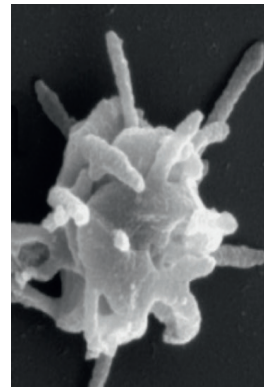


> Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de mortalité dans le monde. Les plaquettes jouent un rôle majeur dans le développement de ces maladies et la mise au point d'antiplaquettaires efficaces constitue une priorité dans le cadre de la lutte contre la mortalité liée aux MCV. L'aspirine et les médicaments de la famille des thiénopyridines sont les agents antiplaquettaires les plus utilisés actuellement. Ces médicaments ciblent des voies de signalisation impliquées dans l'initiation de l'agrégation, exerçant ainsi un effet antiplaquettaire modéré. D'autres médicaments aux effets plus importants, comme les molécules dirigées contre le récepteur GPIIb/IIIa, inhibent l'agrégation plaquettaire indépendamment de la voie de signalisation initiant l'activation plaquettaire, mais ils sont associés à des complications hémorragiques majorées. Étant données les caractéristiques spécifiques de chacun de ces agents antiplaquettaires, leur prescription nécessite de prendre en compte le type d'évènement cardio-vasculaire, l'âge et les comorbidités du patient traité et, bien sûr, les effets secondaires hémorragiques potentiels de la molécule qui est prescrite. Apparaît donc la nécessité de mettre au point de nouvelles molécules ayant un effet plus ciblé, gardant une efficacité optimale, mais permettant une réduction du risque hémorragique qui constitue la principale limite des médicaments antiplaquettaires. <

Les maladies cardiovasculaires (MCV) constituent un ensemble d'affections qui touchent le système cardio-vasculaire et représentent la première cause de mortalité dans le monde. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que, d'ici à 2030, près de 23,6 millions

Antiplaquettaires actuels, en cours de développement et cibles thérapeutiques

Mustapha Zine El Alaoui^{1*}, Alexandre Guy^{2,3*}, Loubna Khalki⁴, Youness Limami⁵, Ali Benomar⁵, Nabil Zaid⁶, Yahia Cherrah⁵, Hassan Mekhfi⁷, Rachida Cadi¹, Younes Zaid^{5,6}



de personnes décèderont de maladies cardiovasculaires, principalement de cardiopathies et d'accidents vasculaires cérébraux. La survenue d'évènements cardiovasculaires (ECV) résulte le plus souvent de la présence d'athérosclérose au niveau vasculaire. Ces plaques d'athérosclérose se constituent au niveau des vaisseaux, secondairement à des facteurs de risque tels que tabagisme, dyslipidémie, obésité, ou hypertension artérielle. Ces plaques sont à l'origine d'une sténose ou d'une obstruction complète du vaisseau, conduisant à une ischémie chronique ou aiguë des tissus qui sont situés dans le territoire de vascularisation atteint. Les plaquettes sont des cellules sanguines dont le rôle principal est de participer aux mécanismes d'hémostase primaire et de coagulation. En effet, en cas de lésion vasculaire, leur activation et leur agrégation permettent la mise en place d'un thrombus prévenant ainsi la survenue d'une hémorragie. La membrane des plaquettes, *via* l'exposition de phospholipides, constitue un élément majeur qui contribue à l'activation des voies de la coagulation. Elle représente ainsi une surface catalytique pour les principaux facteurs de la coagulation. Mais l'activation plaquettaire joue également un rôle primordial dans les mécanismes de mise en place d'athérosclérose au niveau artériel,

¹Department of Biology, Faculty of Sciences, Hassan II University, Casablanca, Maroc.

²Laboratoire d'hématologie, Hôpital universitaire de Bordeaux, Pessac, France.

³Univ. Bordeaux, Inserm, UMR1034, Biologie des maladies cardiovasculaires, F-33600 Pessac, France.

⁴Research Center of Mohammed VI University of Health Sciences, Casablanca, Maroc.

⁵Research Center of Abulcasis University of Health Sciences, Rabat, Maroc.

⁶Faculty of Sciences, Department of Biology, Mohammed V University, Rabat, Maroc.

⁷Laboratory of Physiology, Genetic and Ethnopharmacology, Faculty of Sciences, Mohammed the First University, Oujda, Maroc.

* Ces auteurs ont contribué de manière égale à ce travail
younes_zaid@yahoo.ca

Vignette (Photo © Inserm U949).

et en cas de rupture de plaques d'athérome, en étant les principaux constituants du thrombus à l'origine de la survenue d'un ECV. Il est donc légitime que les plaquettes soient devenues les cibles privilégiées de médicaments indiqués dans la prévention et le traitement de ces événements. Les voies d'activation plaquettaire étant multiples, de nombreux médicaments ont été développés dans le but d'interférer avec l'activation plaquettaire *via* l'inhibition de ces différentes voies. Dans cette revue, nous ferons un état des lieux des médicaments antiplaquettaires disponibles à la prescription, mais également des nouveaux antiplaquettaires en cours de développement. La *Figure 1* résume toutes les cibles moléculaires des agents antiplaquettaires identifiées jusqu'à présent et le *Tableau 1* résume les caractéristiques principales des agents antiplaquettaires actuels.

Les mécanismes de l'activation plaquettaire

Le premier événement qui mène à l'activation plaquettaire est l'exposition du collagène sous-endothélial au niveau de la circulation sanguine, lors d'une blessure vasculaire. Le collagène ainsi exposé entraîne l'adhérence des plaquettes en interagissant avec de nombreux récepteurs exprimés par ces cellules. Les plaquettes se lient en effet au facteur von Willebrand (vWF), lui-même associé au collagène, *via* le complexe (GP)Ib-IX-V. Ce complexe est constitué de quatre protéines trans-membranaires de type I : GPIb α , GPIb β , GPIX et GPV. Cette liaison entre le complexe (GP)Ib-IX-V et le facteur vWF est renforcée par une seconde interaction qui s'établit entre le collagène et le complexe GPVI-RFcy, composé de la glycoprotéine GPVI associée au récepteur pour la région Fc des IgG de type IIa (RFcylIa). L'engagement de ces deux récepteurs plaquettaires a un rôle primordial dans l'activation plaquettaire : il déclenche les signaux dits « *inside-out* » qui vont provoquer l'activation des intégrines $\alpha 2\beta 1$ (ou GPIIa-IIa) et $\alpha \text{IIb}\beta 3$ (ou GPIIb/IIIa). Cette activation va également renforcer l'adhérence plaquettaire *via* la liaison de l' $\alpha 2\beta 1$ au collagène et de l' $\alpha \text{IIb}\beta 3$ au facteur vWF (*Figure 1*).

Les signaux « *inside-out* »

Le premier mécanisme initiant les signaux « *inside-out* » est déclenché par la liaison du domaine A1 du facteur vWF, lié au collagène, à la sous-unité GPIb, entraînant l'activation du complexe (GP)Ib-IX-V [1]. Cette activation provoque la mobilisation des protéines kinases de la famille Src (SFK), l'activation de la phospholipase $\text{C}\gamma 2$ (PLC $\gamma 2$), la formation de diacylglycérol (DAG) et l'activation de la protéine kinase C (PKC). Le second mécanisme, qui repose sur l'activation du complexe GPVI-RFcy par le collagène, conduit au recrutement des kinases de la famille Src, Fyn et Lyn, au niveau d'un domaine spécifique du RFcy (le domaine ITAM, pour *immune receptor tyrosine-based activation motif*), puis, *via* la voie de signalisation Syk/LAT (*linker for T-cell activation*), à l'activation de la PLC $\gamma 2$ [2]. L'activation de la GPVI est également à l'origine d'une augmentation de la production intracellulaire de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) par les plaquettes, *via* la liaison de TRAF4 (*tumour-necrosis factor receptor associated factor 4*) à la GPVI, participant à leur activation. Même si le collagène

est le ligand principal de la GPVI, d'autres protéines, comme la laminine, les D-Dimères, le fibrinogène ou la fibrine peuvent interagir avec la GPVI [3]. La PLC $\gamma 2$ est donc une protéine « pivot » dans les voies de signalisation « *inside-out* » plaquettaires mais une autre phospholipase, la PLC β , activée par des récepteurs liés à la protéine Gq (*Gq-protein-coupled receptors*, ou GPCR) est également impliquée. Les GPCR comprennent notamment le récepteur P2Y 12 (récepteur de l'adénosine diphosphate), les récepteurs de la thrombine (*protease-activated receptor*, PAR), le récepteur du thromboxane A 2 (*thromboxane receptor*, TP), le récepteur de l'épinéphrine (récepteur adrénergique $\alpha 2A$) et le récepteur de la sérotonine (récepteur du 5-hydroxytryptamine 2A). La liaison de ces récepteurs à leurs ligands respectifs entraîne l'activation de la PLC β , responsable de l'activation plaquettaire précoce. Celle-ci aura pour résultat la libération extra-cellulaire des granules denses (contenant de l'ADP et de la sérotonine) et des granules α (contenant du facteur vWF et du fibrinogène), qui entretiendront l'activation plaquettaire. La surface plaquettaire va également constituer une surface catalytique pour le complexe pro-thrombinase, générant la formation, à partir de pro-thrombine, de thrombine qui participe aussi à l'activation plaquettaire précoce, *via* son interaction avec les récepteurs PAR-1 et PAR-4 [4]. L'ensemble de ces signaux conduiront donc à l'activation des PLC $\gamma 2$ et PLC β et à la production de seconds messages, inositol-triphosphate (ITP) et diacylglycérol (DAG), augmentant les taux de calcium (Ca^{++}) intra-plaquettaire, l'activation de la PKC et de la protéine CalDAG-Gef1 (*calcium- and DAG- regulated guanine nucleotide exchange factor 1*), provoquant l'activation d'une GTPase, Rap1 (*Ras-related protein 1*), cruciale pour la fonction de l'intégrine $\alpha \text{IIb}\beta 3$ et pour induire les modifications conformationnelles du cytosquelette plaquettaire et la génération de thromboxane A 2 [5]. L'intégrine $\alpha \text{IIb}\beta 3$ activée subit une modification conformationnelle qui favorise sa liaison au fibrinogène, qui est le point de départ d'une deuxième vague de signaux, dits signaux « *outside-in* », cruciale pour la croissance et la stabilisation du thrombus.

Les signaux « *outside-in* »

La modification conformationnelle de l'intégrine $\alpha \text{IIb}\beta 3$ lui permet d'acquérir une haute affinité pour le fibrinogène, avec, pour conséquence, l'établissement de ponts entre plaquettes (ou agrégation plaquettaire) augmentant ainsi la taille du thrombus. L'activation de l' $\alpha \text{IIb}\beta 3$ entraîne également une vague de signaux intra-cellulaires concourant à la stabilisation et à la croissance

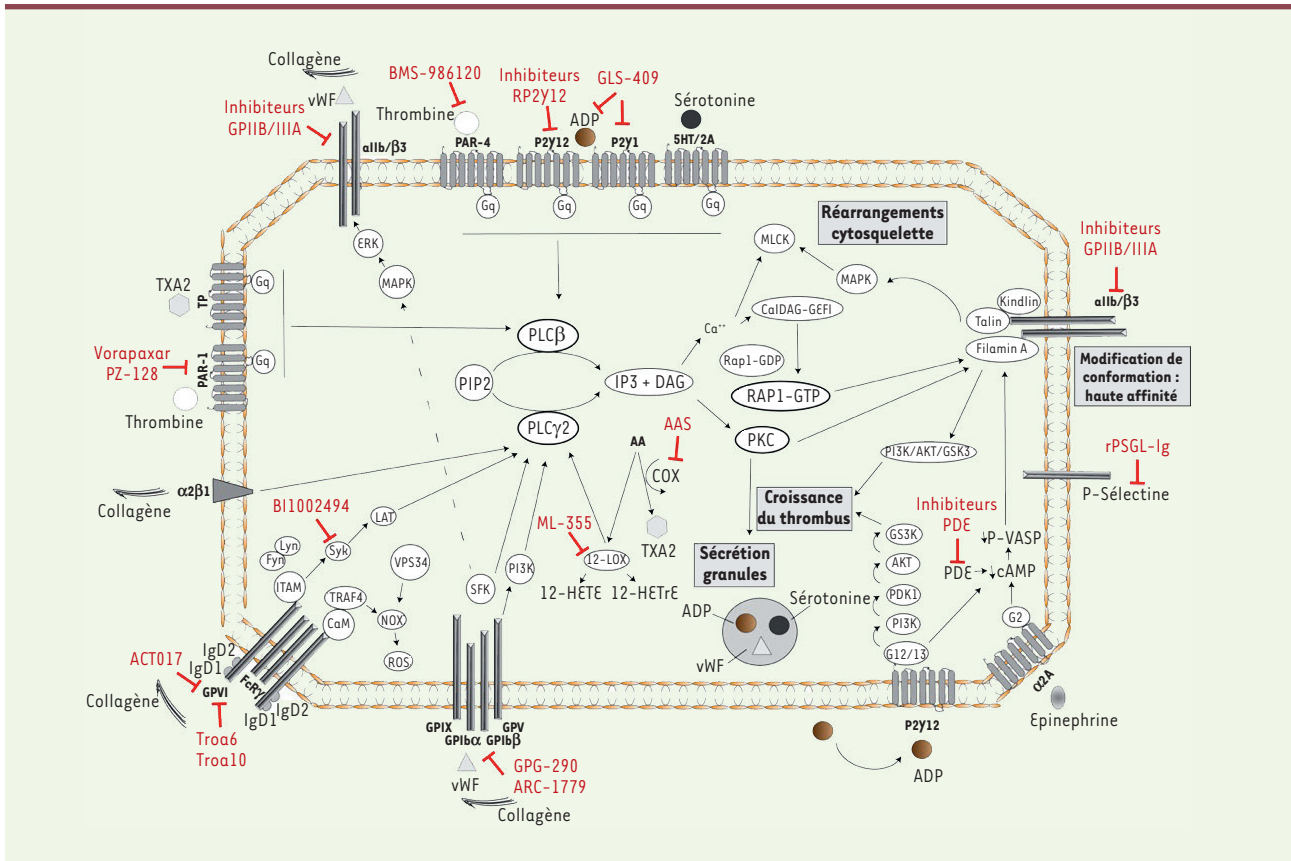


Figure 1. Mécanismes d'activation plaquettaire et molécules anti-plaquettaires. L'interaction du collagène avec le complexe GPIb-IX-V et le complexe GPVI-RF γ déclenche l'activation de la PLC- γ 2 (voir Glossaire). La liaison d'agonistes solubles (ADP, thrombine, TXA2) au niveau des récepteurs couplés aux protéines Gq déclenche l'activation de la PLC β . L'activation des PLC- γ 2 et PLC β entraîne l'augmentation de la concentration en calcium intra-cellulaire, puis l'activation de la PKC et de RAP1. L'activation de PKC et RAP1 mène à la réorganisation du cytosquelette, à la sécrétion granulaire, et à la modification conformationnelle de l'intégrine α IIb β 3. La liaison du fibrinogène à l'intégrine α IIb β 3 permet d'initier l'agrégation plaquettaire, et déclenche la signalisation « outside-in » permettant la réorganisation du cytosquelette puis la croissance et la stabilisation du thrombus.

du thrombus. On retrouve, notamment, la voie de signalisation de la phosphoinositide-3-kinase (PI3K) et d'Akt (protéine kinase B) impliquant PDK1 (*phosphoinositide-dependent protein kinase 1*) et GSK3 (*glycogen synthase kinase-3*). La voie des MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) participe, elle, au réarrangement du cytosquelette [6]. À noter que la PI3K est activée en aval de nombreux récepteurs, dont le complexe GpIb-IX-V, le complexe GpVI-RF γ , les GPCR ou la GPIIb-IIIa [7]. Son activation active également la GPIIb-IIIa (« inside-out ») via la voie PLC-Rap1 [5].

Les antiplaquettaires disponibles

Les inhibiteurs de cyclo-oxygénases

L'aspirine ou acide acétylsalicylique (AAS) appartient à la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) salicylés. À fortes doses, cette molécule est utilisée à visée anti-inflammatoire. À des doses plus faibles, elle est prescrite comme anti-plaquettaire. L'aspirine agit en inhibant de manière irréversible les cyclo-oxygénases (COX) 1

et 2, via l'acétylation de résidus sérine, respectivement aux positions 529 et 516, de ces molécules [8]. Dans les plaquettes, COX1 (principale COX présente dans les plaquettes humaines) est responsable du métabolisme de l'acide arachidonique (AA) en TXA2 qui sera sécrété par la plaquette et stimulera, par effet autocrine, les récepteurs plaquettaires participant à l'activation de ces cellules. L'AAS inhibe la synthèse de TXA2 par les plaquettes. En raison d'une synthèse protéique *de novo* faible par les plaquettes, et d'un effet sur les plaquettes mais aussi sur leurs progéniteurs, l'aspirine a une action dans la durée, bien que sa demi-vie soit courte. Sur le plan thérapeutique, l'aspirine est indiquée à forte posologie, en phase aiguë de la survenue d'ECV (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), puis en prévention secondaire, à des posologies plus faibles. L'aspirine est également indiquée en prévention primaire en cas de risque cardio-vasculaires.

Antiagrégant	Cible	Demi-vie	Avantages	Inconvénients	Réf
Aspirine	COX-1 COX-2	13 à 31 min	Prévention secondaire à long terme contre les MCV, coût réduit	Résistance possible, toxicité gastro-intestinale, complications hémorragiques, variabilité potentielle de réponse individuelle	[42]
Clopidogrel	P2Y12	0,5 à 1 h	Possibilité d'utilisation en cas d'intolérance à l'aspirine, risque hémorragique inférieur à celui de l'aspirine (2 % versus 2,66 %).	Pruir, éruption cutanée, risque de résistance, rarement purpura thrombocytopénique	[43]
Prasugrel	P2Y12	2 à 15 h	Inhibition plaquettaire plus importante que le clopidogrel, meilleure efficacité que le clopidogrel dans la prise en charge du SCA.	Risque hémorragique majoré, coût supérieur au clopidogrel	[44]
Ticagrelor	P2Y12	6 à 12 h	Efficace chez les patients résistants au clopidogrel, inhibition forte et rapide versus le clopidogrel, cliniquement supérieur au clopidogrel quand administré aux patients souffrant d'un SCA.	Risque hémorragique important, effets secondaires (dyspnée, céphalées, toux, syndrome de réponse inflammatoire systémique), coût mensuel important versus le clopidogrel (75 € vs 18 €).	[45]
Cangrelor	P2Y12	5 min	Action très rapide Efficacité inhibitrice plaquettaire importante	Risque hémorragique majoré par rapport au clopidogrel	[46]
Dipyridamole	PDE	24 h	Risque hémorragique moindre versus l'aspirine, effet couplé anti-inflammatoire et antiplaquettaire, propriétés anti-oxydantes.	Céphalées (>1/3 des patients traités)	[47]
Cilostazol	PDE3	11 à 13 h	Efficacité en prévention secondaire lors des AVC, risque hémorragique moindre versus l'aspirine	Non encore approuvé par la FDA dans la prise en charge de l'AVC	[48]
Ilprost	IP	30 min	Effet vasodilatateur pulmonaire, amélioration de l'oxygénation vasculaire chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire.	Effets secondaires (toux, céphalées, douleurs de mâchoire)	[49]
Abciximab	GPIIb/ IIIa	10 min	Réduction de risque d'événements ischémiques et réduction de mortalité chez les patients avec IDM	Risque de thrombopénie, risque hémorragique important	[50]
Tirofiban	GPIIb/ IIIa	2 h	Réduction de risque d'événements ischémiques et réduction de mortalité chez les patients avec IDM, immunogénicité limitée,	Risque hémorragique important	
Éptifibatide	GPIIb/ IIIa	2.5 h	Immunogénicité limitée, innocuité supérieure au tirofiban chez les patients avec SCA.	Risque hémorragique important	
Vorapaxar (SCH 530348)	PAR-1	159 à 311 h	Forme orale disponible, longue demi-vie	Contre-indiqué chez les patients avec antécédents d'AVC du fait d'un risque d'hémorragie intracrânienne	

Tableau 1. Caractéristiques des agents antiplaquettares actuels. MCV : Maladie cardiovasculaire ; SCA : Syndrome coronarien aigu ; SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique ; AVC : Accident vasculaire cérébral.

Les inhibiteurs du récepteur P2Y12

Le récepteur de l'ADP P2Y12 peut être inhibé par cinq molécules : deux appartiennent à la famille des thiéno-pyridines (clopidogrel - Plavix[®], prasugrel Efient[®]) et deux aux cyclopentyl-triazolo-pyrimidines (CPTP) : le ticagrelor (Brilique[®]) et le cangrelor. Ces molécules permettent l'inhibition de la voie impliquant l'ADP à l'origine de l'activation de GPIIb-IIIa.

Le clopidogrel est la molécule la plus anciennement utilisée. Il est prescrit en phase aiguë d'un syndrome coronarien aigu (SCA), notamment après la réalisation d'une angioplastie coronarienne pour prévenir la récurrence d'évènement ischémique et la thrombose de *stent*. Le clopidogrel est inactif *in vitro* : il s'agit d'une prodrogue qui, pour être efficace, doit être métabolisée dans le foie par différents cytochromes, notamment le cytochrome hépatique P450. Le métabolite actif du clopidogrel se fixe sur les récepteurs de l'ADP des plaquettes sanguines pour exercer son effet antiagrégant. Le récepteur P2Y1 n'est, lui, pas inhibé par le clopidogrel et conserve sa capacité à initier l'activation plaquettaire. Le clopidogrel est prescrit en association avec l'aspirine pendant 3 mois en cas d'implantation de *stents* nus, et pendant 6 mois à 1 an après implantation de *stents* à élution (*stents* dits « actifs »). Un des inconvénients du clopidogrel est la résistance de certains patients à ce traitement. En effet, le clopidogrel est le substrat de la P-glycoprotéine (P-gp) (transporteur d'efflux) qui est activé par de nombreuses isozymes du CYP450 (1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 3A4). Des polymorphismes de CYP450 ou de la P-gp vont ainsi modifier les concentrations de clopidogrel et son efficacité clinique.

Tout comme le clopidogrel, le prasugrel est une prodrogue hydrolysée puis métabolisée par le cytochrome P450 dans sa forme active. Son action sur le récepteur P2Y12 est irréversible. Sa biotransformation ne nécessite qu'une seule étape, en comparaison des deux étapes du clopidogrel, rendant son action beaucoup plus rapide, (de l'ordre de 30 minutes), et permettant de limiter la variabilité d'efficacité et les interactions médicamenteuses. Cette molécule est beaucoup moins sensible aux variations d'activité du cytochrome que le clopidogrel. Sa demi-vie est courte, entraînant, comme avec le clopidogrel, un risque d'augmentation de réactivité plaquettaire et donc de résistance au traitement. Cependant, il a été montré que le prasugrel avait une efficacité plus importante et plus rapide, rendant son utilisation intéressante chez les patients à haut risque dans un contexte de SCA [9]. Son utilisation en association avec l'aspirine est indiquée en 1^{er} ligne (par rapport à l'association aspirine-clopidogrel) chez les patients atteints de SCA, en vue d'une angioplastie coronaire.

Le ticagrelor fait partie d'une nouvelle classe d'antiagrégants plaquettaires, les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines (CPTP) [10], des analogues de l'adénosine tri-phosphate (ATP). Ce médicament, qui n'est pas une prodrogue, a la propriété d'être un antagoniste direct des récepteurs P2Y12 de l'ADP, mais de façon réversible du fait d'une demi-vie relativement courte (6 à 12 heures). Son action est rapide, de l'ordre de 30 minutes. Le métabolisme du ticagrelor dépend du CYP3A4/3A5 ; les polymorphismes de la p-gp ou du CYP2C19 n'affectant donc pas sa biodisponibilité, contrairement aux inhibiteurs ou aux inducteurs du CYP3A4, qui sont donc contre-indiqués. Le ticagrelor

est responsable d'une inhibition plaquettaire profonde, et expose de manière moins importante que le clopidogrel et le prasugrel à une augmentation de réactivité plaquettaire. Comme pour le prasugrel, il a été montré que le ticagrelor avait une efficacité supérieure au clopidogrel au cours du traitement du SCA, indiquant ce traitement en première ligne chez les patients atteints de SCA, en association avec l'aspirine [11].

Une des limitations à l'utilisation des antagonistes du récepteur P2Y12 est leur délai d'action, de plusieurs heures, nécessitant la mise au point de nouvelles molécules avec un délai d'action plus rapide, nécessaires dans un contexte d'urgence, comme le SCA. Parmi ces molécules, le cangrelor, médicament de la famille des CPTP, un analogue réversible de l'adénosine triphosphate (ATP), a une action très rapide, de l'ordre de 1 à 3 minutes. Sa demi-vie est très courte, de l'ordre de 5 minutes, permettant de minimiser le risque de saignement et d'exercer un effet inhibiteur plaquettaire de l'ordre de 50 à 70 minutes après arrêt du traitement [12]. Plusieurs essais cliniques randomisés ont montré une efficacité supérieure du cangrelor par rapport au clopidogrel, concernant notamment l'efficacité de revascularisation en cas de SCA, ou le risque de re-thrombose de *stent*. À noter que le cangrelor peut bloquer de manière compétitive l'accès du clopidogrel au récepteur P2Y12, diminuant l'efficacité inhibitrice du clopidogrel.

Une étude, parue en 2014, rapportait le développement d'un nouvel antagoniste du récepteur P2Y12, le SAR216471, qui offrait l'avantage d'une administration à la fois intra-veineuse et orale [13].

Les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa

Le progrès le plus révolutionnaire de la thérapie anti-plaquettaire au cours de ces dernières années a été le développement des antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa administrés par voie intraveineuse. Les anti-GPIIb/IIIa sont les seuls à mériter le terme d'« antiagrégant », puisqu'ils inhibent l'interaction des résidus Arginine (R), Glycine (G), Acide aspartique (D), en position γ 400-411 du fibrinogène, avec son récepteur plaquettaire, la glycoprotéine IIb/IIIa, exprimée sur les plaquettes activées. L'agrégation est donc inhibée quel que soit l'activateur.

Trois molécules sont actuellement disponibles : l'abciximab (Reopro[®]), le tirofiban (Agrastat[®]) et l'éptifibatide (Integrilin[®]) [14]. L'abciximab est un fragment chimérique Fab d'un anticorps monoclonal murin bloquant la GPIIb/IIIa de manière non compétitive. La majorité des récepteurs (80 %) sont liés à l'anticorps après deux

heures, et l'agrégation plaquettaire est totalement inhibée ; la fonction plaquettaire se rétablit partiellement après environ 48 heures. Le tirofiban est le deuxième inhibiteur de la GpIIb/IIIa développé après l'abciximab. C'est un inhibiteur non peptidique dérivé de la tyrosine, avec une action rapide et courte due à sa demi-vie plasmatisque d'environ 2 heures, contrairement à l'abciximab qui a une plus longue durée de vie. Le tirofiban est un inhibiteur compétitif de la GpIIb/IIIa avec une spécificité élevée mais une affinité relativement faible. Après l'arrêt du traitement, le tirofiban est éliminé par voie rénale et la fonction plaquettaire revient à la normale en 4 à 8 heures. L'eptifibatide a des propriétés similaires au tirofiban [15]. Cette molécule, dérivée d'une protéine contenue dans le venin d'une espèce de serpent *Sistrurus miliaris barbouri*, est un heptapeptide cyclique composé de six acides aminés et d'un résidu de mercaptopropionyl [15]. Contrairement à l'abciximab, l'eptifibatide se lie à la GpIIb/IIIa avec une grande spécificité et une faible affinité. Étant donné la rapide dissociation de l'eptifibatide de son récepteur, l'agrégation plaquettaire normale est restaurée environ 4 heures après l'arrêt de la perfusion. L'eptifibatide et le tirofiban sont recommandés en cas d'ischémie continue, de biomarqueurs cardiaques positifs ou quand le patient présente de grands facteurs de risque [15].

Les molécules vasodilatatrices à action antiplaquettaire

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase

Le dipyridamole (Persantine®) appartient à la famille des inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE), une enzyme impliquée dans la dégradation de l'AMPc, ce qui a pour conséquence une augmentation de la concentration locale d'adénosine, une stimulation de l'adénylatecyclase et une augmentation de la concentration intra-plaquettaire d'AMPc. Cette dernière empêche la mobilisation du calcium libre qui est essentielle à l'activation plaquettaire. L'activité antiplaquettaire du dipyridamole est cependant moindre que celle de l'aspirine et des antagonistes des récepteurs de l'ADP. Son action sur la PDE, qui dure environ 24 heures, est réversible. Une combinaison d'aspirine et de dipyridamole est utilisée en pratique clinique en prévention secondaire lors de la survenue d'AVC. Cette molécule peut être utilisée comme agent vasodilatateur coronarien au cours de l'angine de poitrine. Le cilostazol (Pletal®) fait également partie de la famille des inhibiteurs de la PDE, inhibant la PDE-3, avec une activité inhibitrice plaquettaire. Cette molécule est métabolisée par le système des cytochromes microsomaux hépatiques P450 (CYP3A4, CYP2C9), et ses métabolites sont excrétés par les urines. L'effet antiagrégant du cilostazol se manifeste par une augmentation des concentrations de nucléotides cycliques intra-plaquettaires, secondaire au blocage de l'externalisation de la P-sélectine membranaire. Le cilostazol a démontré son efficacité après angioplastie coronaire, en association à l'aspirine et au clopidogrel [16].

Les analogues de la prostacycline

L'iloprost (Ilomedine®) est un analogue de la prostacycline (ou prostaglandine I₂, PGI₂) indiqué dans l'ischémie sévère des membres infé-

rieurs. Ses propriétés pharmacodynamiques incluent l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, de l'adhérence et de la sécrétion plaquettaires, la vasodilatation et la diminution de la libération de radicaux libres d'oxygène [17]. Cette molécule a une demi-vie très brève, d'environ 30 minutes, et est le plus souvent administrée par voie intra-veineuse en continu.

Les nouvelles voies de recherche

L'inhibition des *protease-activated receptors*

Au moins deux récepteurs de la thrombine (PAR1 et PAR4) sont exprimés à la surface des plaquettes humaines. Si l'activation de PAR1 entraîne un signal rapide et transitoire des cellules, celle de PAR4 est à l'origine d'une activation prolongée, requise pour la stabilisation du thrombus [18]. PAR1 a l'affinité la plus importante pour la thrombine. Il potentialise le clivage de PAR4 par la thrombine *via* la mise en place d'hétérodimères PAR1-PAR4. Le RWJ-58259 a été l'un des premiers antagonistes sélectifs du récepteur PAR-1 qui a été développé, avec une action puissante et suffisante pour concurrencer le mécanisme d'activation intramoléculaire du récepteur [19]. Malgré sa bonne efficacité, il n'a pas progressé dans les essais cliniques en raison d'une biodisponibilité faible et d'une demi-vie très courte : dans un essai réalisé à partir de microsomes hépatiques, il a été rapporté avoir une demi-vie de 9,2 minutes chez l'homme, la demi-vie chez la souris après administration étant de 19,2 minutes [20]. Une étude récente a néanmoins identifié un métabolite actif de la molécule présentant une activité significative *in vivo* alors que la majeure partie du RWJ-58259 a été consommée, ouvrant la voie à la synthèse d'analogues afin d'améliorer sa stabilité [21]. Deux autres antagonistes de PAR1 ont été développés : le vorapaxar (anciennement SCH 530348) et l'atopaxar. Le vorapaxar a une action compétitive avec le ligand de PAR1, produit de la thrombine par protéolyse. Son administration, en association avec un traitement par clopidogrel et aspirine, entraîne une réduction de la mortalité cardiovasculaire, mais avec un risque d'hémorragie intracrânienne majoré [23]. Son indication est limitée, avec une possibilité de prescription chez les patients présentant une athérosclérose (particulièrement les patients avec atteinte artérielle périphérique) sans antécédents d'AVC. Plusieurs inconvénients sont associés à cette molécule : son délai d'action important, sa demi-vie longue (5 à 11 heures), ainsi que sa réversibilité d'action également très longue, de l'ordre de 4 à 8 semaines [24]. De fait, des recherches sur des molécules avec de meilleures caractéristiques pharma-

GLOSSAIRE

5HT/2A : 5-hydroxytyptamine 2A receptors
12-LOX : 12-lypoxygénase
12-HETE : acide 12(S)-hydroxy-5,8,10,14 eicosatétraénoïque
12-HETE : acide 12(S)-hydroperoxyicoso-5,8,10,14 tétraénoïque
AA : acide arachidonique
AAS : acide acétylsalicylique
ADP : adénosine diphosphate
Akt : protéine kinase B
AMPc : adénosine monophosphate cyclique
CaIDAG-GEFI : calcium DAG-regulated guanine nucleotide exchange factor I
CaM : calmoduline
DAG : diacylglycérol
COX : cyclooxygénase
ERK : extracellular signal-regulated kinase
GP : glycoprotéine
GDP : guanosine diphosphate
GTP : guanosine triphosphate
GPCR : G-protein coupled receptors
GSK3 : glycogen synthase kinase 3
IP3 : inositol trisphosphate
ITAM : immune receptor tyrosine-based activation motif
MAPK : mitogen-activated protein kinase
MLCK : myosin light-chain kinase
NOX : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
P2Y12 et P2Y1 : récepteurs de l'ADP
PAR : protease-activated receptor
PDK1 : phosphoinositide-dependent protein kinase 1
PIP3 : phosphatidylinositol 3,4,5 trisphosphate
PIP2 : phosphatidylinositol 4,5 diphosphate
PI3K : phosphoinositide 3 kinase
PLC : phospholipase C
PKC : protéine kinase C
Rap1 : Ras-related protein 1
RFc γ : chaîne γ des récepteurs pour la région Fc des IgG
ROS : reactive oxygen species
SFK : Src family protein kinases
TNF : tumor necrosis factor
TRAF-4 : TNF receptor-associated factor 4
TXA2 : thromboxane A2
TP : récepteur du TXA2
VASP : vasodilator stimulated phosphoprotein
VSP34 : vacuolar sorting protein 34
FvW : facteur von Willebrand

cocinétiqes ont été conduites. Un peptide inhibiteur de PAR-1, qui se lie à l'extrémité C-terminale intracellulaire de PAR1, le PZ-128, a récemment été développé. PZ-128 inhibe l'agrégation plaquettaire et la formation de thrombus [25] et, dans une étude de phase I, il entraîne une diminution de l'activation plaquettaire [26]. Un inhibiteur de PAR4 est également en cours de développement, le BMS-986120. Celui-ci a inhibé la formation de thrombose artérielle dans un modèle de primate [27] et, dans un essai de phase I, cette molécule a inhibé l'agrégation plaquettaire et la thrombose *ex vivo* [28]. Sa

sécurité d'administration est actuellement en cours d'évaluation dans un essai de phase II chez des patients nécessitant une coronaroplastie percutanée.

L'inhibition du complexe GpVI-RFc γ

Une des voies d'activation plaquettaire repose sur l'activation du complexe GpVI-RFc γ via la liaison du collagène à ce complexe. Des molécules inhibitrices de ce complexe ont donc été développées : anticorps dirigés contre la GpVI, ou protéine de fusion dirigée contre le complexe soluble GpVI-Fc (Revacept). Ces molécules diminuent la taille de l'infarctus dans un modèle murin d'ischémie-reperfusion [29]. Des protéines à activité *lectin-like*, modulant la GpVI, ont également été identifiées dans le venin du serpent *Tropidolaemus wagleri* : un hexa- (Tro α 6) et un décapeptide (Tro α 10), tous deux dérivés de la protéine Tro (*trowaglerix*) purifiée à partir du venin de ce serpent. Ces peptides inhibent l'agrégation plaquettaire impliquant le collagène et la formation de thrombus chez la souris [30]. Un anticorps dirigé contre la GPVI, l'ACT017, a, enfin, montré des résultats prometteurs dans un modèle de primate et, récemment chez l'homme, dans un essai de phase I [31]. La voie initiée par la GPVI peut également être inhibée, en aval, et le rôle de Syk, activée en amont du complexe GpVI-RFc γ , a notamment été étudié. À noter que des souris dont le gène codant Syk a été invalidé sont protégées dans un modèle de thrombose artérielle, sans déficit majeur d'hémostase. Des résultats similaires ont été retrouvés, également chez la souris, avec l'utilisation d'un inhibiteur de Syk, BI1002494 [32].

Inhibition du facteur calcium- and DAG-regulated guanine nucleotide exchange Factor-1

CaIDAG-GEFI (*calcium- and DAG-regulated guanine nucleotide exchange Factor-1*) est un activateur des GTPases de la sous-famille Rap1 (*Ras-related protein 1*) qui stimule l'adhérence des plaquettes, notamment via l'activation de la GPIIb/IIIa. L'activation de Rap1 est également requise pour d'autres processus plaquettaires : la sécrétion granulaire, la génération de TXA2 ou la rétraction du caillot [5]. L'activation de Rap1 par CaIDAG-GEFI est un processus important parmi les mécanismes d'activation plaquettaire, en aval de nombreuses voies de signalisation, notamment des récepteurs PAR, P2Y12 et GpVI. Des données montrent que des souris transgéniques exprimant un niveau réduit de CaIDAG-GEFI présentent une réponse plaquettaire réduite en présence de plusieurs agonistes [33], et sont protégées vis-à-vis du risque thrombotique. Cette voie d'inhibition semble donc prometteuse dans le développement de molécules antiplaquettaires.

Régulation du métabolisme oxydatif plaquettaire

Les lipooxygénases (LOX) sont des enzymes qui catalysent l'oxydation des acides gras insaturés les transformant en molécules importantes dans différentes voies de signalisation. La 12-LOX (qui oxyde l'acide arachidonique au niveau du carbone situé en position 12) est présente dans les mégacaryocytes et les plaquettes humaines. Cette oxydation génère l'acide 12(S)-hydroperoxyicososa-5,8,10,14 tétraénoïque (12(S)HETrE) qui est ensuite réduit en acide 12(S)-hydroxy-5,8,10,14 eicosatétraénoïque (12(S)HETE). L'inhibition de la 12-LOX a pour conséquence une diminution de l'agrégation plaquettaire en réponse à des agonistes de PAR1, PAR4, GPVI ou RFcylIIa et le MLL-355, inhibiteur de la 12-LOX, réduit l'activation plaquettaire et la survenue de thrombose artérielle chez la souris [34]. NOX2 (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxydase 2*) est une enzyme qui catalyse la génération de l'ion superoxyde à partir du NADPH. C'est l'enzyme principale de génération de superoxyde dans les plaquettes humaines. Les dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) produits à partir du superoxyde augmentent la réactivité plaquettaire. Les plaquettes de souris déficientes en NOX2 présentent un défaut de réponse à une stimulation par le collagène, une diminution de la production de ROS et une diminution de la phosphorylation de PLC γ 2 et de Syk. Ces souris ont, de plus, une propension diminuée à la thrombose. L'activité de NOX2 est régulée par une PI3K de classe III, la VPS34 (*vacuolar protein sorting 34*) [35] et il a été montré que les plaquettes déficientes en VPS34 avaient une capacité réduite de génération du complexe NOX2 et donc une capacité réduite de production de ROS, menant à une hypoagrégabilité plaquettaire et une diminution de la survenue de thrombus [35].

L'inhibition du récepteur P2Y1

Outre le récepteur P2Y12, les plaquettes expriment également le récepteur P2Y1 impliqué dans la régulation calcique et les modifications conformationnelles. Une molécule inhibitrice des récepteurs P2Y12 et P2Y1 a été développée récemment : le GLS-409. Dans un modèle canin, le GLS-409 inhibe l'agrégation plaquettaire et la survenue de thrombose [36], sans saignement majeur constaté. Une molécule inhibant uniquement le récepteur P2Y1 (MRS2179) est également en cours de développement.

L'inhibition des kinases plaquettaires

L'activation de différentes voies de signalisation plaquettaire conduit à la génération de phosphatidylinositol-3-phosphate (PI3P) via l'action de PI3K. La PDK1 (*phosphoinositide-dependent kinase 1*) est activée à la suite de sa liaison à la PI3P et la phosphorylation de protéines appartenant la famille Akt. Or, un déficit plaquettaire en PDK1 entraîne une diminution de l'activation plaquettaire, en raison de la diminution de signal « *outside-in* » initié par GpIIb/IIIa. Chez l'homme, un inhibiteur de PDK1 inhibe l'activation plaquettaire [37] et des souris déficientes en PDK1 plaquettaire présentent une diminution de la formation de thrombus artériels [38].

L'inhibition de la liaison du facteur von Willebrand au complexe GPIb/IX/V

La liaison du facteur von Willebrand (FvW) à la GPIb α plaquettaire est une autre voie qui suscite l'intérêt de plusieurs équipes de chercheurs. Le FvW joue un rôle important dans l'hémostase en participant à l'adhérence, à l'activation et à l'agrégation plaquettaire. Un antagoniste de cette voie a été développé, le GPG-290. Il s'agit d'une protéine recombinante formée des 290 acides aminés de la partie N-terminale de la GPIb α fusionnés à la région Fc d'une immunoglobuline (Ig) G1 humaine mutée. Le blocage de l'interaction entre la GPIb α et le FvW par le GPG-290 représente une stratégie efficace pour prévenir la formation du thrombus occlusif sans pour autant induire une augmentation du temps de saignement [39]. L'étude des effets de cette inhibition a également été réalisée en utilisant l'ARC-1779, un aptamère capable de se lier au domaine A1 du facteur vWF et d'inhiber sa liaison à la GPIb. Il a été notamment montré, au cours de la maladie de Willebrand de type 2B, que l'administration d'ARC-1779 entraînait une correction de la thrombopénie et une augmentation des niveaux du FvW [40].

L'inhibition de la P-sélectine

La liaison entre la P-sélectine et son ligand, *P-Selectine glycoprotein ligand-1* (PSGL-1), favorise l'interaction entre plaquettes et leucocytes au cours de la formation du thrombus et permet de stabiliser l'interaction entre la GPIIb/IIIa et le fibrinogène, renforçant ainsi l'agrégation plaquettaire. Le rPSGL-Ig (*recombinant p-selectin glycoprotein ligand-immunoglobulin*), antagoniste de la P-sélectine, a été étudié : cette molécule diminue l'agrégation plaquettaire reposant sur la thrombine, et diminue l'afflux calcique intra-plaquettaire impliquant le récepteur RFcylIIA [41].

Conclusion

Dans le but de réduire la mortalité associée aux maladies cardiovasculaires, plusieurs agents antiplaquettaires, avec des propriétés différentes, ont été développés au cours de ces dernières années. Une molécule peut être efficace dans le traitement d'un ECV, sans l'être au cours d'un autre évènement, rendant difficile la mise au point d'une molécule ayant une efficacité globale dans la prise en charge de toutes les MCV. La résistance possible à certains agents antiplaquettaires et les complications hémorragiques variables, selon chaque molécule, constituent une difficulté importante pour les chercheurs. Il apparaît donc nécessaire de mettre au point de nouvelles stratégies de traitement

fondées sur une compréhension plus fine des voies de signalisation impliquées dans l'activation plaquettaire. ♦

SUMMARY

Current antiplatelet agents, new inhibitors and therapeutic targets

Cardiovascular diseases are the leading cause of deaths in the world. Platelets play a major role in the occurrence of these diseases and the development of antiplatelet drugs is a priority in the fight against cardiovascular diseases-associated mortality. Aspirin and thienopyridine-based P2Y₁₂ inhibitors are the main drugs currently used. These molecules target the initiation of platelets activation and are responsible for a moderate inhibitory action. Other antiplatelet agents, as glycoprotein (GP) IIb/IIIa antagonists, inhibit platelet aggregation independently of initial activation-associated pathways, but are responsible for increased hemorrhagic events. Regarding each antiplatelet agent's specific characteristics, the prescription of these drugs must take into account the type of cardiovascular event, the age of the patient, the past medical history, and the potential hemorrhagic adverse events. Thus, there is a need for the development of new molecules with a more targeted effect, maintaining optimal efficiency but with a reduction of the hemorrhagic risk, which is the principal limitation of these treatments. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Maurer E, Tang C, Schaff M, et al. Targeting platelet GPIIb β reduces platelet adhesion, GPIIb signaling and thrombin generation and prevents arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013 ; 33 : 1221-9.
- Manne BK, Badolia R, Dangelmaier C, et al. Distinct pathways regulate Syk protein activation downstream of immune tyrosine activation motif (ITAM) and hemITAM receptors in platelets. *J Biol Chem* 2015 ; 290 : 11557-68.
- Onselaer MB, Hardy AT, Wilson C, et al. Fibrin and D-dimer bind to monomeric GPVI. *Blood Adv* 2017 ; 1 : 1495-504.
- Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012 ; 1 : 60-74.
- Stefanini L, Bergmeier W. RAPI-GTPase signaling and platelet function. *J Mol Med* 2016 ; 94 : 13-9.
- Flevaris P, Li Z, Zhang G, et al. Two distinct roles of mitogen-activated protein kinases in platelets and a novel Rac1-MAPK-dependent integrin outside-in retractile signaling pathway. *Blood* 2009 ; 113 : 893-901.
- Valet C, Severin S, Chicane G, et al. The role of class I, II and III PI 3-kinases in platelet production and activation and their implication in thrombosis. *Adv Biol Regul* 2016 ; 61 : 33-41.
- Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011 ; 31 : 986-1000.
- Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, et al. Benefits from new ADP antagonists as compared with clopidogrel in patients with stable angina or acute coronary syndrome undergoing invasive management: a meta-analysis of randomized trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014 ; 63 : 339-50.
- Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2010 ; 66 : 487-96.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016 ; 37 : 267-315.
- Angiolillo DJ. ADP receptor antagonism: what's in the pipeline? *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv* 2007 ; 7 : 423-32.
- Boldron C, Besse A, Bordes MF, et al. N-[6-(4-butanoyl-5-methyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridazin-3-yl]-5-chloro-1-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl]-1H-indole-3-carboxamide (SAR216471), a novel intravenous and oral, reversible, and directly acting P2Y₁₂ antagonist. *J Med Chem* 2014 ; 57 : 7293-316.
- Coller BS. α IIb β 3: structure and function. *J Thromb Haemost* 2015 ; 13 (suppl 1) : S17-25.
- Shah I, Khan SO, Malhotra S, et al. Eptifibatid: the evidence for its role in the management of acute coronary syndromes. *Core Evid* 2009 ; 4 : 49-65.
- Jeong YH, Tantry US, Park Y, et al. Pharmacodynamic effect of cilostazol plus standard clopidogrel versus double-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention. *Diabetes Care* 2012 ; 35 : 2194-7.
- Ozat M, Gungor T, Barun S, et al. The effects of iloprost, a prostacyclin analogue, in experimental ischaemia/reperfusion injury in rat ovaries. *Exp Toxicol Pathol* 2009 ; 61 : 519-27.
- Han X, Nieman MT. PAR4 (protease-activated receptor 4): particularly important 4 antiplatelet therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018 ; 38 : 287-9.
- Zhang HC, Derian CK, Andrade-Gordon P, et al. Discovery and optimization of a novel series of thrombin receptor (par-1) antagonists: potent, selective peptide mimetics based on indole and indazole templates. *J Med Chem* 2001 ; 44 : 1021-4.
- Damiano BP, Derian CK, Maryanoff BE, et al. RWJ-58259: a selective antagonist of protease activated receptor-1. *Cardiovasc Drug Rev* 2003 ; 21 : 313-26.
- Robinson E, Knight E, Smoktunowicz N, et al. Identification of an active metabolite of PAR-1 antagonist RWJ-58259 and synthesis of analogues to enhance its metabolic stability. *Org Biomol Chem* 2016 ; 14 : 3198-201.
- Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1404-13.
- Tricoci P, Huang Z, Held C, et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 20-33.
- Kosoglou T, Reyderman L, Tiessen RG, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the novel PAR-1 antagonist vorapaxar (formerly SCH 530348) in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2012 ; 68 : 249-58.
- Zhang P, Gruber A, Kasuda S, et al. Suppression of arterial thrombosis without affecting hemostatic parameters with a cell-penetrating PAR1 pepducin. *Circulation* 2012 ; 126 : 83-91.
- Gurbel PA, Bliden KP, Turner SE, et al. Cell-penetrating pepducin therapy targeting PAR1 in subjects with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016 ; 36 : 189-97.
- Wong PC, Seiffert D, Bird JE, et al. Blockade of protease-activated receptor-4 (PAR4) provides robust antithrombotic activity with low bleeding. *Sci Transl Med* 2017 ; 9 : eaaf5294.
- Wilson SJ, Ismat FA, Wang Z, et al. PAR4 (protease-activated receptor 4) antagonism with BMS-986120 inhibits human ex vivo thrombus formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018 ; 38 : 448-56.
- Pachel C, Mathes D, Arias-Loza AP, et al. Inhibition of platelet GPVI protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016 ; 36 : 629-35.
- Chang CH, Chung CH, Tu YS, et al. Trowaglerix venom polypeptides as a novel antithrombotic agent by targeting immunoglobulin-like domains of glycoprotein VI in platelet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017 ; 37 : 1307-14.
- Voors-Pette C, Lebozec K, Dogterom P, et al. Safety and tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ACT017, an antiplatelet GPVI (glycoprotein VI) Fab: first-in-human healthy volunteer trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019 ; 39 : 956-64.
- Eeuwijk JMM van, Stegner D, Lamb DJ, et al. The novel oral Syk inhibitor, BI1002494, protects mice from arterial thrombosis and thromboinflammatory brain infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016 ; 36 : 1247-53.
- Piatt R, Paul DS, Lee RH, et al. Mice Expressing low levels of CalDAG-GEFI exhibit markedly impaired platelet activation with minor impact on hemostasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016 ; 36 : 1838-46.
- Adili R, Tourdot BE, Mast K, et al. First selective 12-LOX inhibitor, ML355, impairs thrombus formation and vessel occlusion in vivo with minimal effects on hemostasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017 ; 37 : 1828-39.
- Liu Y, Hu M, Luo D, et al. Class III PI3K positively regulates platelet activation and thrombosis via PI(3)P-directed function of NADPH oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017 ; 37 : 2075-86.
- Gremmel T, Yanachkov IB, Yanachkova MI, et al. Synergistic inhibition of both P2Y₁ and P2Y₁₂ adenosine diphosphate receptors as novel approach to rapidly attenuate platelet-mediated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016 ; 36 : 501-9.
- Dangelmaier C, Manne BK, Liverani E, et al. PDK1 selectively phosphorylates Thr(308) on Akt and contributes to human platelet functional responses. *Thromb Haemost* 2014 ; 111 : 508-17.



RÉFÉRENCES

38. Münzer P, Walker-Allgaier B, Geue S, et al. PDK1 determines collagen-dependent platelet Ca²⁺ signaling and is critical to development of ischemic stroke in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016 ; 36 : 1507-16.
39. Wadanoli M, Sako D, Shaw GD, et al. The von Willebrand factor antagonist (GPG-290) prevents coronary thrombosis without prolongation of bleeding time. *Thromb Haemost* 2007 ; 98 : 397-405.
40. Jilma-Stohlawetz P, Knöbl P, Gilbert JC, et al. The anti-von Willebrand factor aptamer ARC1779 increases von Willebrand factor levels and platelet counts in patients with type 2B von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2012 ; 108 : 284-90.
41. Sathish J, Falati S, Croce K, et al. Antibody cross-linking of human platelet P-selectin induces calcium entry by a mechanism dependent upon Fcγ receptor IIA. *Thromb Haemost* 2004 ; 92 : 598-605.
42. Tanasescu S, Lkvesque H, Thuillez C. Pharmacology of aspirine. *Rev Med Interne* 2000 ; 21 (suppl 1) : s18-26.
43. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1773-7.
44. Schnapf A. Prasugrel versus clopidogrel: new management strategies for acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Nurs* 2013 ; 28 : 483-94.
45. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1045-57.
46. Cada DJ, Baker DE, Ingram KT. Cangrelor. *Hosp Pharm* 2015 ; 50 : 922-9.
47. Kim HH, Sawada N, Soydan G, et al. Additive effects of statin and dipyridamole on cerebral blood flow and stroke protection. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008 ; 28 : 1285-93.
48. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, et al. Meta-analysis of cilostazol versus aspirin for the secondary prevention of stroke. *Am J Cardiol* 2013 ; 112 : 1230-4.
49. Gessler T, Ghofrani HA, Held M, et al. The safety and pharmacokinetics of rapid iloprost aerosol delivery via the BREELIB nebulizer in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2017 ; 7 : 505-13.
50. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2009 ; 30 : 2705-13.

TIRÉS À PART

Y. Zaid

www.myobase.org

Catalogue en ligne disponible gratuitement sur Internet publié par l'AFM-Téléthon.
Retrouvez facilement toutes les références bibliographiques sur les maladies neuromusculaires, les situations de handicap qu'elles génèrent et leurs aspects psychologiques.

Myobase donne un accès libre à 75 % du fonds documentaire collecté depuis 1990, représentant plus de 40 000 références spécifiques du domaine des maladies neuromusculaires.

> **articles** de la littérature biomédicale et psycho-sociale

> **livres, thèses**

> **guides** d'associations et **rapports** institutionnels d'agences internationales

> **brèves en français**, synthèses des articles médico-scientifiques internationaux les plus pertinents

> **publications AFM-Téléthon** destinées aux professionnels de santé ou aux personnes atteintes de maladie neuromusculaire et à leur entourage

UN OUTIL ERGONOMIQUE, UNE INTERFACE BILINGUE

- Laissez-vous guider par les **tutoriels**
- Lancez une **recherche** et affinez votre sélection grâce aux filtres

TOUT MYOBASE

Rechercher...

Recherche avancée

Histo

FILTRES

Type de document

- Article [3443]
- Publication AFM [176]
- Thèse/Mémoire [107]
- Brève [102]

► PUBLICATIONS AFM-Téléthon

► BRÈVES

► DOCUMENTS DE SYNTHÈSE

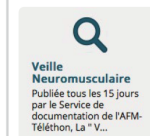
► INSTITUT DES BIOTHÉRAPIES PUBLICATIONS

- **Partagez** les résultats de votre recherche

UN ACCÈS facile et simple

Rechercher avec des opérateurs :

- guillemets pour une expression "**maladie de pompe**"
- **+** pour signifier **ET**, et retrouver tous les documents contenant les deux mots "**fauteuil +électrique**"
- **-** pour signifier **NON** et enlever le mot de la recherche : "**autonomie -établissement**"



- Cliquez sur l'**onglet thématique** qui vous convient (haut de la page d'accueil)
- Créez vos alertes personnalisées en ouvrant un **compte personnel**
- Téléchargez la **Veille Neuromusculaire**
- Abonnez-vous aux **flux RSS**