

Athéromatose : transposition des modèles à la clinique et réciproquement

Christian Gachet,^{1,2,3} Béatrice Hechler,^{1,2,3} Christelle Nonne,^{2,3} Jean-Pierre Cazenave,^{1,2,3} François Lanza^{2,3} et Boris Aleil^{1,2,3}

1 EFS Alsace, Strasbourg, France

2 INSERM U311, Strasbourg, France

3 Université Louis Pasteur, Strasbourg, France

Mots clés :
plaquettes ;
thrombose ;
clopidogrel ;
récepteurs P2 ;
nucléotides

Résumé – La transposition entre modèles expérimentaux et clinique en matière d'athéromatose sera illustrée par deux exemples : d'une part, les étapes de la découverte de médicament comme la ticlopidine et le clopidogrel, l'identification de leurs cibles moléculaires sur les plaquettes sanguines et les conséquences pharmacologiques de ces développements ; d'autre part, la mise au point d'un modèle de thrombose artérielle localisée, chez la souris, comportant deux degrés de sévérité et qui réagissent de façon différentielle aux médicaments antithrombotiques. Les caractéristiques de ces modèles seront comparées à des situations cliniques comme l'angor instable et l'infarctus du myocarde constitué.

Keywords:
platelet;
thrombosis;
clopidogrel;
P2 receptors;
nucleotides

Abstract – Atherothrombosis: Transposition of the Models to the Clinic and Reciprocally. The transposition of experimental models to clinical situations in the atherothrombosis field will be illustrated by two examples: in one hand, the steps of the discovery of drugs such as ticlopidine and clopidogrel, the identification of their molecular targets on blood platelets and the pharmacological consequences of these developments; on the other hand, the setting up of a model of localized arterial thrombosis in mice, with two degrees of severity which react differentially to antithrombotic drugs. The main features of these models will be compared to clinical situations such as unstable angina and myocardial infarction.

1. Introduction

Quel que soit le domaine physiopathologique concerné, c'est un truisme de dire qu'il est difficile de transposer les modèles expérimentaux à la clinique. En matière d'athéromatose, nombreux sont les modèles d'étude des fonctions plaquettaires *in vitro*, les modèles de formation de thromboses *in vitro* et *ex vivo* dans des capillaires ou des chambres de perfusion et les modèles de thrombose *in vivo* chez l'animal. Parmi ces derniers, l'ère de la transgénèse a amené à mettre au point des modèles miniaturisés chez la souris. Plutôt que de limiter la réflexion à une simple transposition des modèles vers la clinique, nous essaierons de montrer par deux exemples comment c'est d'un dialogue entre la clinique et l'expérimentation, que se font les progrès des connaissances. Nous verrons, d'une part, comment les médicaments comme la ticlopidine et le clopidogrel ont été découverts par de simples tests d'agrégation plaquettaire ainsi que les progrès que ces substances,

à la fois médicaments actifs et sondes moléculaires, ont permis de réaliser. D'autre part, nous analyserons un modèle de thrombose artérielle chez la souris et mettrons en regard certaines situations cliniques particulières.

2. L'agrégation plaquettaire et les thiénopyridines antiagrégantes plaquettaires comme sondes moléculaires

La ticlopidine (Ticlid[®]) et le clopidogrel (Plavix[®]) font partie de la famille des thiénopyridines antiagrégantes plaquettaires. Ces molécules sont des pro-drogues dont les métabolites actifs inhibent de façon irréversible l'agrégation plaquettaire. Les thiénopyridines antiagrégantes ont été découvertes lors d'un criblage de molécules à visée anti-inflammatoire à une époque où l'on venait d'introduire l'agrégation plaquettaire comme test pharmacologique pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens.^[1] Cette

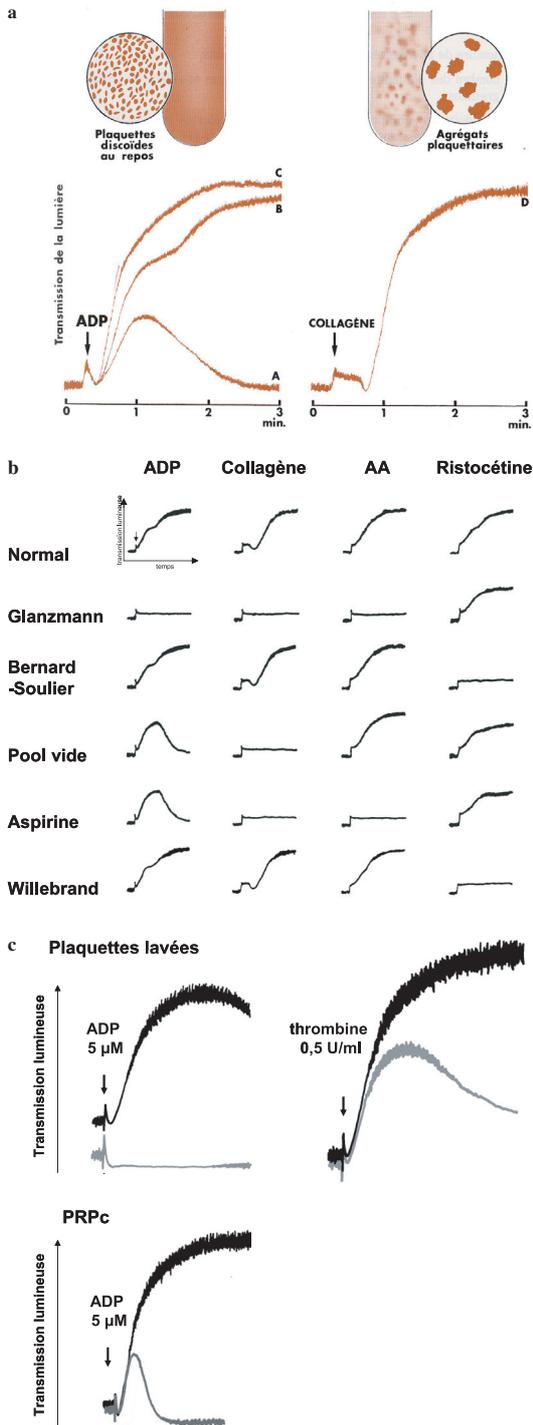


Fig. 1. 1A. Principe de l'agrégométrie plaquettaire. **ADP** : adénosine 5'-diphosphate. D'après^[4], avec autorisation. **1B.** L'agrégométrie plaquettaire comme outil diagnostique des principales thrombopathies. **AA** : acide arachidonique. D'après^[2], avec autorisation. **1C.** Agrégation plaquettaire en plaquettes lavées et en plasma riche en plaquettes (PRPc) réalisées à partir de sang de rat, en absence de clopidogrel (courbes noires) et après traitement par clopidogrel 50 mg/kg *per os* (courbes grises).

pratique avait pour origine la découverte de l'effet antiagrégant de l'aspirine et du rôle important des prostanoides dans l'activation plaquettaire, permettant ainsi une mesure objective des effets de ces substances. Les tests d'agrégation plaquettaire permettent à peu de frais de recueillir nombre d'informations concernant l'intégrité des fonctions des plaquettes et l'impact des substances pharmacologiques (figure 1A).^[2,3] Ainsi on peut aisément diagnostiquer les principales maladies des plaquettes comme la thrombasthénie de Glanzmann, la maladie de Bernard et Soulier, les maladies dites du pool vide et bien d'autres thrombopathies. De même, l'usage de l'aspirine est aisément détecté par une épreuve d'agrégation à l'acide arachidonique (figure 1B). Le fort pouvoir antiagrégant des thiénoxyridines a vite été mis à profit sans pour autant que leur mécanisme d'action soit connu (figure 1C). De nombreux essais cliniques ont démontré l'efficacité de la ticlopidine dans diverses situations.^[1] C'est la recherche du mécanisme d'action des thiénoxyridines au plan moléculaire qui a mené à identifier les récepteurs plaquettaire de l'ADP (adénosine diphosphate) parmi lesquels le récepteur P2Y₁₂ est la cible du (ou des) métabolite(s) actif(s) de ces molécules. Le caractère sélectif de l'effet des thiénoxyridines sur la voie d'activation des plaquettes par l'ADP a été progressivement dégagé^[5] bien que l'on ait cru pendant un temps à un effet global sur l'agrégation plaquettaire telle qu'on peut l'observer dans la thrombasthénie de Glanzmann où l'absence de l'intégrine α IIb β 3 (glycoprotéine IIb/IIIa) se traduit par un défaut complet d'agrégation quelque soit l'inducteur.^[6] Une similitude entre l'effet des thiénoxyridines et les plaquettes de quelques rares patients porteurs d'un défaut d'agrégation à l'ADP était frappant.^[7] Chez ces patients autant que chez les sujets traités par ticlopidine ou clopidogrel, on pouvait noter une inhibition sélective de l'agrégation induite par l'ADP sans que pour autant le changement de forme des plaquettes soit affecté. Au plan intracellulaire, aucune modification de la mobilisation de calcium n'était mesurée. En revanche, on observait un blocage complet des effets de l'ADP comme inhibiteur de la formation d'AMP cyclique.^[8,9] Ces données permettaient d'élaborer un modèle où deux récepteurs distincts étaient responsables des effets de l'ADP sur la signalisation calcique et le changement de forme d'une part, l'inhibition de l'adénylate cyclase et l'agrégation d'autre part (figure 2). Parmi les candidats possibles, nous avons des arguments pour penser à des récepteurs couplés aux protéines G hétérotrimériques : d'une part, l'ADP était capable d'activer des protéines G dans des fractions membranaires de plaquettes humaines et murines ; d'autre part, le clopidogrel inhibait cette activation.^[10,11] Un tel récepteur, P2Y₁, a été cloné à partir d'une banque placentaire et sa présence et son rôle dans les plaquettes ont été démontrés.^[12,13] Ce récepteur est responsable du changement de forme et de l'initiation de l'agrégation par l'ADP. Couplé à la protéine G α_q , son activation mène à

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2579695>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2579695>

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