

État de l'art  
**Antiplaquettaires et transfusion**  
*Antiplatelet agents and transfusion*

P. Gaussem<sup>a,\*</sup>, A.-C. Martin<sup>c,d</sup>, T. Belleville-Rolland<sup>a,b,c</sup>, D. Helley<sup>a,b,e</sup>, C. Bachelot-Loza<sup>b,c</sup>,  
A. Godier<sup>c,f</sup>

<sup>a</sup> Service d'hématologie biologique, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 20, rue Leblanc, 75008 Paris cedex 15, France

<sup>b</sup> Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 75006 Paris, France

<sup>c</sup> Inserm UMR-S1140, faculté de pharmacie, 75006 Paris, France

<sup>d</sup> Service de cardiologie, service de santé des armées, hôpital d'instruction des Armées-Percy, 92140 Clamart, France

<sup>e</sup> Inserm UMR-S970, 75015 Paris, France

<sup>f</sup> Service d'anesthésie-réanimation, Fondation Adolphe-de-Rothschild, 75019 Paris, France

Disponible sur Internet le 20 juin 2017

---

**Résumé**

Les agents antiplaquettaires exposent à un risque de complications hémorragiques dont la prise en charge diffère en fonction de la situation clinique et du médicament en cause. La neutralisation des antiplaquettaires est parfois nécessaire, conduisant le plus souvent à transfuser des plaquettes, bien que le bénéfice de cette stratégie soit peu documenté. De plus, si la transfusion plaquettaire permet de corriger l'inhibition plaquettaire induite par l'aspirine et probablement par le clopidogrel et le prasugrel, elle ne permet pas de neutraliser le ticagrelor du fait de ses propriétés pharmacologiques. Le bénéfice clinique de la transfusion repose sur peu de données et les études les plus récentes le remettent en question. Elle est toutefois indiquée en périopératoire de certaines chirurgies à haut risque hémorragique et se discute dans les hémorragies graves. La neutralisation du ticagrelor pose problème et l'antidote en développement pourrait être une solution. Dans tous les cas, d'autres solutions thérapeutiques peuvent être considérées comme l'administration de desmopressine, d'acide tranexamique ou de facteur VII activé.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés** : Médicaments antiplaquettaires ; Clopidogrel ; Prasugrel ; Aspirine ; Ticagrelor ; Transfusion plaquettaire ; Hémorragie ; Antidote ; P2Y12

**Abstract**

Antiplatelet agents are at risk for bleeding complications, the management of which differs depending on the clinical situation and on the antiplatelet agent itself. Neutralization of antiplatelets is sometimes necessary, most often leading to platelet transfusion, although the benefit of this strategy is poorly documented. In addition, if platelet transfusion corrects the platelet inhibition induced by aspirin and probably by clopidogrel and prasugrel, it does not neutralize ticagrelor, as a consequence of its pharmacological properties. The clinical benefit of platelet transfusion is limited, and the most recent studies are challenging it. However, it is indicated on a perioperative basis for surgeries with high hemorrhagic risk and is discussed in severe hemorrhages. The neutralization of ticagrelor is a concern and the antidote currently under development may be a solution. In all cases, other therapeutic solutions may be considered, such as administration of desmopressin, tranexamic acid or activated factor VII.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords**: Antiplatelet agents; Clopidogrel; Prasugrel; Aspirine; Ticagrelor; Platelet transfusion; Bleeding; Antidote; P2Y12

---

\* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : [pascale.gaussem@aphp.fr](mailto:pascale.gaussem@aphp.fr) (P. Gaussem), [ac.martin75@gmail.com](mailto:ac.martin75@gmail.com) (A.-C. Martin), [tiphaine.belleville-rolland@aphp.fr](mailto:tiphaine.belleville-rolland@aphp.fr) (T. Belleville-Rolland), [dominique.helley@aphp.fr](mailto:dominique.helley@aphp.fr) (D. Helley), [christilla.bachelot-loza@parisdescartes.fr](mailto:christilla.bachelot-loza@parisdescartes.fr) (C. Bachelot-Loza), [annegodier@yahoo.fr](mailto:annegodier@yahoo.fr) (A. Godier).

## 1. Introduction

Les agents antiplaquettaires (AAP) sont au cœur de la prise en charge de la maladie athéromateuse. Ils exposent à un risque de complications hémorragiques dont la prise en charge diffère en fonction de la situation clinique et de l'AAP considéré. La neutralisation des AAP est parfois nécessaire, conduisant le plus souvent à transfuser des plaquettes, bien que le bénéfice de cette stratégie soit peu documenté. L'objectif de cette revue est de faire le point sur la neutralisation des AAP en tenant compte de leurs propriétés pharmacologiques, et d'y définir la place de la transfusion plaquettaire.

## 2. Pharmacologie des AAP

Les principaux AAP commercialisés sont l'aspirine, le clopidogrel, le ticagrelor et le prasugrel (Fig. 1). L'aspirine inhibe la voie de l'acide arachidonique par acétylation irréversible de la cyclooxygénase 1 (COX1) plaquettaire. Elle inhibe ainsi la synthèse du thromboxane A2 (TxA2), puissant agent vasoconstricteur et activateur plaquettaire. Cet effet s'observe très rapidement par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite *in vitro* par l'acide arachidonique en 5 min après dose de charge intraveineuse et environ 20 min après administration orale [1]. Par ailleurs, cet effet perdure pendant la durée de vie de la plaquette, malgré la courte demi-vie de l'aspirine de 15 à 20 min dans la circulation. La dose usuelle d'entretien d'aspirine pour obtenir un effet antiplaquettaire est comprise entre 75 et 160 mg/J. À des doses plus élevées (> 500 mg/J), l'aspirine est anti-inflammatoire puisqu'elle inhibe également la COX-2. Ceci contribue à l'augmentation des effets secondaires, dont le risque hémorragique gastro-intestinal, sans augmentation de l'action antiplaquettaire [2].

Le clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>) et les AAP plus récents, prasugrel (Efient<sup>®</sup>) et ticagrelor (Brilique<sup>®</sup>), inhibent le récepteur P2Y12 de l'ADP. Le clopidogrel, AAP de la classe des thiéno-pyridines est majoritairement absorbé (85 %) puis inactivé par des estérases. La production du métabolite actif résulte ensuite de la transformation des 15 % de clopidogrel non inactivé par deux étapes d'oxydation successives via les cytochromes P450 (CYP) hépatiques, et en particulier les isoformes 2C19 et 3A4/5 [3]. Le métabolite actif formé a une demi-vie très courte ; il possède un groupement thiol responsable du blocage irréversible du récepteur plaquettaire P2Y12. L'inhibition persiste également toute la durée de vie de la plaquette. Néanmoins, l'efficacité inconstante du clopidogrel, résultant de causes génétiques et non génétiques, est responsable de récurrences ischémiques et a conduit au développement de nouveaux anti-P2Y12. Le prasugrel, autre thiéno-pyridine, a ainsi été commercialisé en 2010. Son effet est plus rapide et plus prédictible que le clopidogrel, sa métabolisation ne nécessitant qu'une étape d'oxydoréduction [4]. Il induit une inhibition plaquettaire plus puissante que le clopidogrel, associé à un risque hémorragique plus important. Il est indiqué dans le syndrome coronarien aigu (SCA) traité par angioplastie percutanée mais est contre-indiqué en cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident

ischémique transitoire et à utiliser avec précaution chez le sujet > 75 ans ou < 60 kg.

Le ticagrelor, premier antagoniste oral de la classe des cyclopentyltriazolopyrimidines, est un inhibiteur compétitif et réversible du récepteur P2Y12, directement actif par voie orale sans métabolisation, qui induit une inhibition plaquettaire plus rapide et plus intense que le clopidogrel [5]. Le ticagrelor est rapidement absorbé, le pic de concentration est atteint 1h 30 min après ingestion et sa demi-vie moyenne est d'environ 7 heures. Il est métabolisé en un métabolite également actif qui apparaît dans le plasma en 3 h environ et qui représente 30 à 40 % de l'effet antiplaquettaire. Le ticagrelor et son métabolite circulent fortement liés aux protéines plasmatiques. La voie d'élimination principale du ticagrelor est le métabolisme hépatique. Il est un substrat du cytochrome P450 et de la P-glycoprotéine, de ce fait des précautions d'emploi sont nécessaires lors de co-administrations médicamenteuses (kétoconazole, clarithromycine, ritonavir, etc.). Le ticagrelor est indiqué en association à l'aspirine chez les patients ayant un SCA, traité médicalement ou par une intervention coronaire percutanée.

Le ticagrelor et le prasugrel, en association à l'aspirine, sont aujourd'hui préférés au clopidogrel pour le traitement des SCA.

La réponse pharmacodynamique aux anti-P2Y12 peut être évaluée de diverses façons : si la mesure de l'agrégation plaquettaire par turbidimétrie induite par l'ADP est considérée comme le « gold standard », d'autres méthodes, délocalisées, ont été développées comme l'agrégométrie par impédance (Multiplate<sup>®</sup>) ou le VerifyNow<sup>®</sup> P2Y12 assay (Accumetrics<sup>®</sup>) [6]. La fonctionnalité du récepteur P2Y12 peut être évaluée par la mesure de la phosphorylation de la Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein (VASP), protéine intraplaquettaire associée au cytosquelette, dont le degré de phosphorylation est corrélé à l'inhibition plaquettaire.

Le développement concomitant d'AAP anti-P2Y12 très efficaces et d'appareils de biologie délocalisée ont permis d'analyser le risque hémorragique associé à la réponse antiplaquettaire. Ainsi, des données obtenues chez des patients sous bithérapie [7] rapportent une corrélation entre événements hémorragiques et inhibition plaquettaire [8,9]. Il en est de même pour le prasugrel [10] et pour le ticagrelor [11]. Néanmoins, si ces tests permettent de prédire le risque hémorragique, les tentatives d'adaptation des posologies pour réduire ce risque ont jusqu'à présent échoué et leur intérêt pour définir d'éventuels seuils transfusionnels ou mesurer l'efficacité potentielle des traitements de substitution en cas d'hémorragie n'est pas établi.

## 3. Moyens de neutralisation de l'effet des AAP

### 3.1. Transfusion plaquettaire

#### 3.1.1. Aspirine et thiéno-pyridines

La transfusion plaquettaire est le traitement recommandé pour neutraliser en urgence les effets des AAP [12,13]. L'objectif est d'apporter des plaquettes fonctionnelles pour restaurer la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5124725>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5124725>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)