plaquettes et lie dans les conditions basales, le vWF et la vitronectine et lorsqu'elle est activée le fibrinogène. Son activation est indispensable pour permettre les interactions plaquettes-plaquettes et la formation d'un thrombus. Enfin un défaut de son expression ou de son fonctionnement entraîne une pathologie hémorragique sévère la thrombasthénie de Glanzmann [37].

Les plaquettes reçoivent deux types de signalisation : une voie « inside-out » qui regroupe tous les événements qui concourent à l'activation des intégrines et particulièrement la glycoprotéine $\alpha\text{IIb}\beta3$. L'activation des intégrines déclenche une signalisation « outside-in » responsable de la réponse plaquettaire et notamment la libération du contenu des granules de sécrétion. La partie intracytoplasmique des intégrines permet le déclenchement de différents signaux parmi lesquels nous pouvons citer les phosphorylations de tyrosines kinases [38].

La partie intracytoplasmique des intégrines est en outre associée avec des protéines du cytosquelette comme l' α -actinine et la filamine [39].

L'activation plaquettaire associe plusieurs voies de signalisation interconnectées, dont la finalité est de permettre des modifications morphologiques, et d'amplifier la libération des agonistes pour le recrutement et la formation d'un agrégat de plaquettes.

2.2.2.2 Changement de forme des plaquettes :

En réponse aux agonistes, thrombine, ADP et TxA₂, les plaquettes via des modifications de leur cytosquelette passent d'une forme discoïde à une forme sphérique avec émission de filopodes ou de lamellipodes. Ces modifications s'accompagnent de la libération du contenu des granules de sécrétion renfermant des agonistes de l'agrégation plaquettaire.



Figure 5: Morphologies de plaquettes non activées et activées

Image de microscopie électronique de plaquettes au repos, partiellement activées et totalement activées (de gauche à droite).

Ceci implique donc des réarrangements des éléments du cytosquelette c'est-à-dire des filaments d'actine et de myosine. On observe une modification importante de l'organisation des filaments d'actine qui se fait en trois étapes :

- Perte de l'organisation du réseau d'actine sous membranaire par augmentation du calcium intracellulaire.
- Formation de sites de nucléation et de polymérisation.
- Assemblage de filaments d'actine pour la formation des filopodes et lamellipodes.

Les filopodes sont des expansions cytoplasmiques longues sous tendues par une organisation des filaments d'actine associant les protéines telles que l' α -actinine et la fascine.

Ils permettraient un ralentissement des plaquettes au site de lésion alors que la formation de lamellipodes, expansions membranaire plates en forme de feuillet, permettraient un étalement recouvrant une plus grande surface [19].

Lors du changement de forme des plaquettes se produit la phosphorylation des chaînes légères de myosine. Cette phosphorylation est sous la dépendance du système Ca^{2+} -calmoduline et de la voie Rho-kinase [40]. En l'absence de la sous unité $\text{G}\alpha_{13}$, aucun agoniste (thrombine, TxA_2 ou ADP) ne déclenche de modifications morphologiques, d'activation de la voie Rho-kinase ou de phosphorylation des chaînes légères de myosines [41].

2.2.3 Agrégation des plaquettes :

La principale conséquence de l'activation des plaquettes est d'activer l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta_3$. Il s'agit d'un hétérodimère transmembranaire qui lie, une fois activé, le fibrinogène et le vWF or la nature dimérique du premier et multimérique du second favorise la formation d'un maillage. La signalisation inside-out plaquettaire consécutive à leur activation induit un changement conformationnel de l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta_3$ augmentant ainsi son affinité pour le fibrinogène [42]. La signalisation outside-in engendrée par la liaison de l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta_3$ au fibrinogène participe à la dégranulation plaquettaire [43].

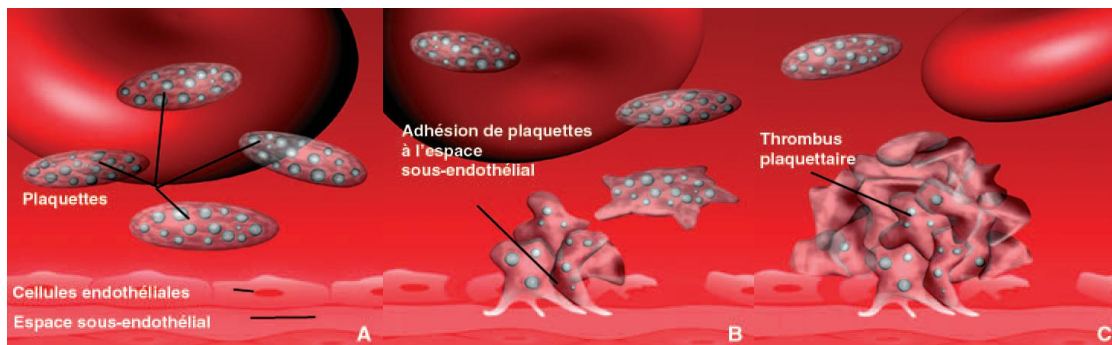


Figure 6. Adhésion et activation plaquettaire.

A. État normal.

B. Lésion endothéliale, adhésion puis activation plaquettaire.

C. Agrégation plaquettaire : formation du thrombus. [47]

Au final, l'amas de plaquettes est stabilisé par ses interactions avec le fibrinogène. Un réseau de fibrine former par l'activité procoagulante des plaquettes consolidera cet agrégat.

2.2.4 Sécrétion et activité procoagulante des plaquettes :

La sécrétion du contenu des granules plaquettaires permet d'augmenter l'intensité du signal d'activation et d'agrégation des plaquettes. Chronologiquement se produit d'abord la libération du contenu des granules α puis δ et enfin celui des lysosomes [44].

Enfin au cours du changement de forme se produit également un remodelage de la membrane plasmique des plaquettes. En effet ceci se traduit par une exposition de phosphatidylsérine à la face externe des plaquettes offrant ainsi une surface électronégative indispensable pour l'activation de certains facteurs de coagulation notamment pour la formation de thrombine [45]. La thrombine issue de la prothrombine, clive l'extrémité N-terminale des chaînes α et β du fibrinogène. Les monomères de fibrine ainsi formés polymérisent entre eux pour former un réseau.

L'activation des plaquettes et l'activation des cascades de coagulation sont deux phénomènes complémentaires et simultanés. La coagulation fait intervenir des facteurs de coagulation pour permettre la formation d'un réseau de fibrine qui enserre et consolide l'amas de plaquettes. La coagulation plasmatique fait intervenir des protéines de la coagulation, la vitamine K et le facteur tissulaire. Les facteurs de coagulation, zymogènes, sont désignés par des chiffres romains ; on distingue :

- Les facteurs vitamine K dépendants (prothrombine, facteurs VII, IX et X). Ils sont synthétisés dans le foie en présence de vitamine K.
- Les cofacteurs (facteurs V et VIII).
- Le facteur XIII qui stabilise le caillot de fibrine et enfin les facteurs XI, XII, la prékallikréine et le kininogène de haut poids moléculaire.

La coagulation est un processus local ainsi des inhibiteurs comme l'antithrombine, les protéines C et Z et le TFPI « tissue factor pathway inhibitor » maintiennent cette réaction au site de la lésion de l'endothélium.

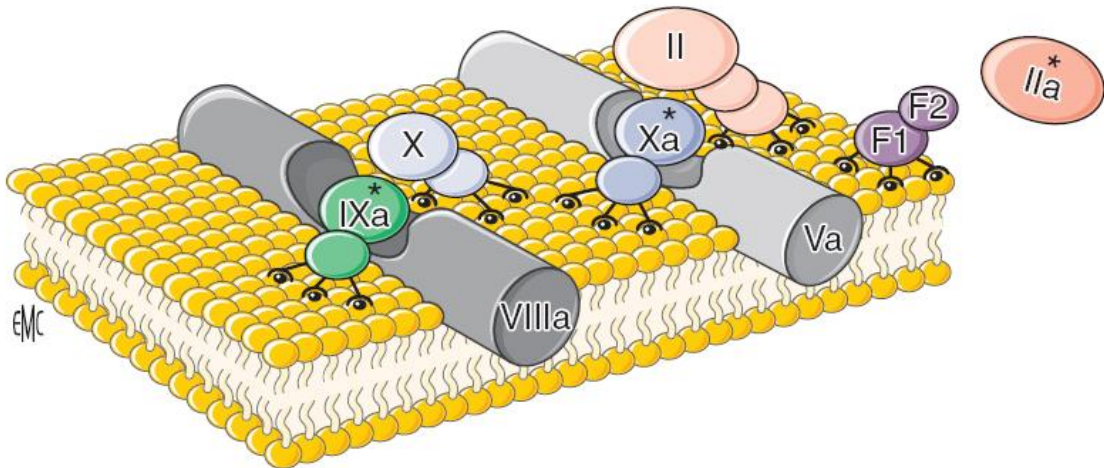


Figure 7. Coagulation plasmatique : un phénomène focal. [47]

3. MÉTABOLISME DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE ET SYNTHÈSE DU THROMBOXANE A2

L'acide arachidonique, acide gras polyinsaturé de 20 atomes de carbone, est le plus abondant acide gras composant les phospholipides membranaires. Il est à l'origine de la synthèse de nombreux prostanoides, dont le TxA2 et la prostacycline (PGI2) [46].

La PGHS (prostaglandine H2 synthétase) est une enzyme bifonctionnelle dotée d'une activité cyclo-oxygénase (Cox) aboutissant à l'endoperoxyde cyclique PGG2 et d'une activité peroxydase donnant naissance à la PGH2. Ces endoperoxydes cycliques instables sont très rapidement transformés, selon le type cellulaire, en prostaglandines dites de la série 2 (PGE2, D2, F2a et I2) et en TxA2 [47].

Vane en 1971 a découvert le mécanisme d'action de l'aspirine et des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en révélant la Cox plaquettaire comme étant leur cible privilégiée provoquant son acétylation irréversible. Il a été établi que les AINS avaient une efficacité variable selon l'origine tissulaire de la Cox. Ce n'est qu'en 1991 qu'une autre isoforme de la Cox, la Cox-2, a été identifiée. Elle serait moins sensible à l'aspirine. Enfin, la Cox-3, décrite en 1999, serait une isoenzyme particulièrement sensible au paracétamol [47]

La Cox-1, particulièrement abondante dans les plaquettes et les cellules endothéliales, est une enzyme constitutive, ubiquitaire, de 72 kDa, composée de 576 acides aminés. Le gène responsable de sa synthèse est de 22 kb et il est situé sur le chromosome 9.

La Cox-1 est essentiellement localisée dans le réticulum endoplasmique. Il s'agit d'une véritable enzyme de régulation qui contribue au maintien de l'intégrité de nombreuses muqueuses et à l'homéostasie.

La Cox-2, protéine de 74 kDa ayant une homologie de séquence d'environ 60 % avec la Cox-1, contient 587 acides aminés. Elle est essentiellement localisée dans l'enveloppe nucléaire, à l'état de traces dans les cellules au repos. Son gène de 8 kb est situé sur le chromosome 1 et appartient à la famille des gènes de réponse rapide. La Cox-2 est une enzyme dite d'adaptation, à expression inductible [47].

Leur régulation semble indépendante l'une de l'autre. Alors que les taux de Cox-1 resteront relativement constants, ceux de Cox-2 seront singulièrement élevés après stimulation par des cytokines pro-inflammatoires ou des facteurs de croissance [47].

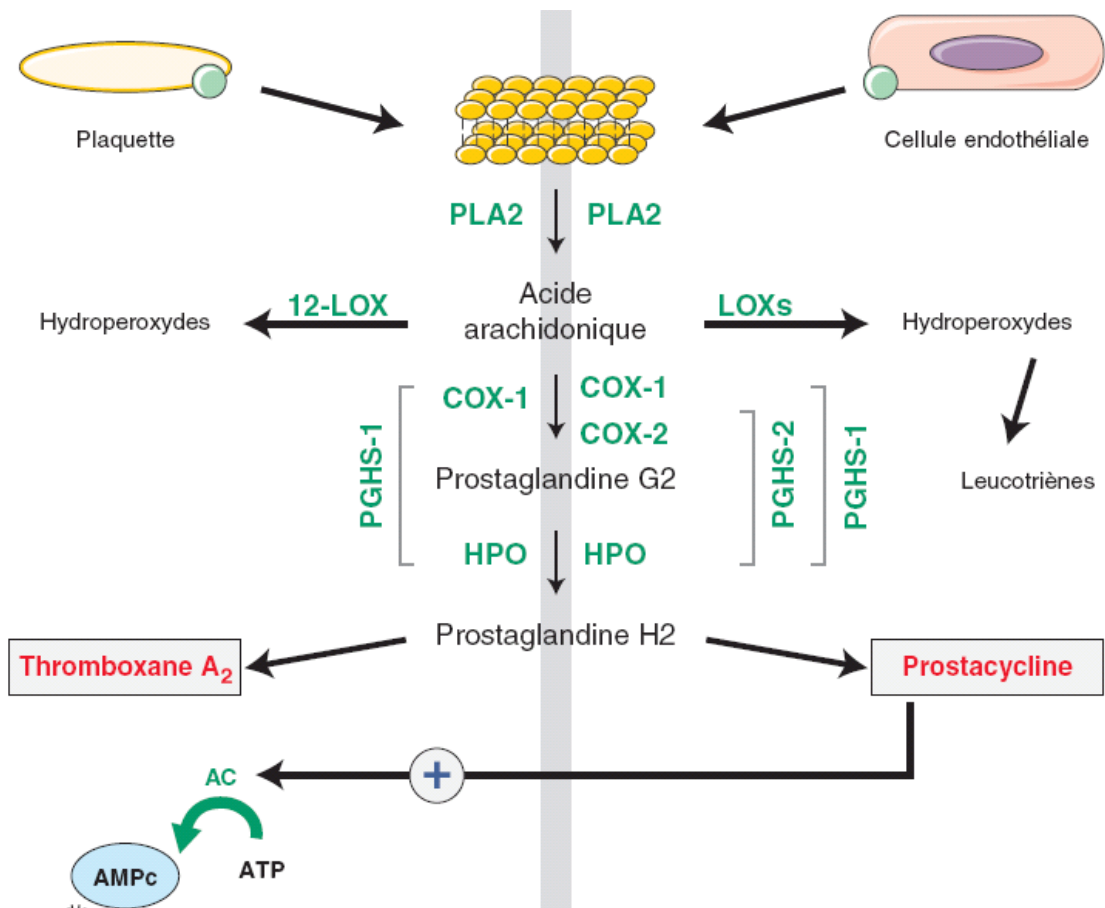


Figure 8 : Balance TxA₂/PGI₂. [47]

4. L'EXPLORATION PLAQUETTAIRE

4.1. Temps de saignement

Le temps de saignement est le seul test utilisable en pratique clinique pour évaluer la fonction plaquettaire globale *in vivo* et l'interaction plaquette – paroi vasculaire – sang. Du fait de son absence de sensibilité et répétabilité, le test de Duke (incision au vaccinostyle du lobe de l'oreille) est abandonné.

La méthode d'Ivy reste la méthode la plus couramment pratiquée. Elle consiste à réaliser une incision de la peau (désinfectée mais sèche) au niveau de la face antérieure de l'avant-bras avec une lame rétractable automatiquement et à usage unique. Pendant toute la mesure, une pression de 40 mmHg doit être appliquée. Le sang s'écoulant de la plaie est absorbé toutes les 30 secondes par un papier buvard placé à distance de l'incision sans faire pression sur les berges. Un temps de saignement normal est inférieur à 10 minutes. La standardisation de la technique et l'utilisation de lames automatiquement rétractables confèrent à cette technique une sensibilité et reproductibilité meilleure que la méthode de Duke [48]

Cependant, une grande variabilité de résultats entre les opérateurs a été observée, probablement à cause d'une pression excessive exercée par la lame sur la peau du patient. Ainsi, O'Kelly et al. pratiquent des temps de saignement répétés par des opérateurs différents chez des sujets normaux et observent des allongements du temps de saignement avec certains opérateurs, qui auraient pu conduire à un report d'intervention chirurgicale. Par ailleurs, le temps de saignement peut être allongé en cas d'anémie, d'utilisation d'héparine, et en cas

de fragilité capillaire notamment chez le sujet âgé. Au contraire, en cas de prise d'aspirine et de réelle altération de la fonction plaquettaire, le temps de saignement peut rester normal. Dans une méta-analyse restée célèbre, Rodgers et Levin [49] observent l'absence de fiabilité et de rôle prédictif de saignement donné par cette mesure. En l'absence de disponibilité du PFA-100® (platelet function analyser), le temps de saignement, pratiqué par des mains entraînées, reste un moyen rapide et peu onéreux de dépister une thrombopathie congénitale ou acquise et/ou une maladie de von Willebrand. Devant un saignement pathologique (ou antécédents) sans anomalie associée du taux de prothrombine, du temps de céphaline activé (TCA) et de la numération plaquettaire, son utilisation pourrait être justifiée en urgence. Le contexte d'urgence limite néanmoins la qualité de réalisation du test [48].

4.2. Temps d'occlusion ou PFA-100®

Le PFA-100® est un test relativement récent permettant d'apprécier la fonction plaquettaire in vitro sur du sang total.

Apparu à la fin des années 1990, il consiste à placer un échantillon de sang citraté dans une cupule maintenue à 37 °C. Le sang est ensuite aspiré au travers d'une membrane recouverte d'ADP et de collagène (PFA-ADP) ou d'adrénaline et de collagène (PFA-EPI) et constituée de pores s'obstruant au fur et à mesure de la formation du clou plaquettaire. Les résultats du PFA correspondent au temps d'obstruction totale des pores chez l'adulte.

Les valeurs normales du PFA-ADP sont inférieures à 120 secondes et celles du PFA-EPI inférieures à 160 secondes. Souvent assimilé à temps de saignement in vitro, le PFA est très sensible aux maladies de von Willebrand et à certaines thrombopathies comme la maladie de Glanzmann (déficit en glycoprotéine GpIIb/IIIa). Il est peu sensible à certaines thrombopathies comme la maladie du pool vide, et de sensibilité variable à l'effet de l'aspirine. Il permet donc d'évaluer les effets des substances inhibant la GpIIb/IIIa mais il ne permet pas de prédire le risque hémorragique sous aspirine. Son utilisation pour prédire le risque hémorragique ou thrombotique (notamment résistance à l'aspirine chez les patients sous antiagrégants) s'est révélée décevante dans de nombreuses situations. Il n'est pas considéré comme un test de référence hormis pour le dépistage des maladies de von Willebrand congénitales ou acquises. Enfin la principale limite du test est liée à de nombreuses valeurs anormales chez des sujets indemnes de pathologies de l'hémostase.

Ainsi le PFA-100® (surtout le PFA-EPI) peut être allongé jusqu'à 10 % chez des patients ne souffrant d'aucune anomalie de fonction plaquettaire. La cause pourrait en être le rôle prépondérant du facteur de von Willebrand dans les résultats comme des artefacts liés à la technique de prélèvement et à la mesure in vitro. D'autres tests d'évaluation de la fonction plaquettaire, plus faciles de réalisation que les tests d'agrégation plaquettaire et basés sur un principe proche du PFA-100®, sont en cours d'évaluation (Cone and platelet) analyzer, Platelet work, VerifyNow™ Aspirin, etc.) [48].

4.3. Tests d'agrégation

Les tests d'agrégation plaquettaire mesurent les modifications de densité optique d'un plasma riche en plaquettes et maintenu à 37°C sous agitation constante au cours de l'agrégation induite par différents stimuli à concentration spécifique. Les agonistes utilisés peuvent être forts (thrombine et collagène) et induisent alors une vague d'agrégation rapide et intense par libération secondaire de thromboxane A2 et sérotonine. Pour les agonistes plus faibles (ADP, épinéphrine, sérotonine), l'agrégation de moindre intensité peut être monophasique ou biphasique.

Ces tests, longs à réaliser, sensibles et peu spécifiques permettent de confirmer une thrombopathie mais n'évaluent pas le risque hémorragique (ou le rôle de la thrombopathie) dans la survenue de l'hémorragie. Ils ne peuvent être réalisés en urgence qu'exceptionnellement. Ces tests se pratiquent sur du plasma et n'évaluent que l'interaction plasma-plaquettes. Une partie des plaquettes peut être activée. La concentration minimale de plaquettes est de 100 000 éléments/mm³ et le taux d'hémoglobine doit être supérieur ou égal à 8 g/dl. Une technique d'agrégation plaquettaire dont l'évaluation se ferait par une technique d'impédancemétrie et non de densité optique permettrait de s'affranchir d'une partie de ces problèmes [48].

4.4. Mesure de l'agrégation plaquettaire in vitro

L'activation plaquettaire par agrégation peut être estimée en calculant simplement le rapport entre le nombre de plaquettes après activation et le nombre initial de plaquettes dans un échantillon fixé par un mélange d'EDTA-formaldéhyde. De façon plus habituelle, on fait appel à des techniques photométriques qui mesurent le taux d'agrégation en plasma riche en plaquettes, sous l'effet de différents inducteurs. L'ADP fut le premier inducteur à être utilisé. Ces techniques ne sont réalisables que si le nombre de plaquettes est supérieur à 100 G/L [50].

Les plaquettes sont placées en agitation constante à 37°C. L'agrégamètre enregistre en continu les modifications de la transmission lumineuse induites par l'agrégation des plaquettes mises en contact avec un agoniste. Les courbes enregistrées dans les conditions normales sont différentes selon l'agent agrégant utilisé. Les paramètres déterminés sont le pourcentage total d'agrégation, les vitesses initiale et maximale d'agrégation, ainsi que le temps de latence (paramètre important de l'agrégation au collagène) [50].

En cas d'absence ou en cas d'anomalie fonctionnelle du complexe des glycoprotéines IIb/IIIa (thrombasthénie de Glanzmann), les plaquettes perdent leurs capacités d'agrégation à tous les inducteurs sauf à la ristocétine.

L'étude de l'agrégation à la ristocétine est utile pour le diagnostic de la maladie de Jean Bernard et Soulier (absence de GP Ib + plaquettes géantes) et pour le typage de la maladie de Willebrand [50].

Dans les déficits granulaires, on recherchera des anomalies de la sécrétion induite par des agents tels que ADP, épinéphrine et collagène.

Si l'on suspecte une anomalie de la synthèse du thromboxane A₂, les plaquettes seront testées en présence d'arachidonate de sodium et d'un analogue des endoperoxydes de prostaglandines (U46619) [50].

Les autres inducteurs utilisés sont le peptide terminal du récepteur de la thrombine après clivage ou TRAP-6 (thrombin receptor activated peptide avec six résidus aminés ou SFLLRN), les 1-O-alkényl-2-Oacétyl- sn-glycéro-3 phosphocholine ou PAF (platelet activating factor), l'ionophore calcique A23187, le phorbol-myristate acétate (PMA) [50].

La technique d'étude de l'agrégation plaquettaire comporte plusieurs variantes : il est possible de travailler sur des plaquettes isolées du milieu plasmatique après filtration sur gel de sépharose ou lavage des cellules par des étapes de centrifugation ; en l'absence de plasma, il devient possible de tester l'agrégation à la thrombine en éliminant les interférences du plasma sur l'agrégation [50].

Certains agrégamètres permettent de travailler sur sang total par des mesures d'impédance, et ils peuvent aussi être équipés de photomultiplicateurs : ceux-ci sont capables de mesurer la libération plaquettaire de l'ATP par chimioluminescence ou bien les flux calciques intracellulaires en utilisant un fluorochrome adéquat. Il est désormais possible de suivre de façon continue le processus d'agrégation par mesure de la diffusion laser en fonction de l'évolution de la taille des agrégats, qui devient mesurable en temps réel sur plasma riche en plaquettes ou sur sang total non dilué [50].

4.5. Autres techniques explorant les fonctions plaquettares

Elles ne sont pas d'usage courant, et seront réalisées au cas par cas en fonction des résultats préalables de l'agrégamétrie ou bien, comme pour la cytométrie en flux, dans les cas où le volume des prélèvements sanguins est limité.

4.5.1. Glycoprotéines plaquettares

Les techniques électrophorétiques, qui nécessitent des volumes sanguins importants, ont été supplantées par les techniques de cytométrie en flux. Celles-ci présentent trois avantages majeurs : Il est possible de travailler sur de petits volumes de sang total ; l'analyse est possible même en cas de thrombopénie sévère (contrairement à l'agrégamétrie) ; enfin, si nécessaire, le résultat peut être rendu en urgence, dans l'heure qui suit le prélèvement.

Les anticorps utilisés reconnaissent un épitope normalement présent sur les glycoprotéines plaquettares, soit au repos : anti-IIb-IIIa (CD41-CD61), anti-Ib (CD42b), anti-Ia-IIa (CD49b-CD31) ; soit après activation : anti-GMP140 (CD62-P), anti-CD63, anti-LIBS/PAC-1, ou un épitope présent sur un ligand qui se fixe sur les plaquettes après activation : anti-RIBS, antifibrinogène, anti-vWF.

Ces techniques en cytométrie sont largement utilisées pour confirmer le diagnostic des thrombocytopathies sévères par anomalies des glycoprotéines de la surface plaquettaire [50].

4.5.2. Adhésion

Il n'existe pas de technique simple permettant d'apprécier l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium : le dispositif le plus physiologique est représenté par la chambre de Baumgartner. Il permet la détermination des plaquettes adhérentes à un sous endothélium d'aorte de lapin en fonction de taux de cisaillement variables par le flux. Il existe d'autres systèmes permettant la maîtrise des taux de cisaillement comme le cone-platelet analyser : en fonction de la vitesse de rotation, l'enregistrement par caméra permet l'analyse en fonction du temps. Ce type d'appareil utilise une matrice où les différents composants du sous-endothélium peuvent être fixés de manière contrôlée. Les techniques de rétention plaquettaire aux billes de verre ont été abandonnées. Pour mesurer l'adhésion au collagène, des tests sur colonne de sépharose ou sur filtre été proposés, l'agrégation plaquettaire étant inhibée en travaillant à pH acide ou sur EDTA [50].

4.5.3. Sécrétion

L'évaluation de la sécrétion plaquettaire in vitro repose sur diverses méthodes : dosage de la b-thromboglobuline, mesure de l'excrétion de la sérotonine marquée au ^{14}C , mesure par réaction de bioluminescence de la quantité d'ATP libérée par la plaquette, dosage de mépacrine incorporée aux granules denses par fluorimétrie ou cytométrie en flux. On peut également apprécier l'expression de la GMP-140 (CD-62P) des granules à la surface plaquettaire par la cytométrie en flux [50].

4.5.4. Métabolisme plaquettaire

Pour comprendre certains mécanismes physiopathologiques, il peut être utile d'explorer le métabolisme plaquettaire ; ces tests sont réservés à des laboratoires spécialisés [50] :

- Mesure des variations de concentrations intracellulaires du Ca^{2+} par des sondes fluorescentes (Indo-1, Fluo-3, Calcium-Green) ;
- Exploration du métabolisme de l'acide arachidonique radio marqué par analyse en chromatographie des lipides plaquettaires.
- Mesure des variations du taux d'AMPc intraplaquettaire par des techniques ELISA.
- Étude des phosphorylations des protéines plaquettaires.

L'indication de ces explorations reste exceptionnelle pour mieux comprendre certaines thrombopathies concernant des anomalies de l'activation et de la signalisation intracellulaire.

4.5.5. Autres récepteurs plaquettaires

Les techniques classiques pour déterminer la densité des récepteurs plaquettaires (purinocepteurs, récepteurs des catécholamines, prostanoïdes, adénosine, hydroxytryptamine, vasopressine, PAF, thrombine) et leur affinité aux agonistes et antagonistes demandent l'utilisation de radioligands. Elles peuvent se réaliser sur plaquettes lavées ou filtrées et sur membranes plaquettaires [50].

4.5.6. Immunologie plaquettaire

Les plaquettes sont le support de groupes antigéniques spécifiques qui sont le reflet de polymorphismes moléculaires. Chaque spécificité antigénique unique est désignée sous le terme HPA (human platelet antigen). Treize systèmes sont actuellement décrits.

Ils peuvent être la cible de processus d'allo-immunisation, responsable de thrombopénies foetomaternelles ou post-transfusionnelles. Le diagnostic repose sur le typage plaquettaire, réalisé actuellement par la mise en évidence du polymorphisme sur produit d'amplification génique et la recherche d'allo anticorps.

Des auto-anticorps peuvent se développer dans les situations de dérèglement immunitaire et au cours du purpura thrombopénique auto-immun (PTAI), les épitopes reconnus étant situés le plus souvent sur le complexe GPIb-IX et IIb-IIIa. Ces anticorps peuvent aussi induire une thrombopathie. La présence d'immunoglobulines fixées sur la surface des plaquettes (test de Coombs plaquettaire) n'est pas spécifique et il est préférable de rechercher les

autoanticorps spécifiques par des techniques de type MAIPA (monoclonal antibody specific immobilization of platelet antigen) ou western blot. Cependant, ces techniques ne sont pas toujours indispensables au diagnostic du PTAI [50].

4.5.7. Activité coagulante

L'activité coagulante des plaquettes correspond à l'activité prothrombinase : un test indirect consiste à doser le facteur II résiduel dans le sérum 24 heures après coagulation. Un temps de coagulation activé au moyen de PAF et/ou de kaolin peut être mesuré en sang total, de façon automatisée grâce à l'appareil HemoStatus™ (Medtronic). Cette activité peut être mesurée au moyen de substrats chromogènes ou fluorescents après recalcification du PRP et/ou activation plaquettaire. Elle est aussi dépendante de l'expression de phosphatidylsérine à la surface des plaquettes et de leur capacité à générer des microparticules membranaires exprimant ce même type de phospholipide anionique (FIII ou PF3) : cette particularité est appréciée par le marquage à l'annexine V. [50]

4.5.8. Techniques mesurant l'activation des plaquettes ex vivo

L'augmentation du taux de β -thromboglobuline (β -TG) permet d'estimer une activation plaquettaire in vivo, mais la mesure de la β -TG plasmatique doit être réalisée avec des conditions de prélèvement très strictes : prélèvement sans garrot, rejet du premier millilitre de sang et recueil du sang sur l'anticoagulant de Ludlam et Cash, conservé à + 4 °C et centrifugé à froid. Le taux de β -TG est comparé à celui du PF4 ; le ratio β -TG/PF4 doit rester supérieur à 2,3 du fait des

clairances de ces molécules. Un ratio proche de 1 est en faveur d'une activation plaquettaire produite au cours du prélèvement.

La cytométrie en flux permet d'apprécier les modifications du complexe IIb-IIIa après activation (complexe IIb-IIIa activé et fixation du ligand fibrinogène), l'expression membranaire des protéines granulaires (CD62-P), lysosomiales (CD63) ou le clivage de la GP V (qui est aussi mesurable par ELISA dans le plasma) et la liaison des protéines plaquettaires sécrétées comme la thrombospondine. Ces techniques manquent de sensibilité car les plaquettes activées *in vivo* ont une durée de vie très courte ; la détermination des agrégats mixtes monocytes-plaquettes serait une meilleure approche. Les plaquettes activées ont aussi la propriété de relarguer des fragments ou microparticules constituées d'une surface membranaire riche en phospholipide de type phosphatidylsérine ; celles-ci peuvent être recherchées dans le plasma par des techniques de double marquage à l'annexine-V et d'anticorps antiglycoprotéines plaquettaires comme un anti-GP Ib (CD41b).

En somme, le diagnostic des thrombocytopathies repose essentiellement sur l'étude de l'agrégation plaquettaire en PRP complétée par une analyse de cytométrie en flux, l'appareil étant facilement accessible dans les laboratoires d'hématologie. Les autres techniques citées sont davantage utilisées en laboratoire de recherche ou pour une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques [50].

*Deuxième Partie: INHIBITEURS
DU FONCTIONNEMENT
PLAQUETTAIRE*

Les inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire (IFP, ou inhibiteurs plaquettaires, appelés encore « antiplaquettaires », et souvent aussi, et abusivement, « antiagrégants plaquettaires ») sont utilisés essentiellement pour prévenir la thrombose artérielle compliquant l'athérosclérose. Il s'agit des antiactivateurs (aspirine, thiénoxydines, dipyridamole), et des inhibiteurs de l'agrégation (« anti-IIb/IIIa »). L'aspirine (acide acétylsalicylique) et le flurbiprofène inhibent la synthèse de thromboxane (TX).

Les plus petites doses quotidiennes d'aspirine qui se sont révélées cliniquement efficaces selon les contextes cliniques sont 50, 75 et 160 mg. Quand un plein effet doit être obtenu rapidement, il faut administrer une dose de plus de 100 mg. L'effet est irréversible, et persiste pendant toute la durée de vie résiduelle des plaquettes, soit 10 jours au maximum. Au contraire, l'effet du flurbiprofène disparaît en 24 heures. L'administration de clopidogrel (1 comprimé de 75 mg par jour) entraîne la diminution de la réactivité plaquettaire à l'adénosine diphosphate (ADP) au bout de quelques jours ; cet effet est aussi irréversible. Dans le contexte des prothèses endocoronaires, une dose de charge (au moins 300 mg) est souvent utilisée, mais le meilleur schéma posologique ne paraît pas encore bien établi.

L'association aspirine plus clopidogrel est logique : deux systèmes d'amplification de l'activation plaquettaire sont inhibés. L'abciximab, l'éptifibatide et le tirofiban sont administrés par voie intraveineuse (en plus du traitement par aspirine). Ils inhibent la liaison au complexe glycoprotéique IIb/IIIa de protéines (comme le fibrinogène) impliquée dans l'agrégation, liaison qui survient après activation plaquettaire. Ainsi, l'agrégation peut être inhibée quel que soit l'activateur.

Les indications reposent pour la plupart sur les résultats de plusieurs essais thérapeutiques, ayant souvent fait l'objet de méta-analyses. Il existe des recommandations de groupes d'experts et des sociétés professionnelles, qui sont en rapide évolution du fait d'une recherche clinique très active. Des associations sont utilisées dans plusieurs circonstances où le risque thrombotique peut être considéré comme élevé.

Il n'y a pas de surveillance biologique utilisable en pratique courante pour déterminer l'intensité de l'effet antiplaquettaire et éventuellement adapter le traitement. Un effet hémorragique est attendu, même si des précautions sont prises, notamment en cas d'effraction vasculaire ; ce risque amène à n'utiliser les associations que dans certaines circonstances, et limite l'utilisation d'aspirine en prévention primaire [51]

1. PLACE DES ANTIPLAQUETTAIRES DANS L'ATHÉROSCLÉROSE

La prescription repose sur l'existence d'une indication démontrée ou admise : schématiquement tout malade avec athérosclérose symptomatique. Elle nécessite la recherche préalable des contre-indications et précautions d'emploi, ainsi que la revue des autres prescriptions médicamenteuses (risques d'interactions).

1.1. DONNÉES GÉNÉRALES :

Les IFP sont essentiellement utilisés pour prévenir la thrombose artérielle compliquant l'athérosclérose. En effet, ce type de thrombose implique la génération de thrombine à la surface d'un nombre suffisant de plaquettes activées résidant durablement à l'interface entre une plaque rompue ou érodée et le sang circulant. [51]

Les indications reposent en général sur les résultats de plusieurs essais thérapeutiques, récapitulés de manière exhaustive dans le gigantesque travail collaboratif de méta-analyse comportant trois volets (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994). L'actualisation de la méta-analyse collaborative porte sur environ 135 000 malades inclus dans des essais où un groupe de malades recevant un IFP (le plus souvent aspirine) est comparé à un groupe témoin. Le critère de jugement principal consiste en la survenue d'un événement cardiovasculaire grave, soit un décès de cause cardiovasculaire, soit un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou hémorragique non mortel, soit enfin un infarctus du myocarde (IDM) non mortel ; il s'agit donc d'un critère « combiné ». La durée de ces études est variable (1 mois à quelques années), mais

le résultat général mérite d'être pris en considération : événements graves chez 10,7 % des sujets du groupe traité et 13,2 % des malades du groupe contrôle, la différence étant statistiquement très significative.[51]

Dans l'ensemble, la mortalité de cause cardiovasculaire est réduite d'un sixième, les accidents vasculaires cérébraux non mortels sont réduits d'un quart, enfin les infarctus du myocarde non mortels sont réduits d'un tiers. Globalement, les hémorragies intracrâniennes (HIC), qui sont prises en compte dans le critère AVC, sont augmentées de 22 % à 95 %, et les hémorragies graves extracrâniennes sont augmentées d'environ 50 %. Les résultats sont analysés comme étant cohérents quelle que soit la raison d'inclusion dans l'essai (la situation clinique plus particulièrement étudiée – la topographie des lésions), sauf pour les accidents ischémiques cérébraux à la phase aiguë. Des recommandations précises et argumentées existent aussi pour la prévention cardiovasculaire dite primaire [51]

1.2. TRAITEMENTS AU LONG COURS

Pour les traitements chroniques, la prescription passe par le choix du médicament : aspirine ou clopidogrel ; en cas de symptomatologie cérébrale, un traitement possible est l'association (dans un seul médicament) aspirine plus dipyridamole (forme à libération contrôlée). Pour les traitements par aspirine, la tendance est d'utiliser la plus petite dose quotidienne démontrée antithrombotique (75 mg). Les associations de médicaments antithrombotiques sont de plus en plus souvent utilisées, mais elles augmentent souvent le risque hémorragique : elles relèvent donc de la responsabilité d'un médecin spécialisé et expérimenté. Dans le cas des prothèses endocoronaires, l'association aspirine plus clopidogrel est recommandée pendant 4 semaines.

L'association aspirine plus anticoagulant oral doit être réservée à quelques cas particuliers [51].

1.3. PHASE AIGUË DE LA PATHOLOGIE CORONAIRE :

Les traitements antithrombotiques à la phase aiguë de la pathologie coronaire athéroscléreuse sont bien codifiés : schématiquement toujours aspirine (avec dose de charge de 160 mg si initiation), sauf si contre-indication, auquel cas une solution est la prescription de clopidogrel (en dehors d'un risque hémorragique non en rapport avec une toxicité digestive). Souvent, en cas de syndrome coronaire aigu sans susdécalage persistant du segment ST et/ou prothèse endocoronaire, une bithérapie antiplaquettaire est utilisée plus clopidogrel ou plus anti-IIb/IIIa (voire les trois).[51]

2. AUTRES INDICATIONS DES TRAITEMENTS PER OS :

En dehors des indications cardiaques, il existe certaines indications particulières (pathologies vasculoplacentaires, certains syndromes myéloprolifératifs, présence durable d'anticorps antiphospholipides) que nous aborderons de façon plus approfondie.

2.1. FIBRILLATION ATRIALE ET PROTHÈSES VALVULAIRES :

En cas de fibrillation atriale (FA) à faible risque thromboembolique, un traitement par aspirine peut être préféré à un traitement anticoagulant, par rapport auquel il est moins efficace mais aussi moins compliqué à réaliser et moins hémorragipare. La nécessité d'un traitement antivitamine K (AVK) est indiscutable en cas de prothèse valvulaire mécanique, et en cas de fibrillation atriale (FA) associée à une valvulopathie. Sur la base de deux études randomisées, un traitement par aspirine (100, voire 75 mg j⁻¹) peut être ajouté en cas d'événement thromboembolique malgré une anticoagulation répondant aux critères de qualité ou, dans certains cas, avec risque thromboembolique élevé. Il peut être administré seul chez les patients porteurs de prothèses biologiques en rythme sinusal, au-delà des 3 premiers mois (pendant lesquels un traitement AVK est recommandé). [51]

2.2. GROSSESSE : HYPERTENSION ARTÉRIELLE AU COURS DE LA GROSSESSE, PATHOLOGIE VASCULAIRE PLACENTAIRE :

Selon le jury de la conférence de consensus sur « Thrombophilie et grossesse », la pathologie vasculaire placentaire (PVP) regroupe certaines pathologies obstétricales liées à une anomalie de vascularisation du placenta, responsable d'une ischémie placentaire : la prééclampsie, l'éclampsie, l'hématome rétroplacentaire, une part importante des morts fœtales in utero (MFIU) et des retards de croissance intra-utérins (RCIU). Pour qu'une étiologie vasculaire du RCIU ou de la MFIU soit retenue comme probable, il est nécessaire qu'une enquête étiologique bien menée ait été réalisée permettant d'éliminer les autres causes non vasculaires.

Une méta-analyse de 39 études (30 563 femmes) consacrées aux effets d'un traitement IFP (essentiellement aspirine à faible dose) chez les femmes à risque de prééclampsie suggère que ce type de traitement permet une réduction statistiquement significative mais modeste de ce risque, sans réduction de la survenue d'éclampsie, ni de la mortalité maternelle, mais avec réduction du risque vital pour l'enfant. La sélection des parturientes pouvant le plus bénéficier d'une telle prévention et ses modalités exactes restent discutées : les indications d'un traitement par aspirine ne sont pas bien codifiées et restent souvent empiriques. Le jury de la conférence de consensus sur « Thrombophilie et grossesse » a écrit : « un traitement préventif par aspirine à faible dose (100 à 160 mg par jour), prescrit entre 12 et 35 semaines d'aménorrhée, est recommandé chez les patientes ayant un antécédent de PVP » [51].

2.3. ANTICORPS DITS « ANTIPHOSPHOLIPIDES » :

Les syndromes des « antiphospholipides » (SAPL) se définissent par des manifestations thrombotiques ou obstétricales et la présence durable d'anticorps dits « antiphospholipides » ; il existe assez souvent une thrombopénie (modérée en règle) [52]. Le SAPL est dit secondaire s'il existe un lupus, sinon, il est dit primaire.

En cas de manifestation thrombotique quel que soit le territoire, une tendance actuelle est de préférer un traitement AVK à un traitement par aspirine, [52]. voire de recourir à une association des deux et, pour certains, d'envisager de viser un international normalized ratio (INR) plutôt élevé. D'autres considèrent que pour la prévention des récurrences d'ischémie cérébrale, la warfarine n'est pas clairement supérieure à un traitement par aspirine, hormis en cas de syndrome de Sneddon. Pour la prévention primaire chez le lupique qui a de tels anticorps, une analyse décisionnelle conduit à envisager l'administration d'aspirine. Il y a des rapports anecdotiques d'évolution favorable de la numération plaquettaire, en cas de thrombopénie. Une thrombopénie ne contre-indique pas un traitement par aspirine, si elle est modérée et non hémorragique.

Dans le cadre de l'étude WARSS de prévention secondaire des accidents ischémiques cérébraux (AIC) non liés à une cardiopathie emboligène, l'étude emboîtée APASS (antiphospholipid antibodies and stroke study) n'a pas montré d'interaction entre le traitement (aspirine 325 mg j⁻¹ ou AVK INR 1,4-2,8) et la présence d'anticorps dits antiphospholipides.

Une méta-analyse suggère que le traitement le plus efficace pour prévenir les terminaisons prématurées de grossesse lorsque des anticorps antiphospholipides (APL) sont présents consisterait en l'association aspirine plus héparine (réduction de 54 %), tandis qu'un traitement par aspirine serait insuffisant et qu'un traitement associant aspirine et corticoïdes résulterait en une augmentation de la prématurité. Le jury de la conférence de consensus sur « Thrombophilie et grossesse » a écrit : « L'association aspirine-héparine de bas poids moléculaire (HBPM), prescrite dès le début de la grossesse, a montré une efficacité dans la prévention du risque de pertes fœtales précoces à répétition associées à la présence d'anticorps APL ». Cependant, Middeldorp a attiré l'attention sur le fait que l'intérêt du traitement par aspirine n'est pas démontré : 100 descriptions et seulement quatre études randomisées, aucune d'entre elles avec un placebo d'aspirine ; alors qu'il existe des arguments pour une augmentation du risque de fausse couche si une femme enceinte est exposée à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), dont aspirine à doses antalgiques toutefois. [51]

2.4. SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS :

La question de la prévention antithrombotique se pose surtout pour la polyglobulie primitive et la thrombocythémie essentielle. Le groupe de travail Polycythemia Vera Study Group n'a pas conduit d'étude spécifique sur la prévention de la thrombose au cours de la thrombocythémie essentielle, alors qu'il avait montré qu'en cas de polyglobulie primitive, une forte dose d'aspirine (trois fois 300mg par jour) administrée avec dipyridamole, n'avait pas d'effet antithrombotique détectable et était associée à un risque d'hémorragie digestive [51].

Une étude préliminaire menée par le groupe collaboratif européen ECLAP a montré qu'une faible dose quotidienne de 40 mg était bien tolérée et capable d'inhiber la synthèse de TX chez ce type de patients [53]. L'étude clinique a porté sur 518 patients avec hématokrite et numération plaquettaire normalisés et a comparé deux groupes de traitement par randomisation : 100 mg quotidiens d'aspirine à libération contrôlée versus placebo pendant 60 mois. Elle a montré une bonne tolérance et une réduction (non statistiquement significative) du critère combiné IDM plus AVC plus mortalité cardiovasculaire, et de la mortalité globale, et une réduction significative du critère associant thromboses artérielles et veineuses et mortalité cardiovasculaire [54].

La tendance est d'utiliser de faibles doses d'aspirine (les doses généralement préconisées à l'heure actuelle en pathologie artérielle), à chaque fois qu'il y a une indication propre, indépendante du syndrome myéloprolifératif, [55] et d'y surseoir en cas de signes hémorragiques, de numération plaquettaire très élevée,

ou de déficit (acquis) en facteur Willebrand, ou encore d'antécédent d'hémorragie digestive.

Le traitement par aspirine doit être envisagé comme prévention primaire artérielle chez un sujet qui présente les facteurs de risque classiques, mais c'est plutôt l'option de la cytoréduction qu'il faudrait prendre, surtout après 60 ans, pour maintenir la numération plaquettaire en dessous de 600 G.L^{-1} . L'association cytoréduction-aspirine est avant tout envisagée pour les malades avec antécédent clinique artériel. Le recours à l'aspirine est fréquent au cours des grossesses, malgré l'absence d'étude prospective ; la question de l'accouchement et de l'éventuelle analgésie péridurale est particulièrement délicate dans ce contexte. [51]

Le degré de prolongation du temps de saignement après administration d'aspirine est plus important chez les malades avec thrombocythémie essentielle que chez les autres sujets, ce qui peut recevoir plusieurs explications moléculaires [51]. Au cours de la thrombocythémie essentielle, l'administration d'aspirine a très souvent un effet spectaculaire sur les manifestations distales microvasculaires type érythromélgies ; chez un patient qui n'est pas traité au long cours par aspirine, il faut donner au moins une dose de 325 mg pour avoir immédiatement le plein effet [51].

Il n'y a pas d'indication à l'administration d'un traitement IFP en cas de thrombocytose réactionnelle (certaines causes étant elles-mêmes un facteur de risque veineux, la prophylaxie médicamenteuse repose sur les anticoagulants) [55].

2.5. MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES :

Les IFP sont, semble-t-il, encore largement utilisés dans cette indication, essentiellement dans l'espoir de prévenir les rechutes, bien qu'aucune étude contrôlée n'ait validé cette indication, et bien qu'il n'existe pas non plus d'étude biologique montrant leur effet préventif de l'agrégation plaquettaire en présence de formes de masse moléculaire anormalement élevée du facteur von Willebrand [56].

En l'absence d'arguments forts concernant l'efficacité des IFP dans cette indication, et du risque d'hémorragie potentiellement grave, il est suggéré de différer leur introduction jusqu'au moment où la numération plaquettaire atteint un certain seuil (au moins 50 G.L^{-1}), et de ne pas utiliser une thiénoxyridine [51].

3. INHIBITEURS DU FONCTIONNEMENT PLAQUETTAIRE CLASSIQUES

3.1. INHIBITEURS DE COX-1 : ASPIRINE ET FLURBIPROFENE

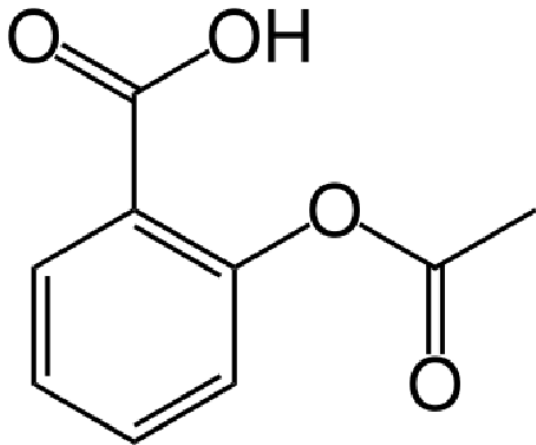
3.1.1.HISTORIQUE

L'action antiplaquettaire de l'aspirine est découverte par O'Brien en 1968. En 1971 John Vane révèle le mécanisme d'action de l'aspirine [58] En 1991, deux isoformes de cyclooxygénase ont été découvertes : la Cox-1 constitutive et ubiquitaire et la Cox-2 inducible dans les cellules nucléées [59].

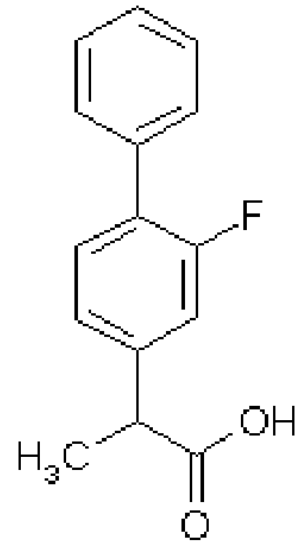
Seule la Cox-1 existe dans les plaquettes bien que cela ait été dernièrement remis en question [60] avec la présence de Cox-2 dans les plaquettes issues des progéniteurs mégacaryocytaires. À ce titre, les plaquettes constituent la cible cellulaire privilégiée de l'aspirine et des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [61].

Dernièrement, un troisième isoforme, la Cox-3, inhibé surtout par le paracétamol [62].

3.1.2. STRUCTURE ET MÉCANISME D'ACTION DE L'ASPIRINE ET DE FLURBIPROFENE :



Acide acétylsalicylique



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

Figure 9 : structure chimique de l'aspirine et flurbiprofene.

Une fois ingérée, l'aspirine est absorbée au niveau de l'estomac et du duodénum. Le pic de concentration plasmatique est atteint dès la première demi-heure. Sa demivie dans le sang n'est que de 15 à 20 minutes. Au niveau biochimique, l'aspirine agit en acétylant les protéines. Au niveau de la plaquette, une acétylation d'une sérine située position 529 de COX-1 inhibe de façon irréversible l'enzyme et empêche ainsi la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandine intermédiaire (PGH₂), qui serait normalement ensuite convertit en TXA₂, puissant vasoconstricteur et activateur plaquettaire [63]. Théoriquement, au niveau de l'endothélium, cette acétylation de COX-1 devrait également diminuer la génération de prostacycline connue pour ces capacités vasodilatatrices et anti-agrégantes plaquettaires. Il est classique de considérer que la COX-1 plaquettaire est plus sensible que la COX-1 endothéliale aux effets de l'aspirine [64].

3.1.3.PHARMACOCINETIQUE DE L'ASPIRINE ET FLURBIPROFENE :

a. Aspirine

La pharmacocinétique de l'aspirine est résumée dans le tableau 1 :

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 plasmatique : 50 à 90%.
Demi-vie	20 min environ.
Métabolisme	Hépatique en donnant des métabolites inactifs
Élimination	Par voie rénale et par voie biliaire.

Tableau 1 : pharmacocinétique de l'aspirine. [65]

b. Flurbiprofene :

La pharmacocinétique du flurbiprofène est résumée dans le tableau 2 :

Absorption	Résorbé par le tractus gastro-intestinal
Répartition	Fortement lié aux protéines plasmatique (99%)
Demi-vie	4 heures
Élimination	Voie rénale

Tableau 2 : pharmacocinétique de flurbiprofene. [65]

3.1.4.INDICATIONS ET POSOLOGIE DE L'ASPIRINE ET FLURBIPROFENE :

3.1.4.1 ASPIRINE :

3.1.4.1.1. Aspirine en prévention primaire de la thrombose artérielle :

Les données actuelles sur la prévention primaire par aspirine sont celles de six grandes études et de leur méta-analyse. L'incidence d'un premier infarctus du myocarde a certes pu être abaissée d'un tiers environ, mais aucun effet évident n'a pu être mis en évidence jusqu'ici sur l'incidence des AVC ni sur la mortalité cardiovasculaire. Dans la Physicians's Health Study, 22000 médecins hommes ont pris soit un placebo soit 325 mg d'aspirine. Après cinq ans déjà, il y a eu une baisse significative, de 44%, des infarctus du myocarde (avec une tendance à une incidence accrue d'hémorragies cérébrales) [66].

Par contre, dans la Women's Health Study récemment publiée qui a porté sur 40000 femmes en bonne santé ayant un profil de risque cardiovasculaire bas, la prise de 100 mg d'aspirine tous les deux jours pendant dix ans n'a donné aucune diminution des accidents cardiovasculaires ni de la mortalité globale, comparativement à un placebo. Ce n'est que la classe d'âge des plus de 65 ans qui a montré sous aspirine une incidence plus faible d'AVC, mais présenté une tendance à davantage d'infarctus du myocarde. Comme prévu, les hémorragies intracrâniennes et gastro-intestinales ont été plus nombreuses dans le groupe traitement actif. De ce fait, l'indication à la prévention primaire doit être posée de manière restrictive. L'American Heart Association (AHA) recommande actuellement l'aspirine aux individus en bonne santé dont le risque cardiovasculaire à dix ans est de 6 à 10% (selon le Framingham Risk Score); elle

est par contre formellement déconseillée aux personnes en bonne santé de moins de 50 ans. L'aspirine est recommandée en prévention primaire à tous les diabétiques présentant des signes de maladie cardiovasculaire; une baisse de 5% de la mortalité cardiaque a pu être démontrée sous aspirine à cinq ans chez des diabétiques de type 2 souffrant de cardiopathie ischémique [66].

L'aspirine est également recommandée en prévention primaire en cas de fibrillation auriculaire à faible risque de complications thromboemboliques [66].

Son association au clopidogrel par contre ne semble apporter aucun bénéfice supplémentaire par rapport à l'anticoagulation orale, et elle est plutôt grevée d'un risque accru d'hémorragies [66].

3.1.4.1.2. Aspirine en prévention secondaire :

L'effet à long terme d'un traitement par aspirine en prévention secondaire est de diminuer le risque d'infarctus du myocarde, d'AVC et de décès vasculaire dans de très nombreuses maladies cardiovasculaires. Dans l'une des méta-analyses de 287 études randomisées avec un total de 135000 patients à haut risque (status après infarctus du myocarde, TIA, AVC, angor stable/instable, AOMI, fibrillation auriculaire), l'inhibition de l'adhésivité plaquettaire (surtout par aspirine) a réduit d'environ 25% le risque de graves accidents cardiovasculaires [67].

3.1.4.1.3. Aspirine dans le syndrome coronarien aigu :

Cliniquement, l'aspirine a un effet thérapeutique assuré dans l'infarctus aigu du myocarde et un bon profil bénéfice–risque.

Dans une comparaison contrôlée contre placebo chez 17 187 patients victimes d'un infarctus aigu du myocarde, il y a eu après cinq semaines une baisse hautement significative de la mortalité, de 23% pour l'aspirine seule, de 25% pour la streptokinase seule et de 43% pour l'association aspirine et streptokinase. Toutes les études randomisées ont en outre confirmé l'efficacité de l'aspirine chez des patients souffrant d'angor instable ou de NSTEMI⁹¹.

Les Guidelines de l'ACC/AHA recommandent l'administration immédiate d'une dose d'attaque de 162,5 à 325 mg d'aspirine sous forme non retard dans l'infarctus aigu du myocarde, suivie d'une dose d'entretien journalière de 75 à 162,5 mg. L'efficacité de ce traitement augmente en cas d'une association avec le clopidogrel (bithérapie antiagrégante). le clopidogrel administré a la dose de

charge de 300 mg et une dose d'entretien de 75mg/j. l'effet de ce traitement est observé dès la 48^{ème} heure et se maintient à long terme (un an) [66].

3.1.4.1.4. Aspirine dans 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 [68]. 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].

En cas de pontages coronaires, la dose quotidienne recommandée est de 75mg, commencé 6 heures avant le geste [51].

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

En cas endartériectomie de la carotide, l'aspirine est recommandée à la dose de 75mg à 325mg/j (début en préopératoire) [69].

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

3.1.4.1.5. Aspirine dans les accidents vasculaire cérébraux ischémique

L'effet bénéfique de l'aspirine dans l'accident vasculaire cérébral ischémique a également pu être démontré dans deux grandes études. Bien que dans ce collectif de patients les effets positifs ne semblent pas si impressionnants (diminution du risque 5,3% contre 5,9%, ou 11,3% contre 12,4%), l'aspirine abaisse la mortalité et les récurrences après AVC aigu et doit être administrée dès que possible après un AVC ischémique, aussitôt après avoir exclu une hémorragie cérébrale.

Pour un effet antithrombotique clinique rapide, la dose d'attaque nécessaire est ici aussi de 162,5 à 325 mg [66].

3.1.4.1.6. Aspirine dans la cérébrovasculaire en l'absence de cardiopathie emboligène :

L'aspirine est administré soit seul à la dose de 50 à 325mg/j, soit en association au dipyridamole à la dose de : Aspirine 25mg + dipyridamole libération contrôlée 200mg deux fois par jour [69]. L'association entraîne une légère diminution supplémentaire de la morbidité cardiovasculaire, mais entraîne assez bien d'effets indésirables [70, 71].

3.1.4.1.7. Aspirine dans l'artériopathie des membres inférieurs en phase chronique :

La posologie préconisée dans cette indication se situe entre 160 et 325mg/j en une prise quotidienne. Cependant, l'aspirine n'a pas l'AMM dans cette indication [72].

3.1.4.2 Flurbiprofene :

L'indication de flurbiprofene était limitée à la prévention secondaire des accidents ischémique de myocarde (AIM) ou des thromboses après revascularisation myocardique (angioplastie coronaire, pontage aorto-coronaire) lorsque le traitement par aspirine est temporairement contre indiqué [73, 74].

3.1.5.ASSOCIATIONS DIVERSES DE L'ASPIRINE :

3.1.5.1. Aspirine et les inhibiteurs de la pompe à protons :

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

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 [75].

3.1.5.2. Aspirine et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

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 [76].

3.1.5.3. Aspirine et les anticoagulants (héparine, AVK) :

L'association de l'aspirine et des anticoagulants est indiquée dans certains cas comme : [69]

- la fibrillation auriculaire emboligène.
- La maladie veineuse thromboembolique chez un coronarien.
- La pathologie insuffisamment contrôlée par l'aspirine (syndrome des antiphospholipidiques).
- La prothèse valvulaire mécanique à haute risque thromboembolique.

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

3.1.5.4. Aspirine et les statines :

Les statines ont un double effet préventif, anticholestérol LDL et anti inflammatoire, avec stabilisation de la plaque d'athérome. Leur association à l'aspirine a montré un bénéfice important dans la prévention des complications coronaires et cérébrales ischémique. Néanmoins cette association demeure sous prescrite [69].

3.1.6.EFFETS INDÉSIRABLES ET LES PRECAUTIONS D'EMPLOI DE L'ASPIRINE :

Les effets indésirables ne sont pas négligeables, certains sont dose-dépendants. Il s'agit d'ulcérations et d'hémorragies gastro-duodénales, d'hémorragies cérébrales et du salicylisme, et d'autres sont dose-indépendants, comme les réactions d'hypersensibilité à IgE (bronchospasme, urticaire, angio-œdème, choc anaphylactique).

3.1.6.1. Effets indésirables digestifs :

Les traitements par aspirine font courir un risque digestif qui est dose dépendant, principalement celui d'ulcères gastroduodénaux [77].

Il existe un excès de deux hémorragies digestives graves pour 1 000 malades traités pendant 1 an; le traitement antithrombotique par aspirine augmente le risque d'un facteur 1,5 à 2 ; le risque absolu d'hémorragie digestive grave serait de 3 pour 1 000 hommes d'âge moyen traités pendant plus de 5 ans, tandis qu'il serait plus élevé (jusqu'à 2 pour 1 000 et par an) pour des personnes plus âgées. Dans une analyse dite de méta-régression, l'odds-ratio (OR) est de 1,015 seulement (non statistiquement significatif) par augmentation de 100 mg quotidiens [78].

Le risque d'hémorragie digestive existe mais surtout en association aux autres antithromboliques.

En pratique, il faut prendre en considération que le risque digestif existe, même avec de faibles doses d'aspirine, et même avec des formes galéniques particulières. Le risque est probablement augmenté en cas de prise concomitante d'AINS, et probablement réduit en cas de coprescription de misoprostol ou d'un inhibiteur de la pompe à protons [79].

3.1.6.2. Risque hémorragique autre que digestif :

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

Il a même été démontré qu'un traitement par aspirine augmentait le risque d'hémorragie intracrânienne : Odds Ratio de l'ordre de 1,4 [80] ce qui correspond à un excès annuel de 1 pour 10 000 sujets traités par aspirine [51].

3.1.6.3. Intolérance à l'aspirine

Environ 5 % des malades ont une contre-indication ou une intolérance à l'aspirine : [51]

- Manifestations bronchiques à type d'asthme ;
- Manifestations cutanées à type d'urticaire et d'angioedème ;
- Parfois triade de Widal associant intolérance à l'aspirine, polypose nasale et asthme.

Environ 10 % des asthmatiques seraient intolérants à l'aspirine.

3.1.7. CONTRE INDICATION ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE L'ASPIRINE :

Contre indications absolues : [74]

- Ulcère gastroduodéal en évolution.
- Antécédents d'hypersensibilité aux salicylés et aux substances d'activité proche, notamment anti-inflammatoires non stéroïdiens (bronchospasme, réaction anaphylactique).
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Méthotrexate si celui-ci est utilisé à des doses > 15 mg/semaine.
- Anticoagulants oraux avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.
- A partir du 6^e mois de grossesse en dehors d'utilisations extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée.

Contre indications relatives : [74]

- Anticoagulants oraux avec des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal, ou avec des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal ; uricosuriques (benzbromarone, probénécide) ; autres AINS avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) ; héparines aux

doses curatives chez le sujet de moins de 65 ans, et quelle que soit la dose d'héparine chez le sujet de plus de 65 ans, si l'aspirine est prescrite aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.

- Goutte.
- Métrorragies et/ou ménorragies, car l'aspirine risque d'augmenter l'importance et la durée des règles.
- Allaitement.

Les principales interactions médicamenteuses d'aspirine : [74]

- 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 hypoglycémisants (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.

3.1.8.RÉSISTANCE A L'ASPIRINE :

Sous aspirine, nous observons chez quelques patients une réponse insuffisante, aussi bien clinique qu'au laboratoire, avec pour conséquence d'autres accidents cardiovasculaires. Une augmentation de la dose ne donne chez eux aucun bénéfice supplémentaire, mais fait par contre augmenter les effets indésirables (spécialement les hémorragies gastro-intestinales). Bien que plusieurs examens cliniques et de laboratoire puissent faire suspecter une résistance à l'aspirine, il faut tout d'abord penser à un problème d'observance. Tous les examens de laboratoire peuvent démontrer les différentes réactions des plaquettes à l'aspirine. Ils permettent d'identifier les résistances ou les «semi-responders» entre des marges de 0,4 et 35% . Plusieurs études d'observation et de case control ont montré des associations entre inhibition plaquettaire ex vivo pathologique et paramètres cardiovasculaires correspondants [81].

Les limitations techniques du laboratoire, la dispersion individuelle et la relation à la clinique laissent encore de nombreuses questions en suspens. Sont discutés comme étiologies physiopathologiques des interactions, des polymorphismes plaquettaires dans le gène de la COX-1, des polymorphismes PLA1/A2 ou une hyper-activation plaquettaire [66].

Il s'agit d'une réalité clinique due à ses mécanismes physio-pathogéniques multiples et il peut s'agir soit de :

3.1.8.1. 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'affectation [82, 83].

3.1.8.2. 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 [84].

3.1.8.3. 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-synthèse est mal inhibée par l'aspirine au sein des jeunes plaquettes issues de la mégacaryopoïèse [85].

- la coopération métabolique intercellulaire : une source extraplaquettaire de TXA₂ existe via les monocytes/macrophages avec l'induction de la Cox-2 dans les contextes inflammatoires [86].

Eikelboom et al. 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 [87]. L'existence de la Cox-2 insensible à l'aspirine et la néosynthèse de TXA₂ au sein des plaquettes jeunes restent encore très controversées [88].

3.1.8.4. 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 [89].

3.1.8.5. Polymorphismes génétiques :

Les gènes impliqués dans le mode d'action des antiplaquettaires sont susceptibles d'être polymorphiques et ces variations génétiques pourraient avoir une influence sur la réponse à ces médicaments. L'origine génétique de la résistance aux antiplaquettaires fait partie des hypothèses actuellement à l'étude. Il est important de comprendre les mécanismes sous-jacents à ce phénomène de résistance aux antiplaquettaires et de déterminer si les sujets résistants à l'un des antiplaquettaires le sont aussi pour les autres. En effet, un polymorphisme d'un gène codant pour une protéine se trouvant sur la voie commune du système d'amplification et de l'agrégation plaquettaire (GPIIb/IIIa par exemple) pourrait

être responsable de la non-réponse à tous les antiplaquettaires. Il n'y a pour l'instant à notre connaissance aucune étude répondant spécifiquement à cette question [90].

Les banques de données répertorient les polymorphismes du génome humain mettent en évidence plus de 100 variations dans les gènes impliqués dans la synthèse de TxA₂. Plusieurs études se sont intéressées à une association possible entre l'effet de l'aspirine mesuré par différents moyens et les polymorphismes de gènes impliqués plus ou moins directement dans la production de TxA₂ et à son effet sur les plaquettes.

Le polymorphisme PLA1/PLA2 de la GPIIIa du récepteur au fibrinogène GPIIb/IIIa a largement été étudié en tant que facteur de risque potentiel d'événements cardiovasculaires. L'allèle PLA2 est responsable d'une substitution leucine– proline de la sous-unité b3 du complexe GPIIb/IIIa. Ce polymorphisme est présent dans environ 20 % de la population. Les études concernant l'association de ce polymorphisme avec la variabilité de réponse à l'aspirine sont divergentes selon que l'on considère le potentiel de génération de thrombine induit par l'activation plaquettaire ou l'agrégation plaquettaire elle-même. En effet, les plaquettes ont un rôle important dans la génération de thrombine, et deux travaux de la même équipe ont étudié certains marqueurs de ce phénomène dans le sang périphérique ainsi que dans le sang issu d'une lésion microvasculaire, avant et après la prise d'aspirine chez des porteurs de l'allèle PLA2 par rapport à des homozygotes PLA1/PLA1. Dans les deux études, l'effet de l'aspirine en termes de diminution de la génération de thrombine était moins marqué ou absent chez les porteurs de l'allèle PLA2 par rapport aux sujets PLA1/PLA1. Ces résultats sont en contradiction avec des études qui se sont

intéressées à l'effet de l'aspirine in vitro sur l'agrégation plaquettaire en fonction du polymorphisme PLA1/PLA2. En effet, deux études indépendantes ont montré une plus grande sensibilité à l'aspirine en termes d'agrégation plaquettaire chez les porteurs de l'allèle PLA2 [90].

Ces résultats apparemment contradictoires mettent en exergue l'importance des méthodes d'évaluation de l'effet de l'aspirine et leur manque de concordance, ce qui rend difficile toute interprétation dans le rôle joué par ce polymorphisme dans le phénomène de résistance à l'aspirine. Les différentes méthodes d'évaluation de l'effet de l'aspirine sont également au cœur du débat de la définition de la résistance à l'aspirine [90].

Le gène de la Cox-1 dont la protéine est la cible de l'aspirine, est au premier plan pour une étude d'association génotype-phénotype. En effet, Halushka et al. ont récemment identifié neuf polymorphismes génétiques de ce gène chez 38 volontaires sains. Deux d'entre eux, A-842G (situé dans le promoteur du gène) et C50T (modifiant l'acide aminé proline en leucine en position 17), en déséquilibre de liaison complet, ont été associés à l'effet de l'aspirine in vitro chez 37 de ces sujets, les hétérozygotes ($n = 8$) ayant une plus grande sensibilité à l'aspirine en termes de production de prostaglandine PGF_{2a} que les homozygotes sauvages ($n = 29$). Récemment, le polymorphisme C50T a été associé avec les taux de 11-dehydro thromboxane B₂ (11-dTxB₂) urinaire (reflétant la production globale de TxA₂) avant et après administration d'aspirine. Cependant, il n'y avait pas d'association entre ce polymorphisme et la réduction de 11-dTxB₂ induite par l'aspirine [91].

La Cox-2 pourrait se révéler être une cible intéressante pour expliquer la physiopathologie de la variation de réponse à l'aspirine. Bien qu'il soit généralement admis que les plaquettes ne contiennent pas de Cox-2, une étude sur les plaquettes de 20 donneurs différents a permis de mettre en évidence la présence de cette enzyme, tant au niveau de l'ARN messager que de la protéine. Ainsi, une variabilité dans l'expression de la Cox-2 intraplaquettaire pourrait être à l'origine de la différence de sensibilité à l'aspirine. Un polymorphisme du promoteur du gène de la Cox-2, G-765C, a été associé à la phase aiguë de la réaction inflammatoire et ce polymorphisme a également été associé à la réponse à l'aspirine dans une étude récente [90].

Mécanismes potentiellement responsable d'une résistance à l'aspirine [92] :

- la biodisponibilité à 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 TxA2 synthétase ou des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'AA.

- Polymorphisme 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 plaquettaire/ 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 PG12 pour la régulation du TXA_2 plaquettaire.
 - Rapport Cox1/Cox2 aboutissant à l'action de la PG12 sur la libération de tPA vasculaire.
- Autres facteurs :
 - Taux augmentées de noradrénaline (exercice physique, situations de stress).
 - Tabac, stress oxydatif et synthèse de δ iso PGF2 issu de la peroxydation non enzymatique de l'AA.
 - Interaction de l'aspirine avec l'action vasodilatatrice et antiplaquettaire du NO.

Compte tenu des limites des études actuelles, il faut pour l'instant considérer la résistance à l'aspirine comme un modèle intéressant mais dont l'importance clinique n'a pas encore pu être entièrement démontrée. En principe, abandonner l'aspirine au profit du clopidogrel avec des tests in vitro pathologiques ne semble actuellement pas justifié, ce qui n'est par contre pas le cas si un accident clinique se présente sous aspirine. Le passage au clopidogrel est également recommandé en cas d'intolérance à l'aspirine (allergie, hémorragie gastro-intestinale). En cas d'allergie à l'aspirine, il est en outre possible d'envisager une désensibilisation ou une autre forme d'administration [66].

3.1.9.SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR L'ASPIRINE :

Il n'y a pas de surveillance biologique utilisable en pratique courante pour déterminer l'intensité de l'effet antiplaquettaire, mais ce retentissement biologique est bien étudié. Les principaux tests biologiques sont le temps de saignement in vivo et divers tests fonctionnels plaquettaires in vitro [51].

3.1.9.1. Temps de saignement :

Avec la technique de l'incision horizontale à l'avant-bras, le facteur moyen d'allongement après administration d'aspirine est de 1,5 à 2. [93] Il existe une importante variabilité interindividuelle de sensibilité, attribuée au moins en partie d'après des travaux menés il y a maintenant longtemps à des déficiences constitutionnelles mineures de l'hémostase [94].

Le TS est une technique extrêmement peu sensible, très opérateur-dépendant dont aucune étude à ce jour n'a démontré un intérêt clinique dans la surveillance du traitement salicylé. Par exemple, Buchanan et al. ont démontré que 23/40 patients sous 325 mg/j d'aspirine n'ont pas d'allongement de TS, sans pour autant que l'on puisse parler de résistance à l'aspirine chez 57 % des patients traités [64].

3.1.9.2. PFA-100®

L'étude de l'hémostase primaire par le PFA-100® a largement montré sa valeur prédictive dans le diagnostic de la maladie de Willebrand mais cette grande sensibilité aux taux de facteur Willebrand nuit probablement à son efficacité dans l'étude des thrombopathies constitutionnelles ou médicamenteuses [95]. L'appréciation de la résistance à l'aspirine par le PFA-100® a été également étudiée et est très variable d'une étude à l'autre. L'hétérogénéité de ces résultats laisse penser que le test ne reflète pas toujours l'inhibition de la production de TXA2 induit par l'aspirine. Au niveau clinique, à ce jour, seule une étude effectuée dans le cadre de l'accident vasculaire cérébrale a suggéré un effet clinique prédictif pour la récurrence de l'accident artériel et suggère un suivi des traitements salicylés par PFA-100® [96]. Ces résultats restent à confirmer.

La prévalence de résistance à l'aspirine détectée par le PFA-100 varie de 10 à 50% [95].

3.1.9.3. Étude des fonctions plaquettaires

Certaines études ont tenté de définir les patients résistants à l'aspirine sur l'étude des fonctions plaquettaires [97].

Les agonistes choisis pour initier l'agrégation plaquettaire dans ces études in vitro, varient considérablement d'une étude à l'autre (ADP, collagène ou acide arachidonique).

Dans certaines études, son utilisation pour détecter la variabilité de la réponse à l'aspirine a permis de prédire les risques cliniques de récurrence dans la pathologie cardiovasculaire [98]. Malheureusement, il s'agit d'une technique très délicate, réservée aux laboratoires spécialisés et donc inaccessible pour l'essentiel des patients traités. Elle ne peut donc être proposée en routine.

Un nouveau « bedside test », le VerifyNow-ASA® (Ultegra Rapid Platelet Function Analyzer), basé sur la mesure de l'agglutination de perles recouvertes de fibrinogène en présence de sang total pourrait être très prochainement disponible en France. Une activation par l'acide arachidonique permet d'évaluer l'effet inhibiteur des dérivés salicylés. Il a l'avantage d'être simple et rapide à utiliser [99]. Des études clinico-biologiques (en particulier en post-angioplasties coronariennes) sont en cours et paraissent encourageantes [100].

3.1.9.4. Étude des marqueurs membranaires plaquettaires

L'étude de l'expression de la P-sélectine plaquettaire ou de l'activation de la GPIIb/IIIa membranaire par cytométrie en flux a été proposée pour étudier in vitro la sensibilité aux traitements salicylés. Il s'agit de techniques fastidieuses et hyperspécialisées nécessitant une grande expérience de la cytométrie en flux. À ce jour, aucune étude n'a démontré son intérêt clinique [101].

3.1.9.5. Étude de la production de TXA2

L'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine, basée sur l'inhibition de la production de TXA2, peut être évalué par le dosage de son métabolite urinaire, le 11-déhydro- TXB2 urinaire (11-dTXB2). Il s'agit probablement du critère biologique le plus représentatif de l'inhibition in vivo de la synthèse du TXA2. En 2005, Eikenboom et al. ont montré dans une étude cas-témoin qu'il existe une corrélation entre la présence du métabolite urinaire et l'apparition d'accident thrombotique artériel. Les auteurs concluaient que la concentration urinaire en 11-dTXB2 pourrait refléter le risque d'infarctus du myocarde ou de décès d'origine vasculaire [87]. Malheureusement, ce test reste peu disponible pour le suivi en routine des patients à risque sous aspirine et ne peut être envisagé actuellement que dans le cadre de la recherche clinique.

Parallèlement à l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent également les isoenzymes de la cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2) et certains d'entre eux (tels que l'indométacine, l'ibuprofène ou le flurbiprofène) sont parfois utilisés dans la maladie cardiovasculaire.

Cependant, les effets de ces médicaments sont réversibles et transitoires, corrélés à leur courte demi-vie (le plus souvent la durée d'action en inférieure à 12 heures) [102].

L'aspirine (acide acétylsalicylique) est l'inhibiteur du fonctionnement plaquettaire de loin le plus souvent utilisé, d'une part en raison de son efficacité et de l'autre car elle a relativement peu d'effets indésirables et est avantageuse.

3.2. THIÉNOPYRIDINES : LES INHIBITEURS DES RECEPTEURS DE L'ADP (P2Y12)

Le clopidogrel offre un avantage supplémentaire dans le syndrome coronarien aigu (angor instable, NSTEMI, STEMI), surtout après implantation de stents. Actuellement, le clopidogrel est préféré après implantation de stents nus pendant trois mois, et au moins six mois à un an en association à l'aspirine après implantation de stents à élution. Hors de ces indications, le clopidogrel n'a qu'un avantage minime sur l'aspirine, l'association de ces deux substances n'est pas recommandée de routine en prévention secondaire, en raison de ses complications hémorragiques et de l'insuffisance de leur synergie. Le clopidogrel a en outre une indication de classe I en cas d'intolérance à l'aspirine et d'AVC sous aspirine [66].

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 [103].

3.2.1. STRUCTURES ET MÉCANISME D'ACTION DES THIÉNOPYRIDINE :

a. Clopidogrel et ticlopidine :

La thiénopyridine ticlopidine, et son successeur le clopidogrel, bloquent irréversiblement la liaison de l'ADP au récepteur plaquettaire spécifique P2Y₁₂, et du même fait l'agrégation plaquettaire. L'effet de la ticlopidine, première thiénopyridine, commence après 5, 24 et 48 heures (en fonction de la dose d'attaque) et atteint son maximum après 3 à 6 jours. Chez les patients non STEMI, la ticlopidine diminue significativement le nombre d'infarctus du myocarde et de décès, soit de 46% après six mois [66].

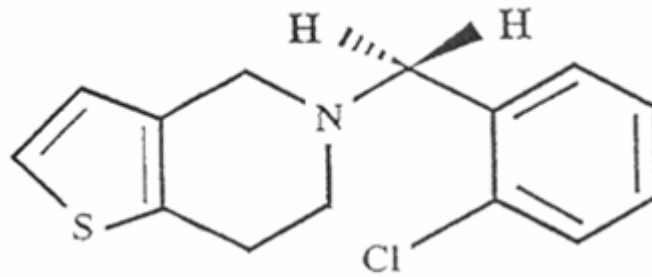
Le clopidogrel est inactif in vitro, en effet, c'est une prodrogue qui doit être métabolisée au niveau hépatique par différents cytochromes, mais essentiellement par l'isoforme CYP 3A4 du cytochrome hépatique P450. Le dérivé carboxylé inactif SR26334 bloque de façon irréversible le récepteur P2Y₁₂ lors du passage hépatique des plaquettes. Le P2Y₁₂ agit par l'intermédiaire de plusieurs voies de signalisation. En revanche, le récepteur P2Y₁ n'est pas modifié par une prise de clopidogrel, il conserve sa capacité à initier l'agrégation plaquettaire. Ainsi, le clopidogrel bloque indirectement l'activation ADP-dépendante de la GPIIb/IIIa [104]

Une dose de charge est nécessaire pour obtenir un effet antiagrégant efficace plus rapidement. En raison de ses propriétés pharmacologiques et de sa meilleure tolérance digestive et hématologique que celle de la ticlopidine, le clopidogrel est devenu la thiénopyridine de référence [105].

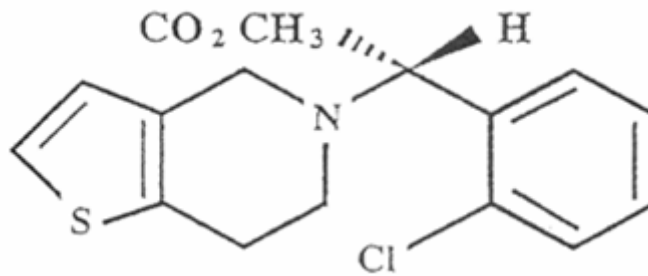
Comme pour l'aspirine, la fonction plaquettaire se normalise environ 7 jours après la dernière prise de clopidogrel.

L'association de l'aspirine et les anti-ADP est logique puisque deux systèmes d'amplification de l'activation plaquettaire sont atteints [106].

Figure 10 : Structures chimiques des Thiénopyridines :



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



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

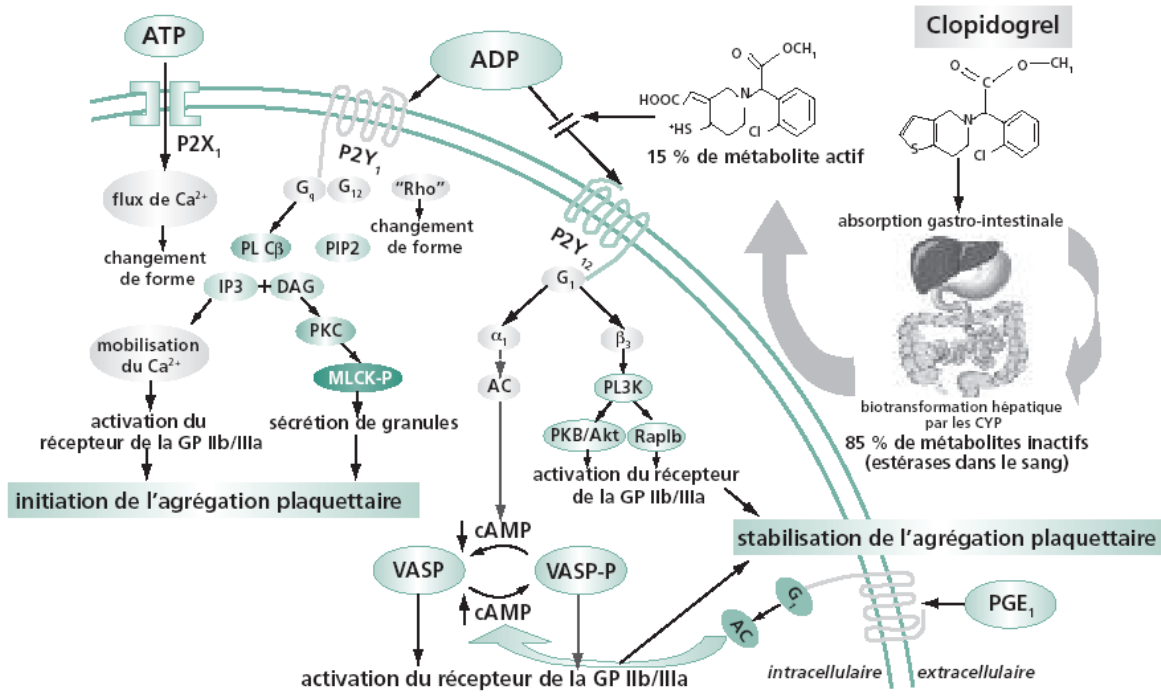


Figure 11 : Mécanismes d'action du clopidogrel [57].

b. Prochaine génération : prasugrel, cangrélor et AZD6140 :

La sécurité et l'efficacité des nouvelles thiéno-pyridines font actuellement l'objet d'une évaluation dans des études cliniques. Le prasugrel est plus puissant que le clopidogrel, son entrée en action est plus rapide et il est plus régulier dans l'inhibition plaquettaire; il est actuellement examiné notamment dans l'étude TRITON-TIMI 38 chez des patients à risque modérément ou fortement accru du syndrome coronarien aigu. Une diminution de la fréquence de l'infarctus du myocarde et des réinterventions a pu être démontrée mais avec augmentation des hémorragies, à taux de mortalité équivalent. Les premières expériences avec le cangrélor, antagoniste compétitif et réversible du récepteur de l'ADP P2Y12 administré par voie intraveineuse, montrent également une inhibition plaquettaire aussi efficace que garantie chez des patients après PCI (Percutaneous coronary intervention) [57].

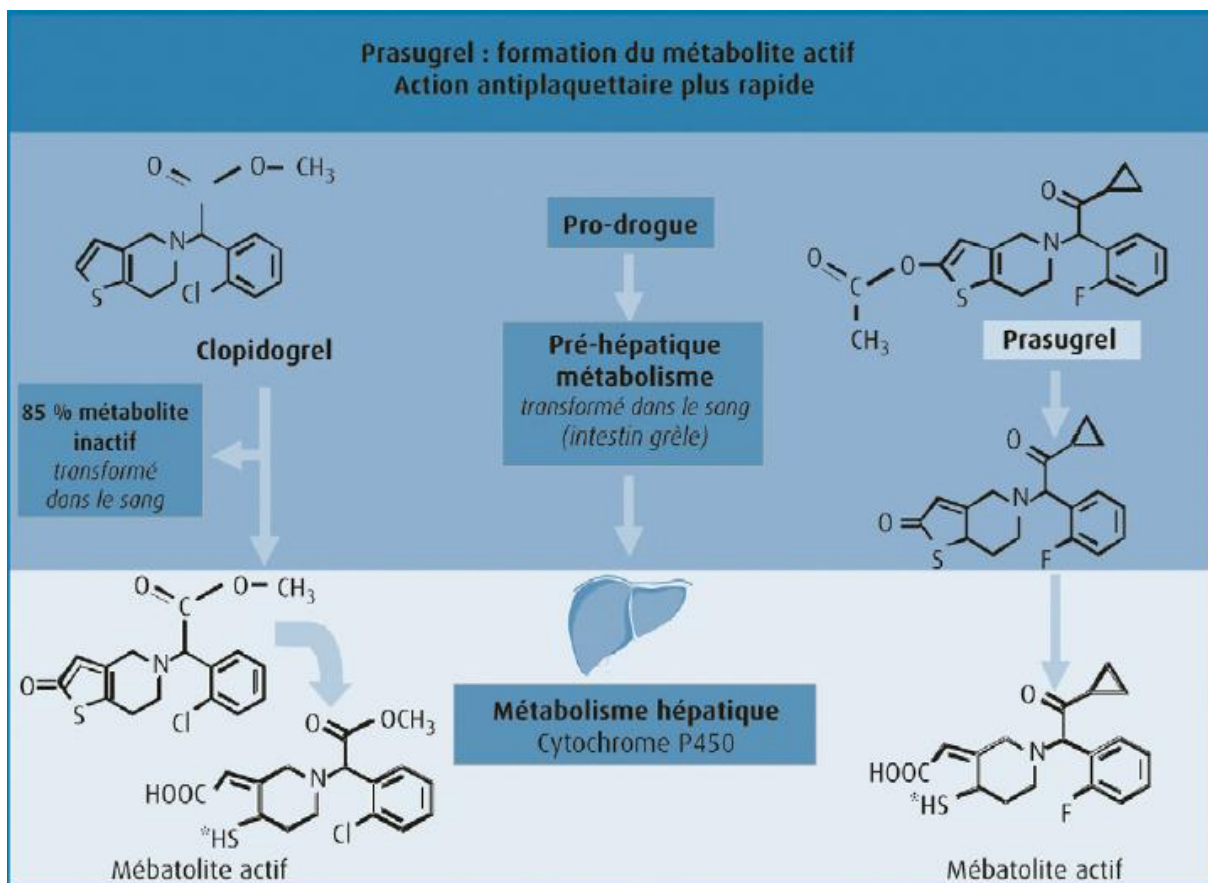


Figure 12 : Comparaison du métabolisme du clopidogrel et du prasugrel [57].

3.2.2. PHARMACOCINÉTIQUE DES THIÉNOPYRIDINE

La pharmacocinétique du clopidogrel est résumée dans le tableau 3 [65, 74] :

Adsorption	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.
Élimination	Urinaire (50%) et fécale (50%).

Tableau 3 : Pharmacocinétique du clopidogrel

La pharmacocinétique du ticlopidine est résumée dans le tableau 4 [65, 74] :

Adsorption	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.
Élimination	Urinaire (66%) et fécale (33%)

Tableau 4 : pharmacocinétique du ticlopidine

3.2.3. INDICATIONS ET POSOLOGIE DES THIENOPYRINES :

3.2.3.1. Clopidogrel dans le syndrome coronarien aigu :

L'intérêt du clopidogrel dans le syndrome coronarien aigu a pu être démontré dans de très nombreuses grandes études multicentriques; il n'y a aucune étude contrôlée contre placebo, probablement pour des raisons éthiques, vu l'important bénéfice de l'aspirine parfaitement connu dans ce collectif de patients. Dans l'étude CURE, plus de 12 000 patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu (angor instable, NSTEMI) ont été randomisés pour être traités dans les 24 heures soit par aspirine, soit par aspirine plus clopidogrel (300 mg dose initiale puis 75 mg par jour) [107].

Après neuf mois, il a été possible d'observer une diminution du principal paramètre de 11,4 à 9,3%, surtout du fait de la prévention des infarctus du myocarde. Le risque d'importantes hémorragies a certes été significativement augmenté (3,7 contre 2,7%), ce qui n'a pas été le cas pour les hémorragies potentiellement fatales ni les AVC hémorragiques. Dans l'analyse de sous-groupes PCI CURE (PCI = Percutaneous coronary intervention), chez des patients prévus pour un stenting coronarien, le paramètre cardiovasculaire combiné a également pu être abaissé de 6,5 à 4,5% [108]; cet effet s'est maintenu huit mois, sans augmentation des hémorragies.

Dans les études CLARITY TIMI 28 [109] et COMMIT 2 [110], le clopidogrel a été examiné dans l'infarctus du myocarde avec sus-dénivellation ST (STEMI).

La première étude a montré que le clopidogrel permettait d'abaisser significativement le risque de réocclusion après intervention percutanée.

La seconde, effectuée en Chine, a porté sur 46000 patients souffrant d'un STEMI et traités dans les 24 heures par aspirine plus placebo ou clopidogrel. Après 16 jours, il a été possible de démontrer une baisse de la mortalité de 8,1 à 7,5% dans le groupe aspirine plus clopidogrel. Les études actuelles, avec une dose initiale de 600 mg de clopidogrel avant une intervention coronarienne (contre 300 mg), semblent montrer une diminution additionnelle de la lésion myocardique après PTCA, de même que de la nécessité de revascularisation [111].

Spécialement après implantation de stents enduits de médicament («drug eluting»), un traitement prolongé (9 à 12 mois) par clopidogrel semble indiqué en particulier pour prévenir la thrombose de stents, rare mais souvent à issue fatale [112]; après thrombose de stent, il est possible d'envisager une inhibition plaquettaire encore plus longue, voire à vie.

Du fait que le clopidogrel doit être arrêté de préférence cinq jours avant un pontage aortocoronarien, en raison du risque hémorragique, certains hésitent à administrer le clopidogrel rapidement dans le syndrome coronarien aigu. Mais comme le pourcentage de patients chez lesquels un pontage en urgence est indiqué est minime comparé au bénéfice résultant d'une double inhibition plaquettaire rapide, le traitement généralisé rapide par aspirine et clopidogrel est administré de routine [66].

3.2.3.2. Clopidogrel en prévention secondaire dans l'AVC ischémique :

Dans l'AVC ischémique, le clopidogrel est une option admise chez des patients ayant une récurrence sous traitement d'aspirine. D'après l'étude MATCH, l'association aspirine plus clopidogrel devrait cependant être évitée en raison du risque accru d'hémorragies et de son efficacité insuffisante. Un traitement d'emblée par clopidogrel n'est également pas recommandé, sauf s'il y a d'autres indications le justifiant (par ex. syndrome coronarien aigu ou implantation de stents) ou en cas d'intolérance à l'aspirine.

Dans les analyses des sous-groupes des études CAPRIE et CURE, les patients souffrant d'AOMI profitent eux aussi d'un traitement de clopidogrel, plus que de l'aspirine. Mais en raison des coûts, il est recommandé de poser une indication plutôt stricte en pratique clinique. [66]

3.2.3.3. Thiénoxyridines contre aspirine en prévention secondaire :

Toutes les études ont comparé l'aspirine aux thiénoxyridines, clopidogrel et ticlopidine en prévention secondaire. Dans l'étude CAPRIE, le clopidogrel a eu un avantage juste significatif sur l'aspirine dans la prévention secondaire des AVC, infarctus du myocarde et AOMI; mais selon cette étude, il faudrait faire passer environ 200 patients de l'aspirine au clopidogrel pour prévenir un AVC, un infarctus du myocarde ou un décès de cause cardiovasculaire.

Dans une méta-analyse de quatre études chez des patients à haut risque cardiovasculaire, la ticlopidine ou le clopidogrel ont permis d'obtenir une diminution du risque d'accidents vasculaires de 9% par rapport à l'aspirine

pendant deux ans. Les patients sous thiénoopyridines ont eu moins d'effets indésirables gastro-intestinaux et d'hémorragies, mais significativement plus de neutropénies, exanthèmes et diarrhées. En résumé, le bénéfice plutôt marginal sur l'aspirine doit être pesé contre ses effets indésirables plus sérieux et ses coûts nettement plus élevés.

Dans l'étude CHARISMA, chez des patients ayant une anamnèse ou un risque élevé de maladie cardiovasculaire, l'association aspirine plus clopidogrel a montré une tendance à davantage d'hémorragies et une mortalité cardiovasculaire significativement plus élevée chez ceux qui avaient plusieurs facteurs de risque. L'association aspirine plus clopidogrel n'est donc pas recommandée de routine en prévention secondaire, sauf après implantation de stents [66].

3.2.4. EFFETS INDESIRABLES ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DES THIENOPYRIDINES

a. Clopidogrel : [74, 113]

Les principaux effets indésirables très souvent noter (>10%):

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

Les principaux effets indésirables souvent noter (<10%):

- Hémorragies gastro-intestinales, intracrâniennes.
- Troubles hépatiques et vésiculaires.

b. Ticlopidine : [51, 69]

La ticlopidine cause les mêmes effets indésirables que ceux observé avec le clopidogrel. Et en plus on a :

- Atteinte des lignées granuleuses (2,4%) et mégacaryocytaires. Essentiellement au cours du 1^{er} trimestre de traitement, (neutropénies sévères, agranulocytose 0,8%), parfois d'évolution mortelle (0,02%)

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.

c. Interactions de clopidogrel : [74]

Warfarine : L'administration simultanée de clopidogrel et de warfarine n'est pas recommandée, cette association pouvant augmenter l'intensité des saignements

Anti-GPIIb/IIIa : le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une augmentation du risque de saignement liée à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à une autre pathologie et traités par anti-GPIIb/IIIa.

Acide acétylsalicylique (AAS) : l'AAS n'a pas modifié l'inhibition exercée par le clopidogrel sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, tandis que le clopidogrel a potentialisé l'activité de l'AAS sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène. Cependant, l'administration simultanée de 500 mg d'AAS deux fois par jour pendant une journée n'a pas modifié de façon significative l'allongement du temps de saignement provoqué par le clopidogrel. Une interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'AAS est possible, conduisant à une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'administration simultanée de ces deux produits devra être entreprise avec prudence.

Héparine : dans une étude clinique réalisée chez des sujets sains, il n'a pas été nécessaire de modifier la posologie de l'héparine et l'activité de l'héparine sur la coagulation n'a pas été altérée.

L'administration simultanée d'héparine n'a pas modifié l'inhibition de l'agrégation plaquettaire due au clopidogrel. Une interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'héparine est possible, conduisant à une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'administration simultanée de ces deux produits devra être entreprise avec prudence

Thrombolytiques : la tolérance de l'administration simultanée de clopidogrel, de thrombolytiques spécifiques ou non de la fibrine et d'héparines a été étudiée au décours d'un infarctus du myocarde aigu. La fréquence d'accidents hémorragiques notables au plan clinique a été similaire à celle observée lors de l'administration simultanée de thrombolytiques, et d'héparine avec l'AAS

Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) : une étude clinique réalisée chez des volontaires sains a montré que l'administration concomitante de clopidogrel et de naproxène augmente la fréquence des hémorragies digestives occultes. Cependant, en raison du manque d'études d'interactions avec d'autres AINS, il n'est pas actuellement clairement établi si le risque d'augmentation de saignements gastro-intestinaux existe avec tous les AINS. Par conséquent, l'association clopidogrel/AINS y compris les inhibiteurs de la Cox-2 impose la prudence

Interactions avec d'autres médicaments : plusieurs autres études cliniques ont été réalisées en vue de déterminer les éventuelles interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques entre le clopidogrel et d'autres traitements administrés simultanément. Aucune interaction pharmacodynamique notable au plan clinique n'a été constatée lors de l'administration simultanée de

clopidogrel et d'aténolol, de nifédipine, ou de ces deux médicaments à la fois. De plus, l'activité pharmacodynamique du clopidogrel n'a pas présenté de modification sensible en cas d'administration simultanée de phénobarbital, de cimétidine ou d'oestrogènes.

L'administration concomitante du clopidogrel n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine ni ceux de la théophylline. Les antiacides n'ont pas eu d'influence sur l'absorption du clopidogrel.

Des études *in vitro*, utilisant des microsomes de foie humain ont montré que le métabolite acide carboxylique du clopidogrel peut inhiber l'activité enzymatique du Cytochrome P450 2C9. Cette inhibition peut éventuellement conduire à l'augmentation des taux plasmatiques de produits tels que le tolbutamide, la phénytoïne et les AINS qui sont métabolisés par le Cytochrome P450 2C9.

Les données de l'étude CAPRIE montrent que l'association de clopidogrel avec le tolbutamide et la phénytoïne est bien tolérée.

En dehors des interactions médicamenteuses spécifiques décrites ci-dessus, d'autres études d'interaction entre le clopidogrel et certains médicaments couramment utilisés chez les malades athérombotiques n'ont pas été réalisées. Cependant, les patients inclus dans les études cliniques du clopidogrel ont reçu de nombreux traitements associés incluant diurétiques, bêtabloquants, IEC, inhibiteurs calciques, hypocholestérolémiant, vasodilatateurs coronariens, antidiabétiques (dont l'insuline), antiépileptiques, hormonothérapie substitutive et anti-GPIIb/IIIa, sans manifestation notable d'interaction médicamenteuse cliniquement significative.

3.2.5. CONTRE-INDICATIONS :

Contre indications des Thiénoypyridines : [74]

- Hypersensibilité à la substance active.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastroduodéal ou une hémorragie intracrânienne.
- Grossesse allaitement.

3.2.6. RÉSISTANCE AUX THIÉNOPYRIDINES :

La résistance aux Thiényopyridine n'a essentiellement été envisagée que pour le clopidogrel [114].

La non-adhérence au traitement est un problème important. Si un patient ne prend pas le clopidogrel ou ne le prend que de façon intermittente, les tests de la fonction plaquettaire indiqueront que le patient est un hyporépondeur ou est « résistant » au clopidogrel.

Outre le clopidogrel, de nombreux autres médicaments sont métabolisés par le cytochrome P450 dans le foie et par conséquent, ils peuvent entraver l'efficacité du clopidogrel. Un exemple rapporté de ce phénomène est l'atorvastatine, mais d'importantes études cliniques n'ont pas confirmé que l'interaction était cliniquement significative. Les polymorphismes d'un nucléotide unique (SNP), p. ex., le SNP IVS10 + 12G>A du gène CYP3A4 peut moduler l'activation plaquettaire chez des patients traités avec le clopidogrel et contribuer à la variabilité de la réponse au clopidogrel. Alternativement, la question se pose de savoir si la variabilité de la réponse ou la « résistance » au clopidogrel est réellement [115] :

- un échec thérapeutique non lié à l'absence d'efficacité du clopidogrel (du fait que la thrombose artérielle est multifactorielle et non uniquement dépendante de la signalisation P2Y₁₂ –dépendante)
- une variabilité de la réponse plaquettaire, étant donné qu'il existe des données chez des sujets et des patients normaux indiquant que la réponse à l'ADP avant la prise du clopidogrel permet de prédire la réponse à l'ADP après la prise du clopidogrel, Cette variabilité a été déterminée par un certain nombre de tests

différents de la fonction plaquettaire (mesure de l'agrégation plaquettaire par turbidométrie, de la sélectine P exprimée à la surface des plaquettes, de l'intégrine alpha IIb bêta-3 activée à la surface des plaquettes, des agrégats monocytes-plaquettes, des agrégats neutrophiles-plaquettes).

Par conséquent, ces données suggèrent que la variabilité réside, du moins en partie, dans la réponse plaquettaire à l'ADP plutôt que dans la réponse plaquettaire au clopidogrel [115].

3.3. INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE L'ADÉNOSINE ET DES PHOSPHODIESTÉRASES

3.3.1. DIPYRIDAMOLE

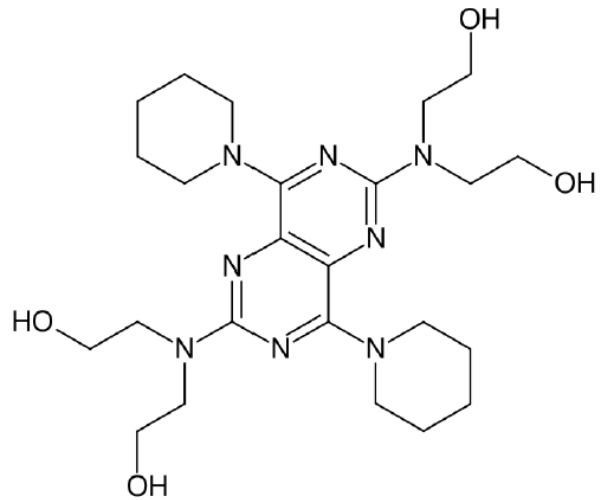
3.3.1.1. MÉCANISME D'ACTION ET LA STRUCTURE DU DIPYRIDAMOLE :

Le mécanisme d'action du dipyridamole n'est pas parfaitement élucidé. Il semble inhiber la capture d'adénosine par les thrombocytes [66]. Le dipyridamole est un antiplaquettaire de la famille des inhibiteurs de la phosphodiesterase, enzyme impliquée dans la dégradation de l'adénosine monophosphate cyclique AMPc ; ce qui a pour conséquence d'augmenter la concentration locale d'adénosine, de stimuler l'adénylate-cyclase et d'augmenter la concentration de AMPc. Cette dernière empêche la mobilisation de calcium libre, ce qui fait qu'une étape capitale de l'activation plaquettaire est inhibée [116].

Le dipyridamole a en outre un effet vasodilatateur, d'une part par un effet vasodilatateur direct de l'adénosine extracellulaire augmentée sous l'effet du dipyridamole, et de l'autre par l'inhibition parallèle de la phosphodiesterase [66]. L'AMPc est un messenger intracellulaire inhibiteur de l'activation plaquettaire [103].

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 [117].

Figure 13 : Structure chimique du Dipyridamole.



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

3.3.1.2. PHARMACOCINÉTIQUE DU DIPYRIDAMOLE :

La pharmacocinétique du dipyridamole est résumée dans le tableau 5 [74]:

Absorption	Biodisponibilité par voie orale. Le pic plasmatique est de 2,5 h après la prise.
Répartition	Fois, vésicule biliaire. Liaison aux protéines plasmatiques : 99% Cycle entéro-hépatique.
Demi-vie biologique	Environ 3 heures.
Métabolisme	Hépatique : glucuroconjugaison.
Élimination	Biliaire.

Tableau 5 : Pharmacocinétique du dipyridamole.

3.3.1.3. INDICATIONS ET POSOLOGIE DU DIPYRIDAMOLE :

La première activité clinique attribuée au dipyridamole a été une action vasodilatatrice coronaire à forte dose ; par inhibition de la dégradation de l'adénosine.

Une grande méta-analyse n'a pas permis d'observer de diminution significative du paramètre combiné (décès de cause vasculaire, AVC non fatal, infarctus du myocarde non fatal, complication hémorragique grave) sous association dipyridamole et aspirine (13% contre 16%, diminution du risque absolu 1,0% par an) [70].

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 25mg plus le dipyridamole à libération contrôlée à raison de 200 mg, deux fois par jour. [51, 69]

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

3.3.1.4. EFFETS INDESIRABLES DU DIPYRIDAMOLE :

L'effet indésirable de loin le plus fréquent est la céphalée, en raison de laquelle un nombre non négligeable de patients sous aspirine et dipyridamole interrompent leur traitement. [66, 74]

Des plaintes gastro-intestinales sous forme de diarrhée, nausée et des vomissements sont aussi plus fréquents.

D'autres effets indésirables sont notés mais moins fréquents que les précédents [66, 74] :

- Hypotension, Flushing (bouffées vasomotrices), tachycardie, aggravation des affections cardiaques.
- Douleur musculaire.

3.3.1.5. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le dipyridamole en concomitance avec des anticoagulants ou des thrombolytiques, puisque l'utilisation de ces agents ensemble peut augmenter le risque d'hémorragie.

Le dipyridamole peut intensifier l'effet hypotenseur des antihypertenseurs, et peut neutraliser l'effet anticholinestérasique des inhibiteurs de la cholinestérase. Chez les patients atteints de myasthénie grave, un ajustement du traitement peut s'avérer nécessaire durant le traitement par dipyridamole.

3.3.1.6. CONTRE INDICATIONS DU DIPYRIDAMOLE :

La contre indication du dipyridamole est une contre indication relative pour la femme qui allaite [74].

3.3.1.7. Surveillance du traitement par le dipyridamole :

Le dipyridamole n'allonge pas le temps de saignement, et aucune surveillance biologique n'est nécessaire [118].

3.3.2. CILOSTAZOL

Le cilostazol est un inhibiteur des PDE3, administré par voie orale, métabolisé par le système des cytochromes microsomaux hépatiques p450 (3A4, 2C9), dont les métabolites sont excrétés par les urines.

L'effet antiagrégant se manifeste par augmentation des concentrations de nucléotides cycliques intraplaquettaires, avec le blocage de l'externalisation de la P-sélectine membranaire, molécule d'adhésion qui joue un rôle essentiel dans les interactions leucoplaquettaires et entre plaquettes et cellules endothéliales. Cet effet est additif avec celui de l'aspirine et du clopidogrel [57]

Bien que faisant partie des molécules antiagrégantes, le cilostazol présente une discordance entre ses effets inhibiteurs de l'activation plaquettaire (diminution de l'expression de la P sélectine membranaire) et son absence d'allongement du temps de saignement. Ainsi, seul ou en association à l'aspirine et/ou au clopidogrel, le cilostazol n'augmente pas le temps de saignement.

Le cilostazol a néanmoins démontré son efficacité après angioplastie coronaire en association à l'aspirine et au clopidogrel.

L'étude menée par Lee en 2005 avait montré qu'une triple association aspirine thiénopyridine cilostazol, si elle ne parvenait pas à diminuer l'objectif primaire de l'étude (décès, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible et thrombose de stent à 30 jours) chez 2012 patients après angioplastie coronaire et implantation d'un stent nu, permettait une réduction significative des thromboses de stent (0,1 % vs 0,5 %, $p = 0,024$) et des revascularisations du vaisseau cible (0,1 % vs 0,5 %, $p = 0,024$) sans surcroît de risque hémorragique

comparativement à la bithérapie aspirine + thiénoxyridine. L'étude CREST menée chez 705 patients randomisés après implantation d'un stent nu, pour recevoir de l'aspirine seule ou en association à 100 mg biquotidiens de cilostazol pendant 6 mois, tous sous 75 mg de clopidogrel pendant 30 jours, avait montré une augmentation significative du diamètre luminal à 6 mois (1,77 mm vs 1,62 mm, $p = 0,01$), et une diminution de la resténose intrastent sous cilostazol (22 % vs 34,5 %, $p = 0,002$) [57].

Ainsi le cilostazol pourrait trouver une place dans l'arsenal thérapeutique, en particulier chez les patients chez qui un stent actif a été implanté, et dont on connaît désormais les risques de thrombose de stent tardives à l'arrêt de la bithérapie; il permettrait ainsi un relais antiagrégant sans surcroît de risque hémorragique [57].

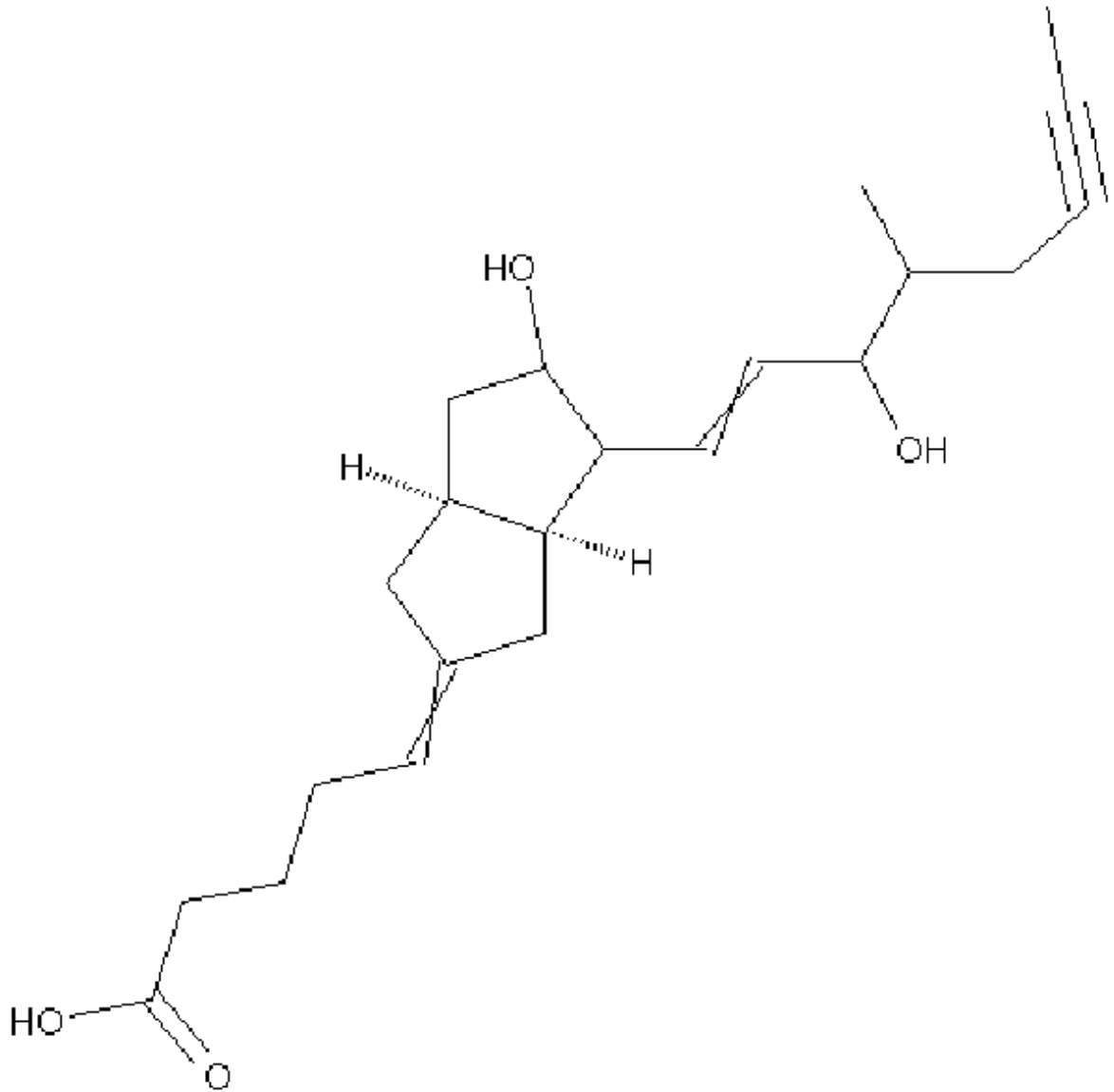
Par ailleurs, ses effets sur la resténose, probablement liés non pas à son action antiplaquettaire mais à son effet sur le relargage des cytokines par les cellules musculaires lisses et par les cellules endothéliales et par une potentielle facilitation de l'endothélialisation vasculaire, pourraient en faire un traitement de choix pour les défauts d'endothélialisation des patients ayant bénéficié de l'implantation d'un stent actif [50].

3.4. ANALOGUE STABLE DE LA PROSTACYCLINE : ILOPROST

3.4.1. STRUCTURE ET MECANISME D'ACTION DE L'ILOPROST :

L'iloprost est un analogue chimique stable de l'époprosténol, qui est également appelé prostacycline PG12 principalement synthétisé dans l'endothélium vasculaire. Les propriétés pharmacodynamiques incluent le vasodilatation, l'inhibition de l'agrégation de plaquette et la cytoprotection aussi bien que l'effet antioxydant. [119].

Figure 14 : Structure chimique de l'Iloprost.



(2-oxo-2-phenylethyl) (5Z)-5-[5-hydroxy-4-[(E)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-ynyl]-3,3a, 4, 5, 6,6a-hexahydro-1H-pentalen-2-ylidene] pentanoate.

3.4.2. PHARMACOCINÉTIQUE 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 voies d'élimination urinaire (80%) et hépatique (20%) [120].

3.4.3. 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/24h pendant une durée de 6 heures. La durée du traitement est en général de 28 jours [74].

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 de 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). Ainsi que l'iloprost est utilisé en aérosol dans l'hypertension artérielle pulmonaire primitive [74].

3.4.4. EFFETS INDÉSIRABLES ET LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE L'ILOPROST :

Les principaux effets indésirables de l'Iloprost sont [74]:

- 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.

L'Iloprost augmente l'effet hypotenseur des bêtabloquants, des antagonistes calciques et des vasodilatateurs. Il potentialise l'effet hypotenseur des IEC.

3.4.5. CONTRE INDICATIONS DE L'ILOPROST : [74]

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.

3.4.6. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR DE L'ILOPROST :

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

4. MÉDICAMENTS CIBLÉS ANTIPLAQUETTAIRES : LES INHIBITEURS DE L'INTERACTION DU FIBRINOGENE ET DE LA GLYCOPROTEINE IIb/IIIa

Les anti- IIb/IIIa sont les seuls à mériter le terme d'“ antiagrégant ”.

Ils inhibent l'interaction des résidus RGD en position γ 400-411 du fibrinogène avec leur récepteur plaquettaire, la glycoprotéine IIb/IIIa exprimée sur les plaquettes activées. 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).

4.1. STRUCTURES ET MECANISME D'ACTION DES ANTI-IIb/IIIa

4.1.1. ABCIXIMAB :

Une inhibition extrêmement puissante de l'agrégation plaquettaire peut être obtenue avec les inhibiteurs de la GP IIa/IIIb par voie intraveineuse (les formes orales de cette classe de médicaments n'ont aucun effet, sauf une augmentation de la mortalité) [121].

Les tentatives de blocage du récepteur au fibrinogène par des préparations orales se sont soldées par des échecs pour le moment

L'abciximab est un anticorps monoclonal murin dirigé contre le récepteur de la GP IIa/IIIb. 80% de ces récepteurs sont liés après deux heures et l'agrégation

plaquettaire est totalement inhibée; la fonction plaquettaire se rétablit partiellement après quelque 48 heures [66].

Dans la plupart des études, les inhibiteurs de la GP IIa/IIIb ont été administrés conjointement à l'aspirine et l'héparine (alors sans clopidogrel).

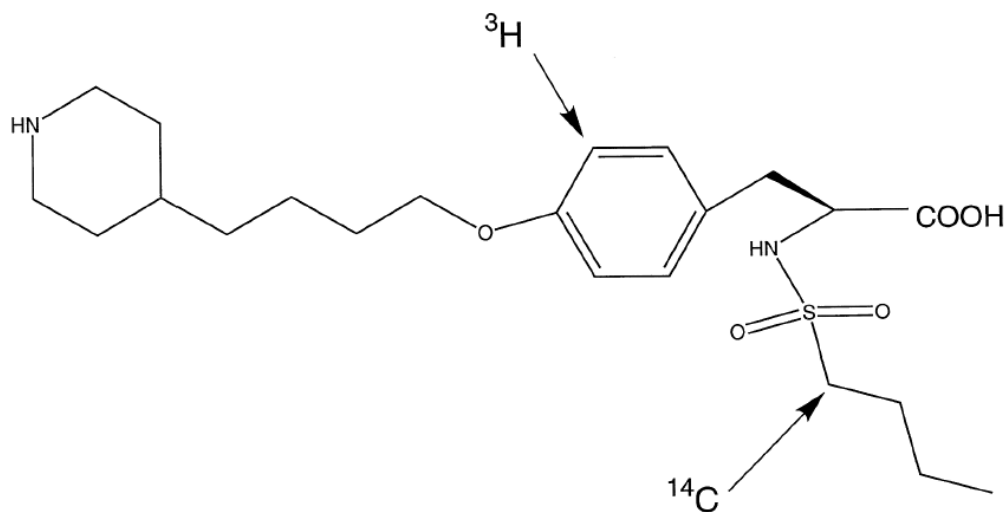
L'étude EPIC, chez des patients NSTEMI (après angiographie et intervention), a documenté une diminution de 62% des décès, infarctus du myocarde et réinterventions. L'abciximab a eu un tout aussi bon effet dans l'étude CAPTURE, chez des patients souffrant d'un angor instable réfractaire avant, pendant et après PTCA (diminution de 28% du risque de décès, infarctus du myocarde ou réintervention en urgence). Dans l'étude GUSTO-4-ACS par contre, l'abciximab n'a eu aucun bénéfice en matière de mortalité après un an chez des patients NSTEMI sans revascularisation rapide; dans le groupe troponine négative, la mortalité sous abciximab a même été plus élevée. Une partie de ces résultats pourrait être le fait de la dose et du degré d'inhibition plaquettaire. Mais ces résultats impliquent déjà que les patients à faible risque, qui ne subiront pas d'angiographie, ne doivent pas être traités par un antagoniste de la GP IIa/IIIb. La crainte initiale de réactions allergiques en cas de réadministration d'abciximab, par anticorps antichimériques humains, n'a par contre pas pu être confirmée. [66]

4.1.2. TIROFIBAN ET EPTIFIBATIDE

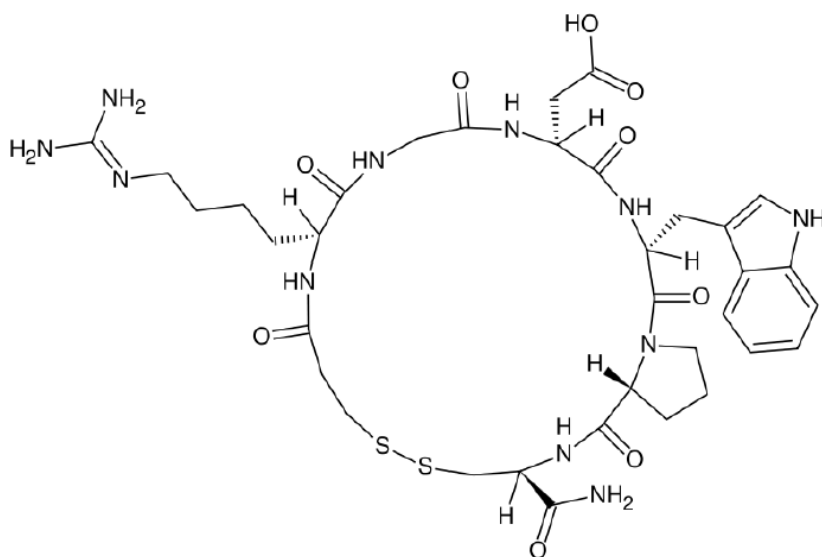
Le tirofiban est un inhibiteur non peptidique du récepteur de la GP IIa/IIIb inhibant l'agrégation plaquettaire après quelques minutes déjà. Comme il s'agit d'une inhibition compétitive et réversible, la fonction plaquettaire est rétablie six heures déjà après la fin de la perfusion, ce qui est un avantage très net si un pontage est indiqué en urgence. Dans l'étude RESTORE, le tirofiban a diminué le principal paramètre (décès, infarctus du myocarde, revascularisation par PCI, pontage) de 38% après deux jours, et de 27% après sept jours [66].

L'eptifibatide est un heptapeptide cyclique non immunogénique, et sa demi-vie est de 10 à 15 minutes. L'eptifibatide a pu diminuer de 1,5% l'incidence des décès et infarctus du myocarde chez des patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu [66].

Figure 15 : Structures chimique de Tirofiban et Eptifibatide.



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



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

4.2. PHARMACOCINETIQUE DES ANTI-GPIIb/IIIa :

Après administration d'un bolus intraveineux d'Abciximab, les concentrations plasmatiques du produit sous forme libre diminuent très rapidement, vraisemblablement par fixation rapide sur les récepteurs GPIIb/IIIa des plaquettes, avec une phase initiale dont la demi-vie est inférieure à 10 minutes et une phase secondaire dont la demi-vie est d'environ 30 minutes. En général, la fonction plaquettaire se rétablit en 48 heures, bien qu'Abciximab reste lié aux plaquettes dans la circulation sanguine pendant 15 jours ou plus. L'administration intraveineuse d'un bolus de 0,25 mg/kg d'Abciximab suivi d'une perfusion continue de 10 µg/minute (ou d'une perfusion ajustée au poids de 0,125 µg/kg/minute avec un maximum de 10 µg/minute) entraîne des concentrations plasmatiques du produit sous forme libre relativement constantes tout au long de la perfusion. A la fin de la perfusion, les concentrations plasmatiques du produit sous forme libre chutent rapidement pendant environ 6 heures, puis décroissent plus lentement [74].

Le tableau 6 résume la pharmacocinétique des trois anti-GPIIb/IIIa [65, 74]:

	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
Élimination	Rénale		

Tableau 6 : Pharmacocinétique des anti-GPIIb/IIIa

4.3. 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) [122].

4.3.1. PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES CORONAIRES AIGUES SANS ELEVATION DU SEGMENT ST :

L'Eptifibatide ou Tirofiban sont administrés en association à l'aspirine et l'héparine standard [123]. L'abciximab présente un effet bénéfique dans l'angor instable réfractaire au traitement médical convention avec intervention coronaire percutanée programmée. Il est aussi administré en association à l'aspirine et l'héparine standard [74].

4.3.2. AU COURS DE L'ANGIOPLASTIE DES SCA :

Les inhibiteurs de la GPIIb/IIIa évitent les complications de l'angioplastie. Il existe, de plus, un effet synergique de l'association endoprothèse/anti-GPIIb/IIIa [124]. Les inhibiteurs de GPIIb/IIIa sont administrés simultanément en association à l'aspirine ou clopidogrel et l'héparine standard.

4.3.3. PRISE EN CHARGE DES INFARCTUS TRAITES 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 [105].

4.4. 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 100Giga/l au 5^e jour au plus tard [120, 125].

Pour l'abciximab, le risque de développer une thrombopénie est plus important en cas de réadministration [126]. De rares cas de thrombopénie ont été rapportés avec l'eptifibatide et le tirofiban.

Des complications hémorragiques majeures sont aussi notées. 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 [127].

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.

4.5. THROMBOPENIES DES TRAITEMENTS PAR INHIBITEURS DU COMPLEXE GPIIb/IIIa

Des thrombopénies, notamment majeures (moins de 50 G.L^{-1}) peuvent survenir lors des traitements par inhibiteurs des GPIIb/IIIa. Elles peuvent être détectées dans les toutes premières heures du traitement (formes suraiguës). Leur mécanisme est vraisemblablement immunologique, mais reste assez mystérieux ; il y aurait, chez certains sujets, préexistence d'autoanticorps anti GPIIb/IIIa, anticorps dont la fixation paraît facilitée par la présence d'un médicament se fixant à ce complexe glycoprotéique. Lors des traitements par abciximab, on estime que la fréquence de ces incidents est de l'ordre de quelques pourcent pour l'ensemble des thrombopénies au seuil de 100 G.L^{-1} , et 0,3 % ou moins pour les formes les plus marquées, au seuil de 20 G.L^{-1} [51].

Dans les essais thérapeutiques, aucun des malades ($n = 32$) avec thrombopénie majeure n'a été victime d'une hémorragie grave, mais c'est en revanche le cas de cinq des 26 cas rapportés en détail, avec nadir très bas, hors essais thérapeutiques. La thrombopénie apparaît parfois de manière moins précoce [120]; elle commence à se corriger dans les 2 jours qui suivent l'arrêt de la perfusion et passe le cap de 100 G.L^{-1} au 5^e jour au plus tard.

Les essais thérapeutiques consacrés aux petites molécules n'ont pas mis en évidence de différence significative concernant les thrombopénies, avec les groupes placebo. Toutefois des cas de formes aiguës ont été rapportés avec l'éptifibatide, y compris avec le nouveau schéma posologique. Des rares observations, peu détaillées, de thrombopénie lors d'un traitement par tirofiban viennent également d'être rapportées; l'équipe nancéienne a rapporté en détail

trois autres observations, dont deux avec l'enjeu des conditions d'une chirurgie de revascularisation coronaire en semi-urgence [51, 126]

Pour l'abciximab, le risque de développer une thrombopénie pourrait être plus important en cas de réadministration. Il peut exister ou non une réaction croisée entre abciximab et eptifibatide. [51]

Des thrombopénies ont été notées également chez des sujets traités à titre expérimental avec les inhibiteurs administrés par voie orale. Ces thrombopénies peuvent survenir au cours des premiers jours mais aussi, et plus classiquement, au cours de la deuxième semaine de traitement. [51]

Il y a deux diagnostics différentiels d'importance capitale. Tout d'abord, la survenue de fausses thrombopénies par agglutination en présence à la fois de l'anticoagulant dans le tube de recueil du sang prélevé et du médicament a été signalée à plusieurs reprises, survenant chez 2,1 % des traités par abciximab; [51] il n'y a aucun rapport avec les deux autres médicaments de cette classe. Le second diagnostic différentiel est constitué par les thrombopénies induites par l'héparine. [126]

4.6. CONTUITE 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 anti thrombotiques 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 [128].

4.7. CONTRE INDICATIONS DES ANTI-GPIIB/IIIA :

Les principaux contre indication des anti GPIIb/IIIa : [65, 105]

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

4.8. RÉSISTANCE AUX ANTI-GPIIB/IIIA :

La présence d'un résidu proline en position 33 de la sous-unité b3 pourrait potentiellement modifier l'efficacité de ces médicaments. En effet, une étude récente s'est intéressée à l'association entre le polymorphisme PL^{A1}/PL^{A2} et l'efficacité in vitro de l'abciximab chez des patients bénéficiant d'une angioplastie percutanée coronarienne. Comparés aux homozygotes PL^{A1}/PL^{A1} (n = 66), l'agrégation plaquettaire à l'ADP des hétérozygotes PL^{A1}/PL^{A2} (n = 21) était moins fortement inhibée par l'abciximab, alors que l'affinité de la molécule pour le récepteur ne semblait pas différente. Ces résultats sont en accord avec une autre étude où l'efficacité de l'eptifibatide a été évaluée chez 23 porteurs du polymorphisme PL^{A2} et 24 PL^{A1}/PL^{A1}. Dans cette étude, l'eptifibatide était moins efficace en termes d'agrégation plaquettaire à l'ADP et au collagène chez les porteurs du polymorphisme PL^{A2}. [90]

Du point de vu clinique, l'association entre le polymorphisme PL^{A1}/PL^{A2} et les évènements cardiovasculaires dans le contexte d'un traitement par des anti-GPIIb/IIIa a été étudié dans un sous-groupe de l'étude OPUS-TIMI-16 qui était une étude de phase III d'un anti-GPIIbIIIa oral (orbofiban). Sur les 10 288 patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu, le génotypage a été obtenu chez 1014 sujets. Dans l'ensemble, l'orbofiban n'a pas montré de réduction des évènements cardiovasculaires par rapport au placebo mais plutôt une augmentation du risque hémorragique. Chez les patients randomisés pour le traitement, les porteurs du polymorphisme PL^{A2} (n = 170) avaient un risque d'infarctus augmenté par rapport aux PL^{A1}/PL^{A1} (n = 491, RR = 4,27, p <0,001). De plus, alors que le risque hémorragique augmentait en fonction de la dose chez les PL^{A1}/PL^{A1}, les porteurs du polymorphisme PL^{A2} n'avaient pas de

majoration du risque hémorragique sous traitement. L'augmentation du nombre d'évènements cardiovasculaires chez les patients traités par orbofiban semble paradoxale. Cependant, quelques études ont mis en évidence un effet prothrombotique des anti-GPIIb/IIIa, en particulier lorsque ceux-ci sont administrés à une dose infrathérapeutique, via une activation paradoxale des plaquettes ainsi que par une action pro-inflammatoire. Il est donc possible que le polymorphisme PL^{A1}/PL^{A2} module cet effet dans certaines circonstances. [90]

4.9. 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.
- 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 a plus de 80% en agrégométrie. [118, 129]
- 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 [129].
- Le temps d'occlusion sur PFA-100TM : L'allongement du temps d'occlusion (TO) est dépendant de la dose et de l'agent utilisé [129].

5. NOUVEAUX ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

L'obtention d'une inhibition de l'agrégation plaquettaire rapide et réversible perangioplastie coronaire avec peut être à terme le remplacement des inhibiteurs de la GPIIb/IIIa. La réversibilité de cet effet pourrait être aussi un avantage en cas de pontage aortocoronaire urgent permettant de diminuer les risques hémorragiques et la mortalité postopératoire (cangrelor). Cette approche est particulièrement pertinente dès lors que le Trasylo^W vient d'être retiré du marché pour excès de mortalité.

L'obtention d'une inhibition plaquettaire par voie orale rapide et puissante, sûre et garantissant une faible variabilité de réponse interindividuelle, permettant de diminuer l'incidence des non-répondeurs au traitement pendant la période thrombotique (30 jours postangioplastie), avec un relais potentiel pour des molécules telles que le clopidogrel dont le rapport bénéfice/risque en termes hémorragique n'est plus à démontrer au long cours. Ce concept reste à valider en dehors de l'angioplastie coronaire chez des patients stables et non revascularisés [57].

Des effets pléiotropes à vertus antiathéroscléreuses, antiresténose et antithrombotiques de molécules classées initialement antiagrégantes, telles que le cilostazol et le dipyridamole, dont l'association à une bithérapie antiagrégante ouvre une voie à la prévention de la resténose intrastent et à la thrombose de stent actif [57].

Enfin, de nouvelles voies de développement antiagrégantes constituées par les inhibiteurs des PAR1 à la thrombine, par les anti-PSGL1 et les anti-Tp, en

développement, pour lesquelles il reste à montrer un meilleur rapport bénéfice/risque qu'avec les molécules actuellement recommandées qui, si elles ne présentent pas une efficacité antiagrégante parfaite, ont montré un excellent profil de tolérance [57].

5.1. INHIBITEURS DES RÉCEPTEURS PAR1 DE LA THROMBINE

Plusieurs de ces molécules sont en cours de développement, avec des phases précliniques prometteuses sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et des effets additifs antiathéroscléreux.

Le RWJ-58259 est une petite molécule qui possède une action spécifique sur les récepteurs PAR-1, et qui a montré une inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine, une inhibition de la signalisation calcique et de la prolifération des cellules musculaires lisses ainsi qu'une prévention de la resténose induite par un ballon d'angioplastie in vivo chez le rat [57]. D'autres molécules ont récemment montré un effet antiagrégant plaquettaire puissant chez l'animal. Les développements chez l'homme sont en cours avec notamment le programme TRASCH 530348 qui est en train de randomiser plus de 29 000 patients soit allant bénéficier d'une angioplastie coronaire pour une maladie coronaire instable (TRACER, n = 10 000), soit stables en traitement de prévention secondaire de la maladie coronaire (TRA2P, n = 19 500) [130].

5.2. INHIBITEURS DE L'INTERACTION P-SÉLECTINE/PSGL-1

La P-sélectine (cluster of déterminants CD62P) est une glycoprotéine membranaire localisée dans les granules plaquettaires et les corps de Weidel Palade des cellules endothéliales.

L'activation plaquettaire entraîne la fusion des granules avec la membrane externe des plaquettes et l'expression de P-sélectine à leur surface. Elle constitue alors le principal récepteur des neutrophiles et des monocytes, ainsi que des plaquettes activées par la thrombine, et facilite le recrutement des leucocytes au site de thrombose artériel. À l'état basal, l'expression de P-sélectine membranaire est faible, et augmente de 10 à 20 fois après stimulation plaquettaire, ce qui en fait un bon marqueur de l'activation plaquettaire et de la sécrétion des granules alpha. Enfin, l'affinité P-sélectine/PSGL-1 permet de lier les microparticules circulantes porteuses de facteur tissulaire qui, concentré à la surface des plaquettes activées, précipite la cascade de coagulation et la formation de thrombi plaquettaires. L'inhibition de cette voie est donc d'actualité, et bien que l'effet anti-inflammatoire de l'antagoniste de la P-sélectine (rPSGL-Ig pour Recombinant P-Selectin Glycoprotein Ligand-Immunoglobulin) n'ait pas montré d'efficacité associée à la thrombolyse dans les infarctus du myocarde ST+ en termes de régression du segment ST, de reperfusion et de récupération de la fonction VG, des études à visée antiagrégante sont actuellement envisagées[57].

CONCLUSION

Les inhibiteurs plaquettaires sont des médicaments indiqués dans la prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques.

L'aspirine est le pilier du traitement à la phase aiguë et de la prévention secondaire à long terme des accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral). L'indication à la prévention primaire se limite par contre aux patients ayant d'autres facteurs de risque, de même qu'à ceux en fibrillation auriculaire et ayant un faible risque d'AVC.

Le clopidogrel offre un avantage supplémentaire dans le syndrome coronarien aigu, surtout après implantation de stents. Actuellement, le clopidogrel est préféré après implantation de stents nus pendant trois mois, et au moins six mois à un an en association à l'aspirine après implantation de stents à élution. Hors de ces indications, le clopidogrel n'a qu'un avantage minime sur l'aspirine, l'association de ces deux substances n'est pas recommandée de routine en prévention secondaire, en raison de ses complications hémorragiques et de l'insuffisance de leur synergie. Le clopidogrel a en outre une indication de classe I en cas d'intolérance à l'aspirine et d'AVC sous aspirine.

Les inhibiteurs de GP IIb/IIIa sont efficaces dans le syndrome coronarien aigu; leurs effets indésirables les plus fréquents sont hémorragies et thrombocytopénie. Dans le traitement aigu de l'accident vasculaire cérébral, l'association au dipyridamole, inhibiteur de la recapture d'adénosine, offre un avantage modéré mais significatif.

L'iloprost, un produit révolutionnaire, indiqué actuellement dans 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 résistances ont été décrites aussi bien pour l'aspirine que pour le clopidogrel. Les mécanismes en cause sont multiples et la corrélation entre les résultats de laboratoire et la clinique est parfois difficile. Il est actuellement prématuré de poser l'indication à un traitement sur la base des examens de laboratoire.

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

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.

Résumé

RÉSUMÉ

Les antiagrégants plaquettaires tiennent une place prédominante dans la prévention et le traitement des maladies artérielles athérombotiques.

La complexité des mécanismes d'activation et d'agrégation plaquettaire qui conduisent aux manifestations de l'athérombose a ouvert la voie au développement de molécules aux mécanismes d'actions complémentaires et souvent synergiques. Elles se regroupent en 5 grandes familles :

- Les inhibiteurs des intégrines plaquettaires GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatide), voie terminale de l'activation plaquettaire, actuellement réservés à la prévention des complications de l'angioplastie coronaire en milieu spécialisé.
- Les inhibiteurs de la voie des prostaglandines dont les anti- COX1 : anticyclo-oxygénases 1 (aspirine) sont le principal représentant, avec le renouveau des inhibiteurs des récepteurs au thromboxane A2.
- Les thiényridines ou inhibiteurs irréversibles du récepteur P2Y12 à l'ADP ou adénosine diphosphate (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel), et les inhibiteurs réversibles (cangrelor) ;
- Les inhibiteurs des phosphodiésterases (PDE) avec le dipyridamole, ancien antiagrégant qui pourrait retrouver une place via ses propriétés anti-oxydantes, et cilostazol, plus récent, et efficacement associé à la bithérapie antiagrégante classique dans la prévention de la resténose intrastent ;
- Les anti-PAR (Protease Activated Receptor), antagonistes du récepteur plaquettaire de la thrombine, probablement promis à un avenir prometteur.

Ces médicaments par l'inhibition des fonctions plaquettaires et en particulier l'activation et l'agrégation plaquettaire préviennent la thrombose artérielle chez les patients ayant une pathologie vasculaire démontrée ou de multiples facteurs de risque d'athérombose.

ملخص

تأخذ كابتحات وظيفة الصفائح الدموية دور أساسي في الوقاية و العلاج من أمراض الشرايين.

إن صعوبة آليات تفعيل و تراكم الصفائح الدموية, التي تؤدي الى أعراض أمراض الشرايين, فتحت الباب إلى تطوير جزيئات متكاملة و غالبا متعاونة فيما بينها. وهي مقسمة إلى خمسة فئات رئيسية :

- كابتحات أنتغرين الصفيحة الدموية GP IIb/IIIa (eptifibatide, tirofiban, abciximab) وحاليا هي مخصصة للوقاية من مضاعفات رآب الأوعية التاجية.
- كابتحات البروستاغلوندين التي من بينها مضاد أونزيم أوكسيجناز 1 (Cox1) و الممثل بشكل خاص في الأسبرين. بالإضافة إلي كايح مستقبل الترومبوكتسان A2 (Thromboxane A2)
- كابتحات المستمرة لمستقبل P2Y12 لأدينوسين ثنائي الفوسفات (ADP) (prasugrel, clopidogrel, ticlopidine) وأيضا كابتحات الغير المستمرة (cangrelor)
- كابتحات أونزيمات (phosphodiesterases) أولا (dipyridamol) الأقدم الذي يمكن ان يجد له مكانا من جديد من خلال خصائصه المضادة للأكسدة. و ثانيا (cilostazol) الأحدث الأكثر فعالية إذا جمع مع كابتحات وظيفة الصفائح الدموية التقليدية خصوصا في الوقاية من إعادة التضيق داخل الدعامة.
- مضادات ل PAR (protease activated receptor), أي كابتحات مستقبل الصفائح الدموية لتروبيين (Thrombine) التي تعد بمستقبل واعد.
- هذه الأدوية من خلال كبح وظيفة الصفائح الدموية وبالخصوص في تفعيل تراكمها تقي تجلط الدم في الشرايين لدى المرضى الذين يعانون من أمراض القلب و الشرايين أو العوامل المساعدة للإصابة بها.

ABSTRACT

The antiplatelet take a prominent role in the prevention and treatment of atherothrombotic arterial disease.

The complexity of the mechanisms of activation and platelet aggregation leading to manifestations of atherothrombosis has pioneered the development of molecules that have complementary mechanisms of action and often synergistic. They are grouped into 5 main categories :

- Inhibitors of platelet integrin GPIIb / IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatide), route terminal of platelet activation, currently reserved for the prevention of complications of coronary angioplasty in a specialized environment.
- The inhibitors of prostaglandin with anti-COX1: anticyclo oxygenase-1 (aspirin) is the major representative, with the revival of inhibitors of thromboxane A2 receptors.
- The thienopyridines or irreversible inhibitors of the P2Y12 receptor in ADP or adenosine diphosphate (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel), reversible inhibitors and (cangrelor);
- Inhibitors of phosphodiesterase (PDE) with dipyridamole, antiplatelet old who could find a place through its antioxidant properties, and cilostazol, newest and effectively associated with combination antiplatelet classic preventing stent restenosis;
- The anti-PAR (Protease Activated Receptor), platelet receptor antagonists of thrombin, probably destined for a promising future.

These drugs inhibit platelet function and in particular the activation and platelet aggregation prevent arterial thrombosis in patients with vascular disease demonstrated or multiple risk factors for atherothrombosis.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUE

- [1] **Storey RF, Judge HM, Wilcox RG, Heptinstall S.** Inhibition of ADP-induced P-selectin expression and platelet-leukocyte conjugate formation by clopidogrel and the P2Y₁₂ receptor antagonist AR-C69931MX but not aspirin. *Thromb Haemost* 2002; 88:488-94.
- [2] **Patel S.R., Hartwig J.H. & Italiano J.E., Jr.** The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *J. Clin. Invest.* 2005; 115, 3348-3354.
- [3] **Italiano J.E. Jr, Lecine P, Shivdasani R.A. & Hartwig J.H.** Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated megakaryocytes. *J Cell Biol*, 1999; 147, 1299-1312.
- [4] **Cramer E.M, Norol F, Guichard J, Breton-Gorius J, Vainchenker W, Masse J.M. & Debili N.** Ultrastructure of platelet formation by human megakaryocytes cultured with the Mpl ligand. *Blood*, 1997; 89, 2336-2346.
- [5] **Schulze H, Korpall M, Bergmeier W, Italiano J.E. Jr, Wahl S.M. & Shivdasani R.A.** Interactions between the megakaryocyte/platelet-specific beta1 tubulin and the secretory leukocyte protease inhibitor SLPI suggest a role for regulated proteolysis in platelet functions. *Blood*, 2004; 104, 3949-3957.
- [6] **Schwer H.D, Lecine P, Tiwari S, Italiano J.E. Jr, Hartwig J.H. & Shivdasani R.A.** A lineage-restricted and divergent beta-tubulin isoform is essential for the biogenesis, structure and function of blood platelets. *Curr Biol*, 2001; 11, 579-586.
- [7] **Sabri S, Jandrot-Perrus M, Bertoglio J, Farndale R.W, Mas V.M, Debili N. & Vainchenker W.** Differential regulation of actin stress fiber assembly and proplatelet formation by alpha2beta1 integrin and GPVI in human megakaryocytes. *Blood*, 2004; 104, 3117-3125.
- [8] **Larson M.K. & Watson S.P.** Regulation of proplatelet formation and platelet release by integrin alpha IIb beta3. *Blood*, 2006; 108, 1509-1514.

- [9] **Zauli G, Vitale M, Falcieri E, Gibellini D, Bassini A, Celeghini C, Columbaro M & Capitani S.** In vitro senescence and apoptotic cell death of human megakaryocytes. *Blood*, 1997; 90, 2234-2243.
- [10] **De Botton S, Sabri S, Daugas E, Zermati Y, Guidotti J.E, Hermine O, Kroemer G, Vainchenker W. & Debili N.** Platelet formation is the consequence of caspase activation within megakaryocytes. *Blood*, 2002; 100, 1310-1317.
- [11] **Deutsch V.R. & Tomer A.** Megakaryocyte development and platelet production. *Br J Haematol*, 2006; 134, 453-466.
- [12] **George J.N.** Platelets. *Lancet*, 2000; 355, 1531-1539.
- [13] **Italiano J.E, Jr. & Shivdasani R.A.** Megakaryocytes and beyond: the birth of platelets. *J Thromb Haemost*, 2003; 1, 1174-1182.
- [14] **Hartwig J. & Italiano J. Jr.** The birth of the platelet. *J Thromb Haemost*, 2003; 1, 1580- 1586.
- [15] **Gnatenko D.V, Dunn J.J, McCorkle S.R, Weissmann D, Perrotta P.L. & Bahou W.F.** Transcript profiling of human platelets using microarray and serial analysis of gene expression. *Blood*, 2003; 101, 2285-2293.
- [16] **Freedman J.E. & Loscalzo J.** Nitric oxide and its relationship to thrombotic disorders. *J Thromb Haemost*, 2003; 1, 1183-1188.
- [17] **Cheng Y, Austin S.C, Rocca B, Koller B.H, Coffman T.M, Grosser T, Lawson J.A. & FitzGerald G.A.** Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science*, 2002; 296, 539-541.
- [18] **Davi G. & Patrono C.** Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*, 2007; 357, 2482-2494.
- [19] **Jackson S.P.** The growing complexity of platelet aggregation. *Blood*, 2007; 109, 5087-5095.

- [20] **Clemetson K.J. & Clemetson J.M.** Platelet collagen receptors. *Thromb Haemost*, 2001; 86, 189-197.
- [21] **Nieswandt B, Brakebusch C, Bergmeier W, Schulte V, Bouvard D, Mokhtari-Nejad R, Lindhout T, Heemskerk J.W, Zirngibl H. & Fassler R.** Glycoprotein VI but not alpha2beta1 integrin is essential for platelet interaction with collagen. *Embo J*, 2001; 20, 2120-2130.
- [22] **Hechler B, Lenain N, Marchese P, Vial C, Heim V, Freund M, Cazenave J.P, Cattaneo M, Ruggeri Z.M, Evans R. & Gachet C.** A role of the fast ATPgated P2X1 cation channel in thrombosis of small arteries in vivo. *J Exp Med*, 2003; 198, 661-667.
- [23] **Wettschureck N. & Offermanns S.** Mammalian G proteins and their cell type specific functions. *Physiol Rev*, 2005; 85, 1159-1204.
- [24] **Gachet C.** Regulation of platelet functions by P2 receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2006; 46, 277-300.
- [25] **Jin J. & Kunapuli S.P.** Coactivation of two different G protein-coupled receptors is essential for ADP-induced platelet aggregation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998; 95, 8070- 8074.
- [26] **Andre P, Delaney S.M, LaRocca T, Vincent D, DeGuzman F, Jurek M, Koller B, Phillips D.R. & Conley P.B.** P2Y12 regulates platelet adhesion/activation, thrombus growth, and thrombus stability in injured arteries. *J Clin Invest*, 2003; 112, 398- 406.
- [27] **Fabre J.E, Nguyen M, Latour A, Keifer J.A, Audoly L.P, Coffman T.M. & Koller B.H.** Decreased platelet aggregation, increased bleeding time and resistance to thromboembolism in P2Y1-deficient mice. *Nat Med*, 1999; 5, 1199-1202.
- [28] **Coughlin S.R.** Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost*, 2005; 3, 1800-1814.
- [29] **Kahn M.L, Nakanishi-Matsui M, Shapiro M.J, Ishihara H. & Coughlin S.R.** Protease-activated receptors 1 and 4 mediate activation of human platelets by thrombin. *J Clin Invest*, 1999; 103, 879-887.

- [30] **Offermanns S, Laugwitz K.L, Spicher K. & Schultz G.** G proteins of the G12 family are activated via thromboxane A2 and thrombin receptors in human platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994; 91, 504-508.
- [31] **Kobayashi T, Tahara Y, Matsumoto M, Iguchi M, Sano H, Murayama T, Arai H, Oida H, Yurugi-Kobayashi T, Yamashita J.K, Katagiri H, Majima M, Yokode M, Kita T. & Narumiya S.** Roles of thromboxane A(2) and prostacyclin in the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J Clin Invest*, 2004; 114, 784-794.
- [32] **Offermanns S., Toombs, C.F. Hu, Y.H. & Simon, M.I.** Defective platelet activation in G alpha(q)-deficient mice. *Nature*, 1997; 389, 183-186.
- [33] **Cifuni S.M, Wagner D.D. & Bergmeier W.** CalDAG-GEFI and protein kinase C (PKC) represent alternative pathways leading to activation of integrin alpha IIb beta 3 in platelets. *Blood*, 2008; 112, 1696-1703.
- [34] **Woulfe D.S.** Platelet G protein-coupled receptors in hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2005; 3, 2193-2200.
- [35] **Fukuhara S, Chikumi H. & Gutkind J.S.** RGS-containing RhoGEFs: the missing link between transforming G proteins and Rho? *Oncogene*, 2001; 20, 1661-1668.
- [36] **Clapham D.E. & Neer E.J.** G protein beta gamma subunits. *Annu Rev Pharmacol+ Toxicol*, 1997; 37, 167-203.
- [37] **Nurden A.T.** Qualitative disorders of platelets and megakaryocytes. *J Thromb Haemost*, 2005; 3, 1773-1782.

- [38] **Obergfell A, Eto K, Mocsai A, Buensuceso C, Moores S.L, Brugge J.S, Lowell C.A. & Shattil S.J.** Coordinate interactions of Csk, Src, and Syk kinases with [alpha]IIb[beta]3 initiate integrin signaling to the cytoskeleton. *J Cell Biol*, 2002; 157, 265- 275.
- [39] **Van der Flier A. & Sonnenberg A.** Function and interactions of integrins. *Cell Tissue Res*, 2001; 305, 285-298.
- [40] **Nachmias V.T, Kavalier J. & Jacobowitz S.** Reversible association of myosin with the platelet cytoskeleton. *Nature*, 1985; 313, 70-72.
- [41] **Moers A, Nieswandt B, Massberg S, Wettschureck N, Gruner S, Konrad I, Schulte V, Aktas B, Gratacap M.P, Simon M.I, Gawaz M. & Offermanns S.** G13 is an essential mediator of platelet activation in hemostasis and thrombosis. *Nat Med*, 2003; 9, 1418-1422.
- [42] **Bennett J.S.** Structure and function of the platelet integrin alphaIIb beta3. *J Clin Invest*, 2005; 115, 3363-3369.
- [43] **Offermanns S.** Activation of Platelet Function Through G Protein-Coupled Receptors. *Circ Res*, 2006; 99, 1293-1304.
- [44] **Flaumenhaft R.** Molecular basis of platelet granule secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003; 23, 1152-1160.
- [45] **Heemskerk J.W, Bevers E.M. & Lindhout T.** Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Haemost*, 2002; 88, 186-193.
- [46] **Bos CL, Richel DJ, Ritsema T, Peppelenbosch MP. & Versteeg HH.** Prostanoids and prostanoid receptors in signal transduction. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36:1187-205.
- [47] **Elalamy I.** Thrombopathies acquises et congénitales. EMC (Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 2006 ; 13-021-A-10.
- [48] **Nathan N. & Julia A.** Trouble de l'hémostase aux urgences. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 2007; 25-080-A-20.

- [49] **Rodgers RP. & Levin J.A.** critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16:1-20.
- [50] **Trzeciak MC. & Bordet JC.** Exploration de l'hémostase primaire. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, Hématologie, 13-019-A-10, 2002, 5 p.*
- [51] **Lecompte T. & Toussaint-Hacquard M.** Inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire 2005 *Elsevier SAS. 13-022-F-10.*
- [52] **Greaves M.** Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999; 353:1348-53.
- [53] Gruppo Italiano Studio Policitemia. Low-dose aspirin in polycythemia vera: a pilot study. *Br J Haematol* 1997;97:453-6.
- [54] **Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al.** Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia. *N Engl J Med* 2004;350:114-24.
- [55] **Bellucci S.** Complications thrombotiques des thrombocytoses/thrombocytémies. *STV* 2002;14:477-83.
- [56] **Coppo P, Bussel A, Galicier L, Schlemmer B. & Vernant JP.** Purpura thrombotique thrombocytopenique : principes thérapeutiques actuels. *Hématologie* 2002;8:52-60.
- [57] **Anne Bellemain, Jean-Philippe Collet & Gilles Montalescot.** Nouveaux antiagrégants plaquettaires. *Elsevier Masson SAS. Presse Med.* 2008; 37: 1055–1068.
- [58] **JR. Vane .** Inhibition of prostaglandin biosynthesis as a mechanism of action of aspirin like drugs. *Nature New Biol* 1971; 231 :232-5.
- [59] **Xie W, Chipman JG. & Robertson DL.** Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 2692-6.

- [60] **Weber AA, Zummermann KC, Meyer-Kirchrath J. & Schror K.** Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet* 1999; 353 : 900.
- [61] **Cryer B. & Feldman M.** Cycle-oxygenase-1 and cycle-oxygenase-2 selectivity used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104 : 413-21.
- [62] **Roberts LJ. & Morrow JD.** Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. *Forum Med Suisse* 2006; 6 : 284-290.
- [63] **Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J. & Roth G.** Plateletactive drugs : the relationships among dose, effectiveness, and side effects : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 ; 126 : 234S-264S.
- [64] **Marc Trossaërt.** Aspirine et thiénoxydines dans la maladie cardiovasculaire, La biologie peut-elle aider à optimiser le traitement ? *mt*, vol. 12, n° Spécial, décembre 2006.
- [65] www.biam2.org
- [66] **Michael K. Neuhaus, Jan Steffel & Hans-Jürg Beer.** Inhibiteurs de l'adhésivité plaquettaire *Forum Med Suisse* 2008;8:50–57
- [67] Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329): 71–86.
- [68] **Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, et al.** Low-dose and high dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:2179-84.
- [69] **Wautrecht J.C. & Sternon J.** The antiplatelet therapy in 2005, *Rev Med Brux* – 2004; 25: 525-30.

- [70] **Halkes PH, Van Gijn J, kappelle LJ et al.** The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamol versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin. *Lancet* 2006; 367 : 1665-73.
- [71] **Chevalier P.** Aspirin plus dipyridamol versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT). *Lancet* 2006; 367: 1665-73.
- [72] **Dumas C, Sedighian S, Nangou P, Boukriche Y, Simorre B, Oziol E. & Reny a J-L.** traitement medical de l'arthériopathie oblitérante des membres inférieurs: *Revue de médecine interne* 2007; 71-78.
- [73] **Samama CM.** Prise en charge périopératoire d'un opéré sous antiagrégants. XXVIIes journées méditerranéennes d'anesthésie réanimation et urgences. *Sauramps médical. Nice* 2001 ; 41-4.
- [74] **Vidal 2008.** le dictionnaire 2008, version CD-ROM.
- [75] **Lai KC, Lam SK, Chu KM et al.** Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engle J Med* 2002; 346: 2033-8.
- [76] **Guazzi M, Brambilla R, Reina G et al.** Aspirin-angiotensin-converting enzyme inhibitor coadministration and mortality in patients with heart failure. *Arch intern Med* 2003; 163: 1574-9.
- [77] **Weissman SM. & Graham DY.** Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 2002;162:2197-202.
- [78] **Derry S. & Loke YK.** Risk of gastrointestinal haemorrhage with longterm use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-7.
- [79] **Man-Son-Hing M. & Laupacis A.** Balancing the risks of stroke and upper gastrointestinal tract bleeding in older patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2002;162:541-50.

- [80] **Peyrou V, Lormeau JC, Herault JP, Gaich C, Piegger AM. & Herbert JM.** Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood. *Thromb Haemost* 1999; 81:400-6.
- [81] **Pamukcu B.** A review of aspirin resistance; definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23(3):213–22.
- [82] **Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, et al.** Lack of aspirin effect: aspirin resistance to taking aspirin? *Am heart J* 2004; 147: 293-300.
- [83] **Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, et al.** Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005;95: 973-5.
- [84] **Frelinger AL, Furman MI, Linden MD, et al.** Residual arachidonic-acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2-independent pathway: a 700 patient study of aspirin resistance. *Circulation* 2006; 113: 2888-96.
- [85] **Rocca B, Secohiero P, Ciabattoni G et al.** Cyclooxygenase 2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99 : 7634-9.
- [86] **Cipollone F, Ciabattoni G, Patrignani P, et al.** Oxidant stress and aspirin –insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 2000; 102: 1007-13.
- [87] **Eikelboom JW, Hirsh j, Weitz JL , et al.** Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-5.
- [88] **Cornelissen J, Kirtland S, Lim E. et al.** Biological efficacy of low against medium dose aspirin regimen after coronary surgery : analysis of platelet function. *Thromb Haemost* 2006; 95 : 476-82.

- [89] **Macdonald TM. & Wei L.** Effect of ibuprofen on cardio protective effect of aspirin. *Lancet* 2003 ; 361 : 573-4.
- [90] **Fontana P. & Reny J.-L.** Pharmacogénétique et médicaments antiplaquettaires. *Carrefour des spécialités. La revue de médecine interne* 26 (2005) 725–732.
- [91] **Gonzalez-Conejero R, Rivera J, Corral J, Acuna C, Guerrero JA. & Vicente V.** Biological assessment of aspirin efficacy on healthy individuals: heterogeneous response or aspirin failure? *Stroke* 2005; 36:276–80.
- [92] **Elalamy I.** Faut-il mettre en examen les antiplaquettaires et rechercher une résistance à l'aspirine? *Biotribune trimestriel novembre 2007* ; 24 : 29-36.
- [93] **Lecompte T, Besse B, Corona P, Mamas S, Morand S, Dellatolas F, et al.** Effects on platelet aggregation and bleeding time of beraprost sodium, a stable prostacyclin analogue given orally to healthy volunteers in combination with aspirin. Double-blind, placebo controlled trial. *Thromb Haemost* 1999(suppl):832 [abstract 2637].
- [94] **Stuart MJ, Miller ML. & Davey FR.** The post-aspirin bleeding time: a screening test for evaluating haemostatic disorders. *Br J Haematol* 1979;43:649-59.
- [95] **Cattaneo M.** Aspirin and clopidogrel Efficacy, safety and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2004; 24: 1980-7.
- [96] **Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J. & Topka H.** Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol* 2003 ; 250 : 63-6.
- [97] **McNicol A. & Israels SJ.** Platelets and anti-platelet therapy. *J Pharmacol Sci* 2003 ; 93 : 381-96.

- [98] **Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J. & Topol EJ.** A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 41 : 961-5.
- [99] **Wheeler GL, Braden GA, Steinhubl SR, et al.** The Ultegra rapid platelet-function assay : comparison to standard platelet function assays in patients undergoing percutaneous coronary intervention with abciximab therapy. *Am Heart J* 2002 ; 143 : 602-11.
- [100] **Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al.** Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention : the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 47 : 27-33.
- [101] **Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, et al.** Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 1309-11.
- [102] **Brochier ML.** Evaluation of flurbiprofen for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction. The Flurbiprofen French Trial. *Eur Heart J* 1993 ; 14 : 951-7.
- [103] **Fontana P. & Reny J-L.** New antiplatelet Strategies in Atherothrombosis and their Indications- *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34 : 10-17.
- [104] **Laurence camoin-Jau.** Résistance au clopidogrel. Technologie appliquée. *Spectra Biologie* n° 146 • Juin 2005.
- [105] **Jean-Philippe Collet, Remi Choussat & Gilles Montalescot.** L'agrégation plaquettaire et ses inhibiteurs dans les syndromes coronariens aigus. *MEDECINE/SCIENCES* 2004 ; 20 : 291-7.
- [106] **Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V et al.** Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs *Nature* Jan 11 2001; 409(6817) : 202-207.

- [107] **Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G. & Fox KK.** Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494–502.
- [108] **Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al.** Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358(9281):527–33.
- [109] **Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al.** Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1179–89.
- [110] **Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al.** Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9497):1607–21.
- [111] **Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A. & Schomig A.** Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation.* 2005;112(19):2946–50.
- [112] **Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, et al.** Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2007;115(8):1051–8.
- [113] **Helft G, Elalamy I, Laudy C, Tran D, Beygui F, Le Feuvre C, et al.** Clopidogrel and thrombocytopenia. A case report. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2003;52:191-3.

- [114] **Lorgis L et al.** Prise en charge au long cours par les antiagrégants plaquettaires oraux après un syndrome coronaire aigu/ Annales de Cardiologie et d'Angéologie 2007 ; 56 : S29-S35.
- [115] **Awad A. R. Alquahtani , M.D. & Gordon Moe , M.D.** La résistance au clopidogrel. Cardiologie Conférences scientifique. 2008; 102-079F.
- [116] **Sudlow C.** What is the role of dipyridamole in long-term secondary prevention after an ischemic stroke or transient ischemic attack? Cmaj. 2005;173(9):1024-6.
- [117] **Lenz TL. & Hilleman DE.** Aggrenox : a fixed-dose combination of aspirin and dipyridamole. Ann Pharmacother 2000; 34(11): 1283-90.
- [118] **Lecompte T, Ferrari E. Nguy E N P, De Moer Loose P, Samama C M.** Médicaments inhibiteurs des fonctions plaquettaires. Sang Thrombose Vaisseaux 2000 ; 12 n° spéc : 3-11.
- [119] **M. Ozat et al.** The effects of iloprost, a prostacyclin analogue, in experimental ischaemia/reperfusion injury in rat ovaries / Experimental and Toxicologic Pathology 61 (2009) 519–527.
- [120] **Jenkins LA, Lau S, Crawford M. & Keung YK.** Delayed profound thrombocytopenia after c7E3 Fab (abciximab). Circulation 1998;97: 1214-5.
- [121] **Chew DP, Bhatt DL, Sapp S. & Topol EJ.** Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. Circulation. 2001;103(2):201–6.
- [122] **Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al.** Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes : a meta-analysis of all major randomised clinical trials. Lancet 2002; 359 : 189-98.

- [123] **Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al.** The management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association 2006.
- [124] **Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al.** Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957-66.
- [125] **Le Beller C. & Alhenc-Gelas M.** Thrombopénies induites par les antagonistes du complexe GPIIb/IIIa plaquettaire administrés par voie injectable. *Hématologie* 2004 ; 10 : 14-23.
- [126] **Mulot A, Moulin F, Fohlen-Walter A, Angioi M, Sgaier M, Carreaux JP, et al.** Practical approach to the diagnosis and management of thrombocytopenia associated with tirofiban treatment. *Am J Hematol* 2004;77:67-71.
- [127] **Cohen M, Theroux P, Borzak S, et al.** The ACUTE (antithrombotic combination using tirofiban and enoxaparin) II study. *Am Heart J* 2002; 144: 470-7.
- [128] **Hankey GJ.** Review : dipyridamole given with or without aspirin reduces recurrent stroke. *EBM (Evidence Based Medicine)* 2005; 10: 113.
- [129] **Sammama MM.** Hémostase et thrombose. *Cahier de formation biologie médicale.* 2000 ; 1-198.
- [130] **Martorell L, Martínez-González J, Rodríguez C, Gentile M, Calvayrac O. & Badimon L.** Thrombin and protease-activated receptors (PARs) in atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2008;99(2):305-15.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيها لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 13

سنة : 2010

كباحات وظيفة الصفائح الدموية : معطيات نظرية أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد:

النوري عادل

المزاداد في : 12 دجنبر 1983 بالدار البيضاء

لنييل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الصفائح الدموية-أسبرين كباحات الصفائح الدموية
التقليدية كباحات الصفائح الدموية الموجهة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

مشرف

السيد: عزالعرب مسرار

أستاذ مبرز في علوم الدم البيولوجية

أعضاء

السيد: محمد شقور

أستاذ مبرز في علوم الدم

السيد: عبدالقادر بلمكي

أستاذ مبرز في علوم الدم