

Antiagrégants plaquettaires

Définition

- Les antiagrégants plaquettaires sont des médicaments qui agissent en inhibant les fonctions plaquettaires, ils inhibent par conséquent la formation de thrombus. Les antiagrégants plaquettaires agissent dans la circulation artérielle
- Ces médicaments sont efficaces dans la prévention, essentiellement secondaire, parfois primaire des affections thrombotiques artérielles, cardio-vasculaire et cérébro-vasculaire d'origine athéromateuse
- Les deux principales molécules prescrites en pratique médicale sont : l'Aspirine et le Clopidogrel.

Rôle des plaquettes dans la thrombogénèse

- En cas de lésions endothéliales, les plaquettes adhèrent à la paroi des vaisseaux en se mettant en contact du collagène sous-endothélial (phénomène d'adhésion)
- Les plaquettes vont de plus s'accoler les unes aux autres (phénomène d'agrégation).
- Les plaquettes ainsi activées, sécrètent leur contenu granulaire (ADP, ATP, catécholamines, Ca⁺⁺, sérotonine...)
- Ces multiples substances libérées, activent le processus de coagulation → formation de thrombine → fibrine → formation de thrombus fibrino-plaquettaire → thrombus blanc.
- L'évolution du thrombus blanc va se faire dans l'immédiat :
 - Soit vers la fragmentation avec libération d'embolies plaquettaire dans la circulation
 - Soit vers l'occlusion prolongée de la lumière artérielle
- Ainsi, les plaquettes jouent un rôle essentiel dans la thrombogénèse artérielle.
- Les médicaments antiplaquettaires inhibent essentiellement la phase d'activation des plaquettes.

Mode d'action des antiagrégants plaquettaires

Acide acétylsalicylique (Aspirine) :

- L'aspirine inhibe la cyclo-oxygénase I plaquettaire par un mécanisme d'acétylation
- Cette inhibition a pour effet de bloquer la synthèse du thromboxane A₂ (prostaglandine douée d'une puissante action inductrice de l'agrégation plaquettaire et provoque également une vasoconstriction artérielle) par les plaquettes activées.
- L'inhibition de la cyclo-oxygénase I par l'aspirine est irréversible, elle affecte les plaquettes exposées et persistent pendant toute leur durée de vie qui est de 7 à 10 jours en moyenne
- Une faible dose d'aspirine (40 mg à 100 mg) suffit pour produire un effet inhibiteur sur la totalité des plaquettes circulantes.

Inhibiteurs des récepteurs de l'Adénosine Di-Phosphate (ADP) :

- Antagonistes spécifiques de l'adénosine diphosphate qui est le médiateur majeur de l'agrégation plaquettaire. Ils se fixent de manière sélective et irréversible sur les récepteurs thrombocytaires P2Y₁ de l'ADP, inhibant par conséquent l'activation thrombocytaire dépendant de l'ADP
- Les principales molécules le clopidogrel et la ticlopidine (cette dernière n'est plus prescrite en raison de sa toxicité hématologique).

Inhibiteurs des récepteurs de la glycoprotéine IIA/IIIB :

- Ces produits se lient de façon irréversible aux récepteurs d'adhésion IIA/IIIB situées à la surface des plaquettes empêchant ainsi, la liaison du fibrinogène et du facteur de Von Willebrand aux plaquettes, inhibant par conséquent l'agrégation plaquettaire.
- Cet effet antiagrégant est beaucoup plus puissant que celui de l'aspirine. Il persiste durant toute la vie des plaquettes exposées

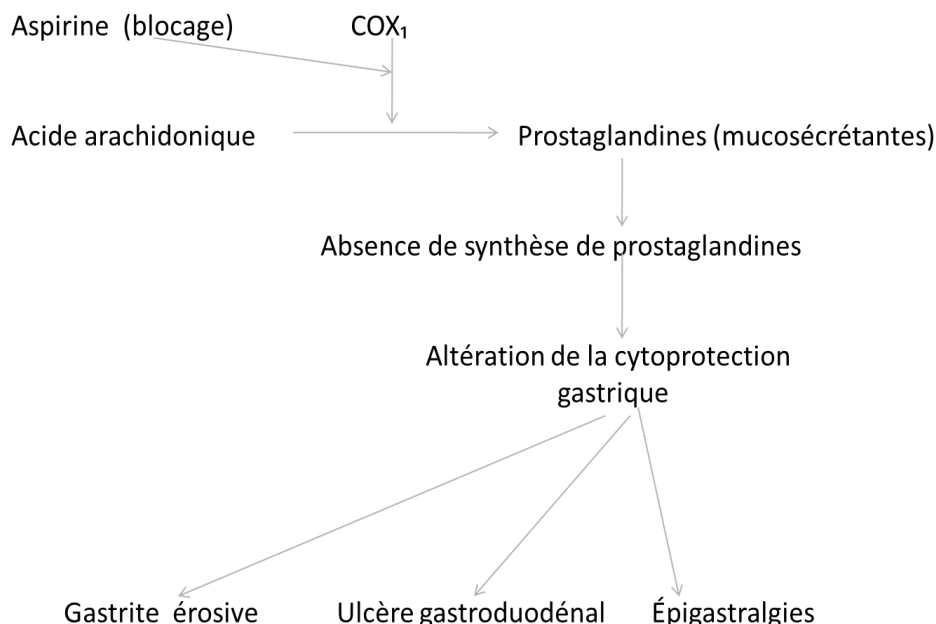
- Il existe trois groupes de molécules appartenant à cette famille d'antiagrégants :
 - **Anticorps monoclonaux** : ex : Abciximab (chef de fil)
 - **Peptides de faible poids moléculaire** : ex : Eptifibatide
 - **Fibans** :
 - **En administration parentérale** : ex : Tirofiban
 - **En administration orale** : ex : Sibrafiban.

Présentation, posologie, indications et effets indésirables des antiagrégants plaquettaires

Aspirine :

- L'antiagrégant plaquettaire de première intention, ayant une efficacité démontrée dans la prévention secondaire et primaire des accidents ischémiques cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires
- Elle réduit le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral de 20 % à 30 %
- L'aspirine à visée antiagrégante se présente sous forme de poudre ou comprimés dosés à 100 mg et 250 mg
- L'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine est obtenu avec de faibles doses. La posologie est préconisée varie entre 75 mg et 325 mg/j
- **Effets indésirables de l'aspirine aux doses antiagrégantes :**
 - Il s'agit essentiellement de la toxicité gastrique. L'aspirine entraîne une toxicité gastrique en inhibant la cyclo-oxygénase 2 synthétisée par la muqueuse gastrique. Le blocage de la cyclo-oxygénase 2 par l'aspirine a pour conséquence un défaut de synthèse des prostaglandines vasodilatatrices sécrétées par la muqueuse gastrique. La cyclo-oxygénase 2 catalyse la transformation des phospholipides membranaires (acide arachidonique) en prostaglandines
 - Le défaut synthèse des prostaglandines vasodilatatrices supprime l'action cyto-protectrice de celles-ci au niveau de la muqueuse gastroduodénale qui se traduit surtout par une altération de la sécrétion du mucus.
 - La toxicité gastrique de l'aspirine s'exerce également directement par irritation de la muqueuse gastrique au contact des comprimés d'aspirine
 - La toxicité gastrique de l'aspirine se traduit par des épigastralgies, par une gastrite érosive ou un ulcère gastroduodénal qui peuvent être révélés par une hémorragie digestive (hématémèse et méléna)
- **Interactions médicamenteuses** : l'association aux anticoagulants, aux AINS, aux corticoïdes augmente de façon considérable le risque hémorragique de l'aspirine.

Schéma de la gastrototoxicité de l'aspirine



Clopidogrel :

- C'est le substitut de choix de l'aspirine en cas de contre-indication ou d'intolérance à l'acide acétylsalicylique. Il est également prescrit de façon temporaire en association avec l'aspirine à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et lors de l'angioplastie transluminale avec pose de stent. Au cours de ces situations, le risque d'accident ischémique est élevé
- L'effet antiagrégant ne se manifeste qu'après une semaine de traitement
- **Présentation et posologie** : comprimé dosé à 75 mg prescrit à la posologie de 1 cp/j
- **Effets indésirables** :
 - Sont surtout digestifs (27 %) à type de douleur abdominale, dyspepsie, diarrhée, nausées...
 - Troubles neurologiques (22 %) à type céphalée, vertiges paresthésies...
 - Les accidents hémorragiques (9,3%) sont rares (hémorragie digestive, purpura, épistaxis...)
 - La toxicité hématologique est également rare à type de thrombopénie, neutropénie, anémie voire aplasie
 - Réactions allergiques (rash cutanée prurit...)

Abciximab :

- **Présentation et posologie** : flacon de 5 ml à 10 mg, prescrit à la posologie de 0,25 mg/kg en bolus IV, puis à la posologie de 0,125 µg/kg/min en perfusion IV continue pendant 12 heures
- Il est prescrit de façon temporaire chez les patients qui bénéficient d'une angioplastie coronaire élective avec pose de stent à haut risque thrombotique (diabète, lésions coronaires complexes). Il est également prescrit en cas d'angioplastie en urgence chez des patients qui présentent un syndrome coronarien aigu
- **Effet indésirables** :
 - Accidents hémorragiques le plus souvent mineurs (hématurie, hématomèses, hémorragie au point de ponction artérielle (angioplastie percutanée). Rarement un accident hémorragique grave (hémorragie cérébrale, rétro-péritonéale...)
 - Les accidents hémorragiques qu'ils soient mineurs ou majeurs, imposent l'arrêt immédiat du traitement
 - Thrombopénie, parfois sévère (< 50000/mm³) nécessitant l'arrêt immédiat du traitement
 - Réaction allergiques (1%) (rash cutanée, urticaire, fièvre...)

Indications générales des antiagrégants plaquettaires

- Les antiagrégants plaquettaires sont essentiellement prescrits en prévention secondaire des complications de la maladie athéromateuse. C'est-à-dire après un premier accident ischémique vasculaire : syndrome coronarien aigu, accident vasculaire ischémique transitoire ou permanent, artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- Ils sont parfois prescrits en prévention primaire chez des patients à haut risque cardiovasculaire
- Ils peuvent être prescrits pour prévenir la formation de thrombus intracardiaque chez des patients présentant une Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire. Cependant, ils sont moins efficaces que les anticoagulants (AVK) dans cette indication