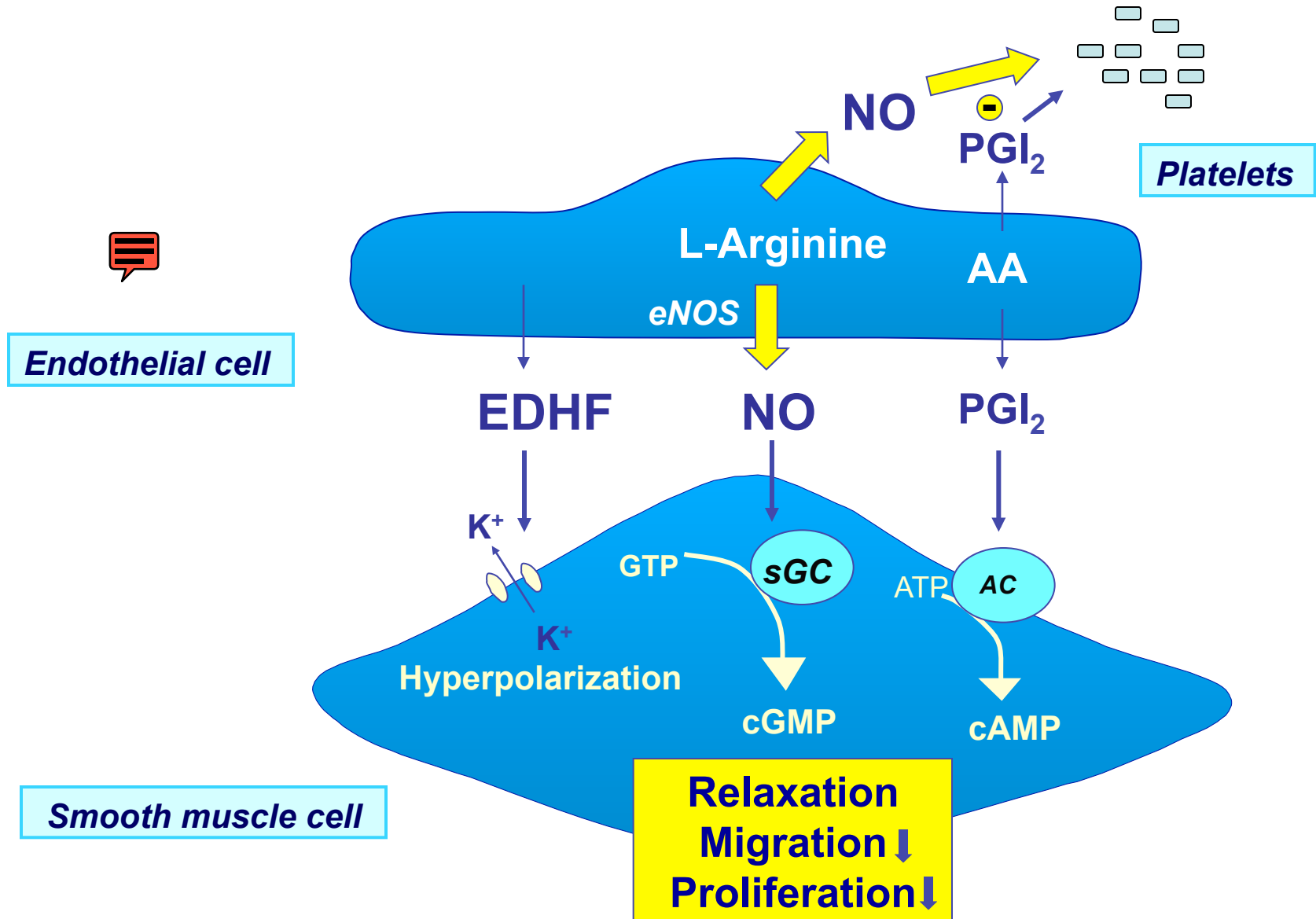

Traitements Antithrombotiques des Pathologies Coronaires

V.B. Schini-Kerth

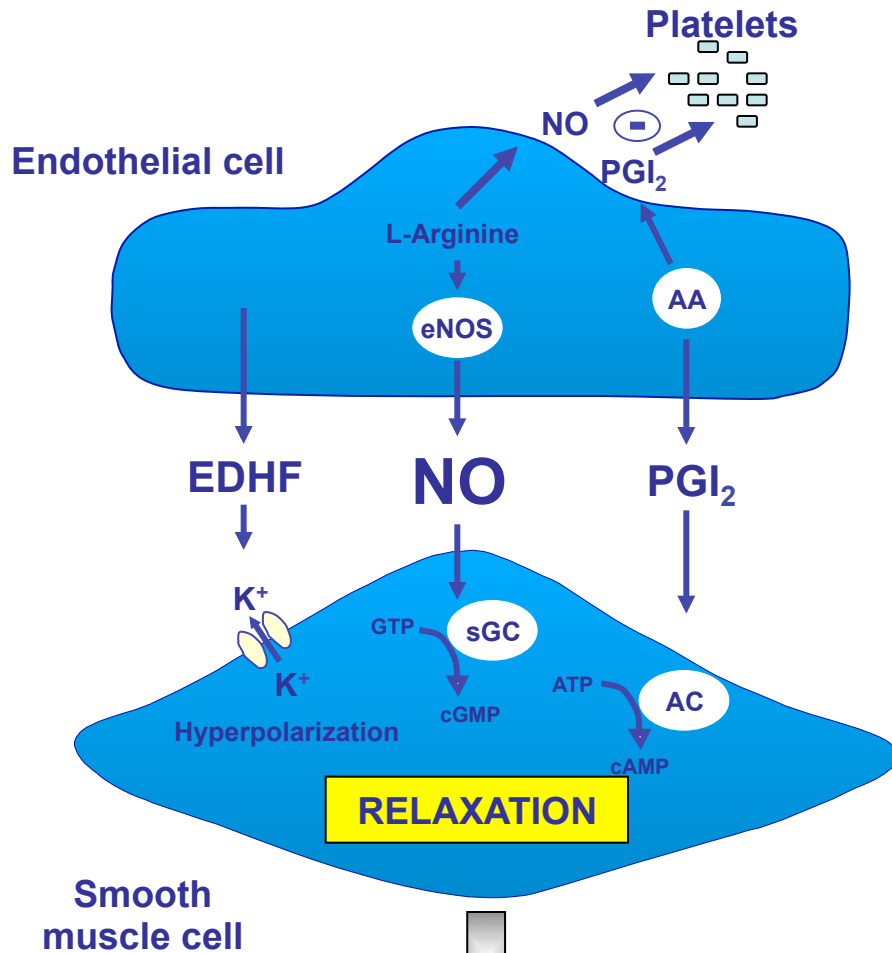
Faculté de Pharmacie
Université de Strasbourg
Illkirch, France

Rôle de l'Endothélium dans la Régulation de l'Homéostasie Vasculaire



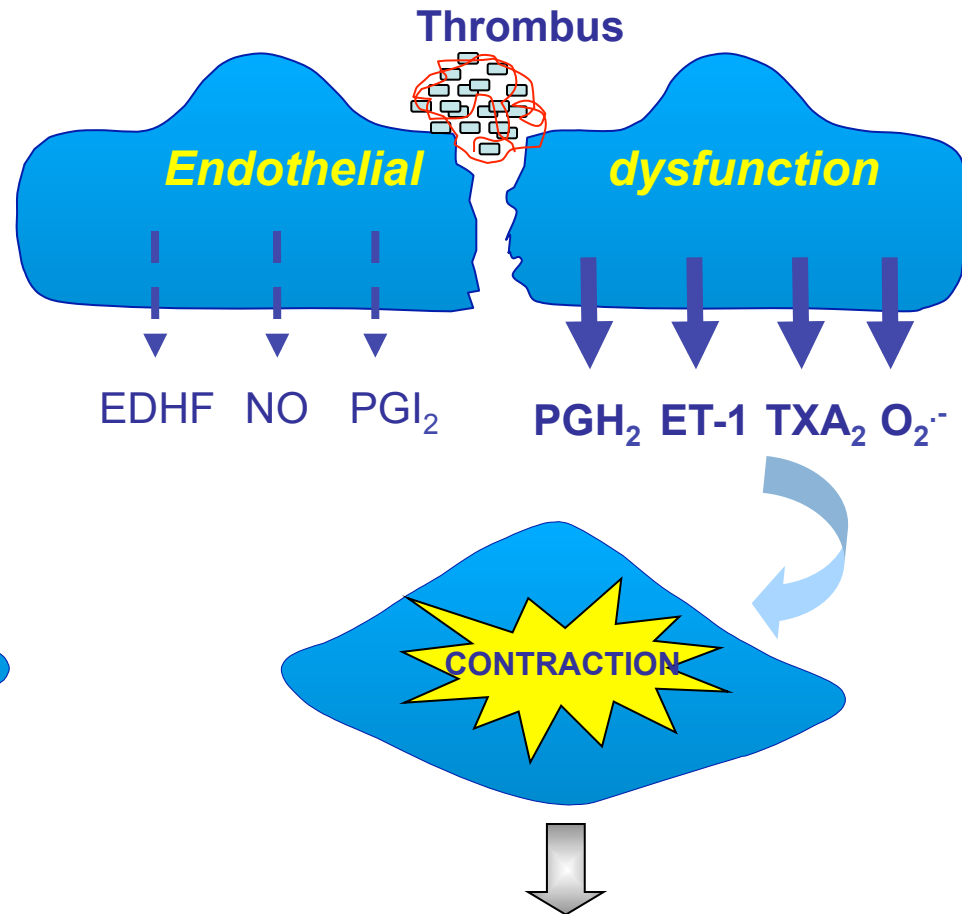
Dysfonctionnement de l'Endothélium et Pathologies Cardiovasculaires

Healthy artery



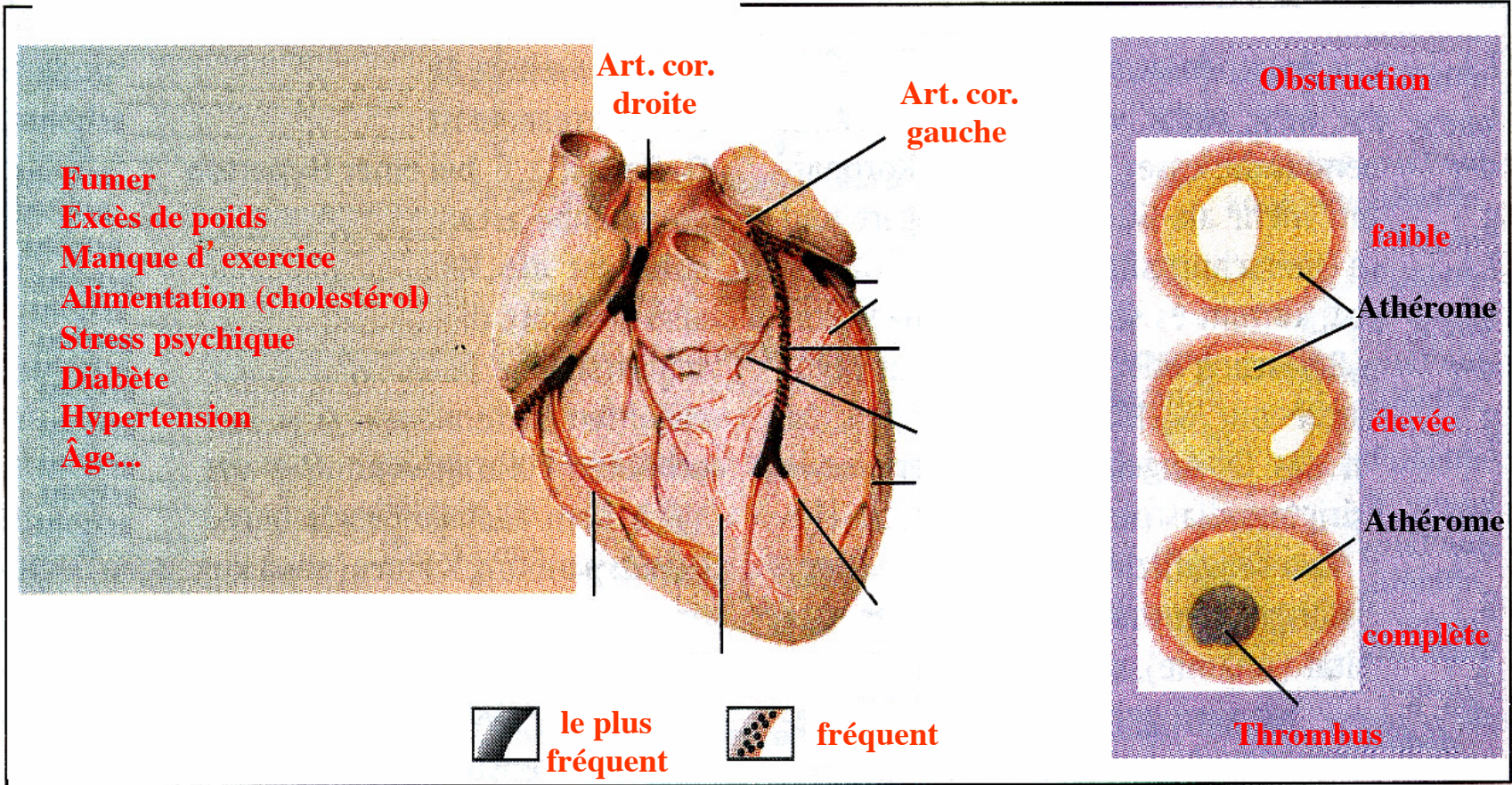
Vascular Protection

Pathological artery

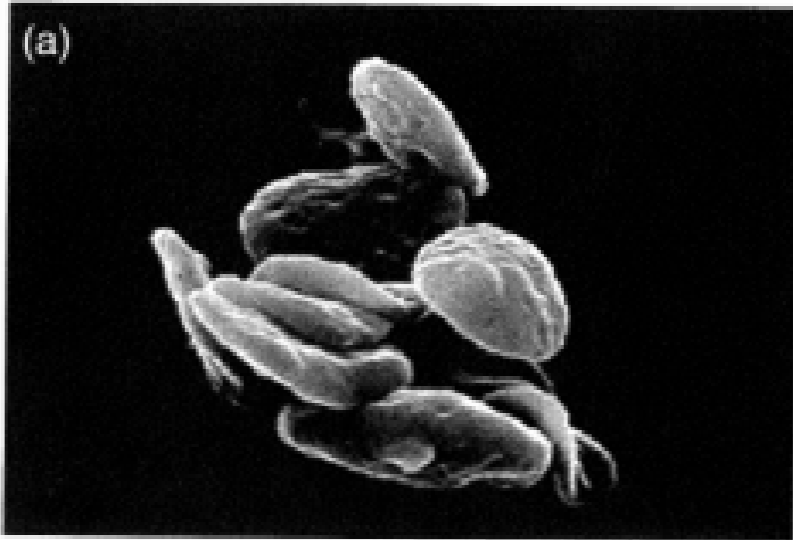


Development of Cardiovascular Diseases

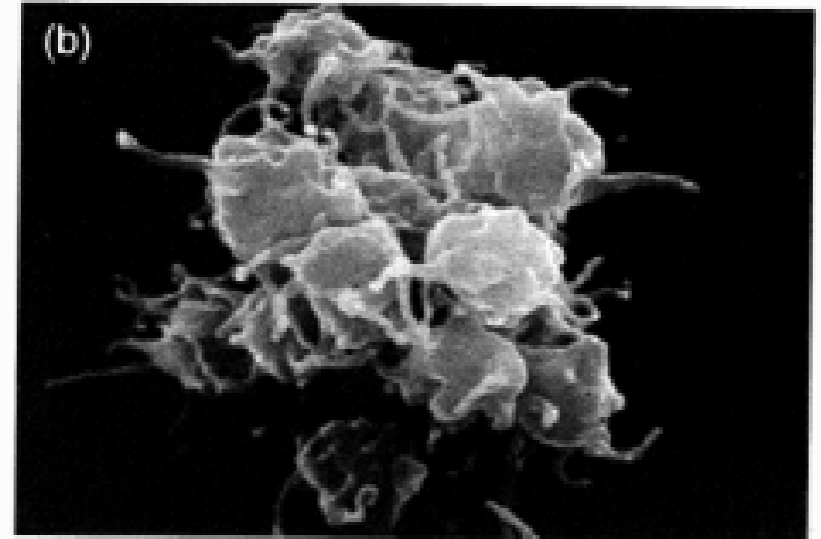
Facteurs de Risque de l' Athérothrombose



Développement d'un Thrombus Artériel



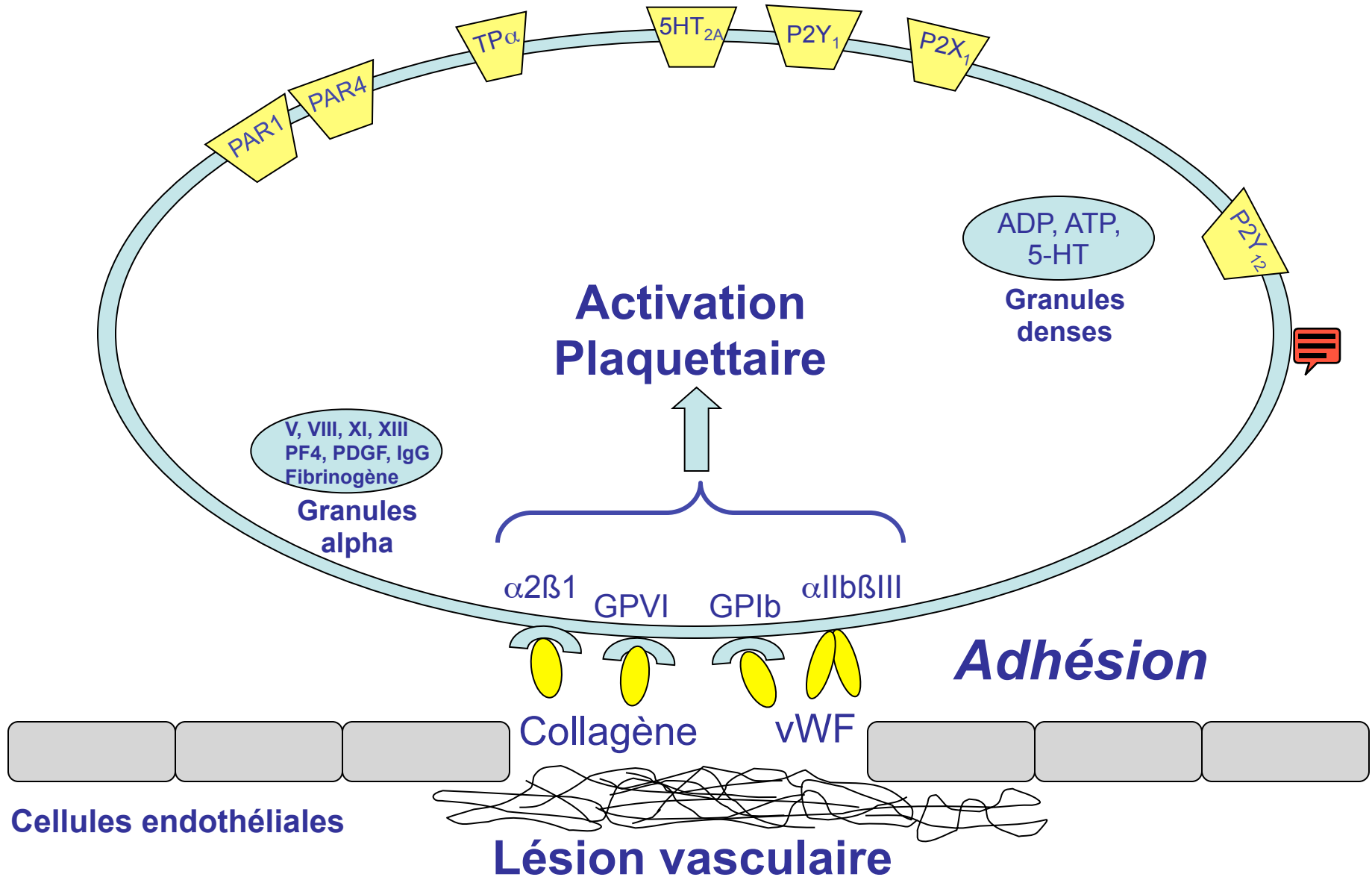
Plaquettes au repos



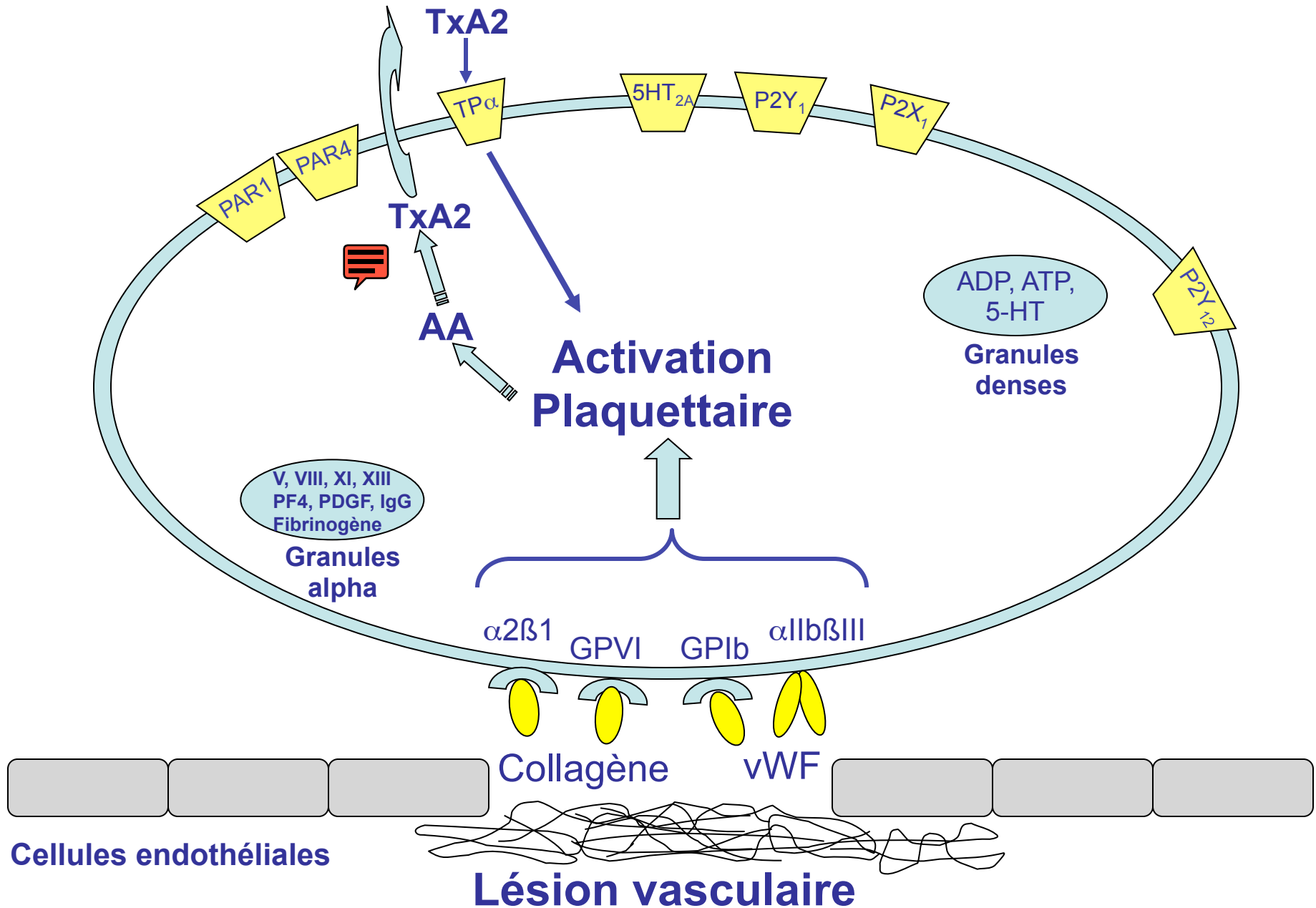
**Plaquettes exposées
au sous-endothélium**

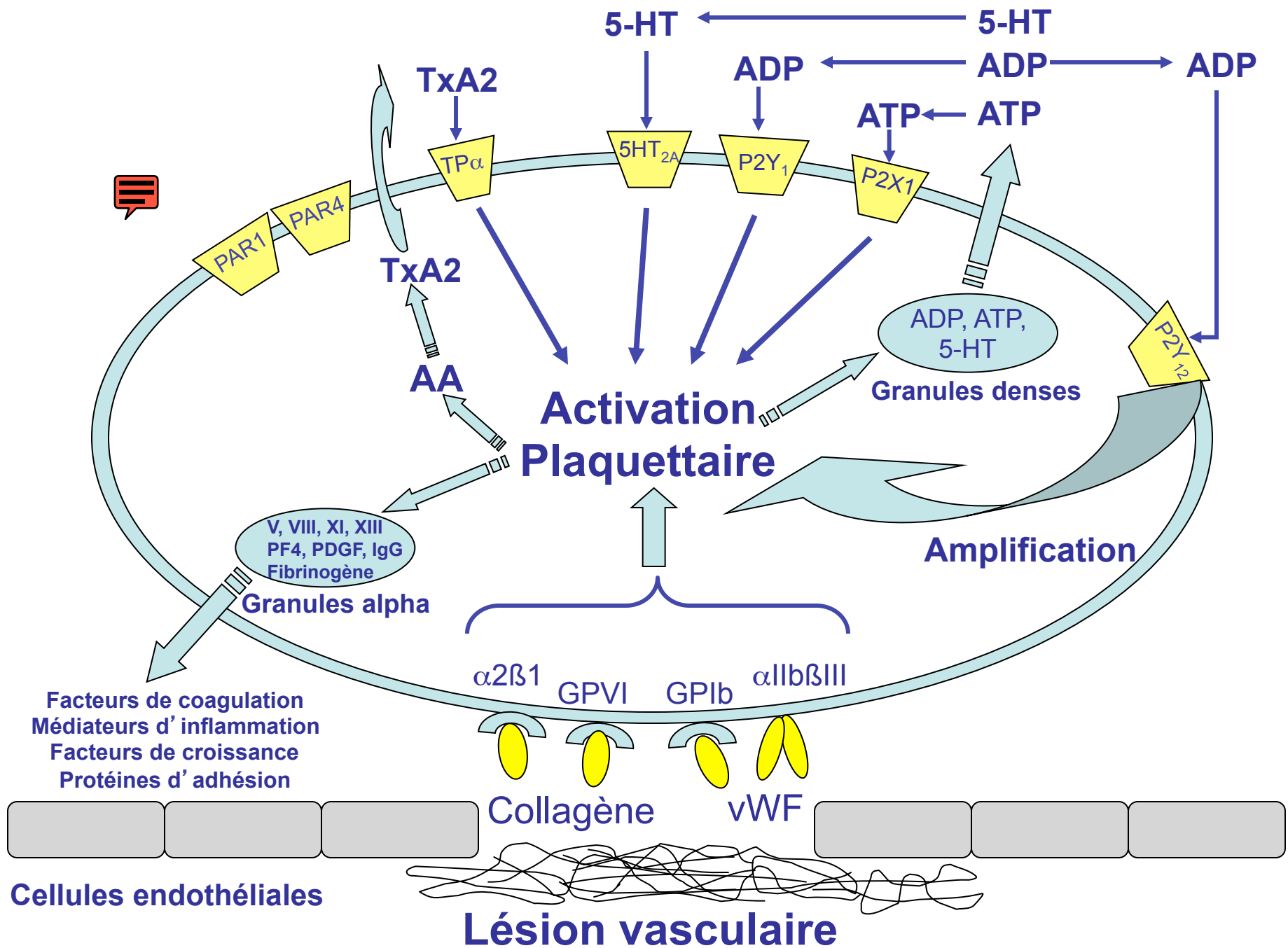


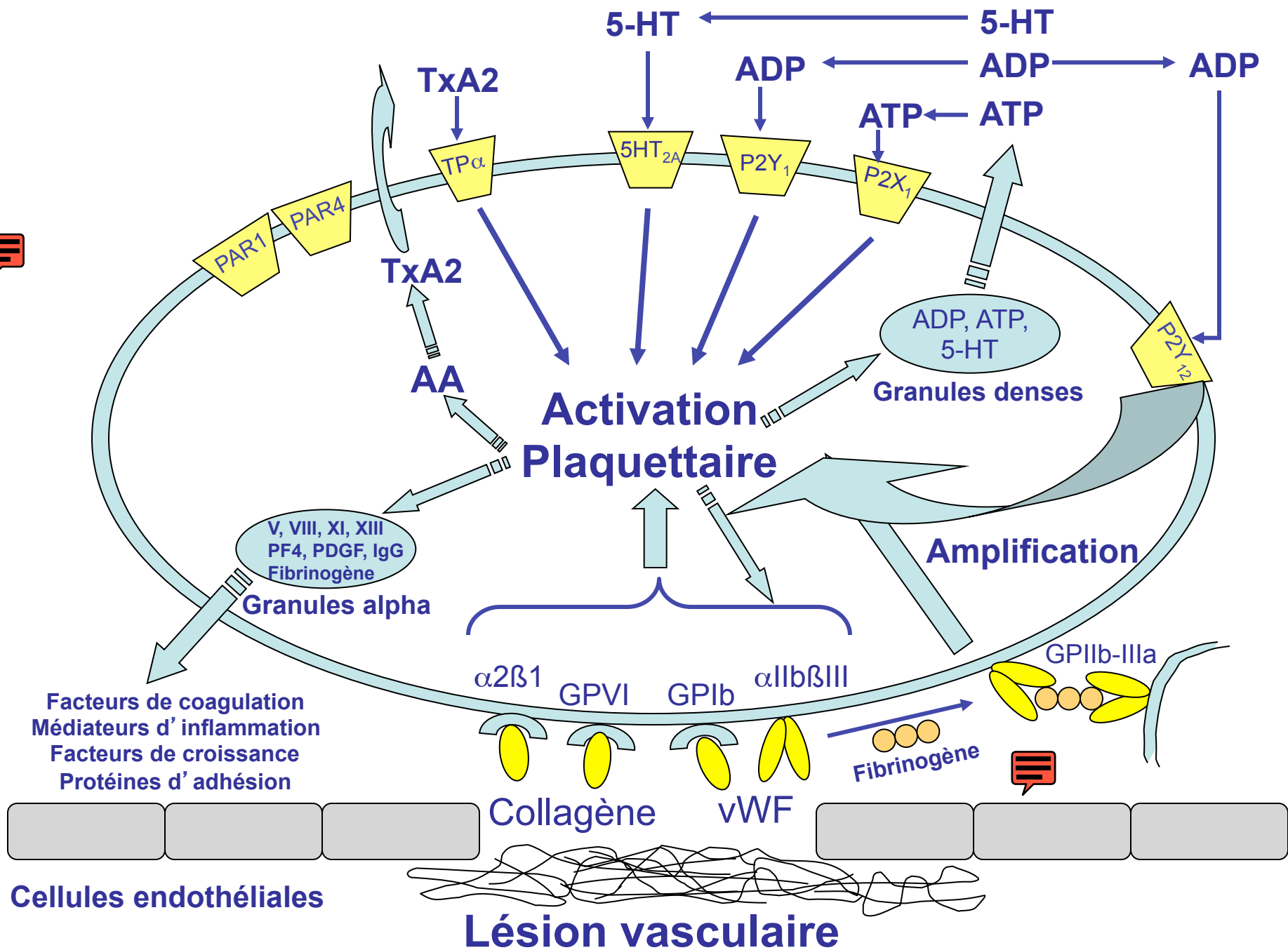
Développement d'un Thrombus Artériel

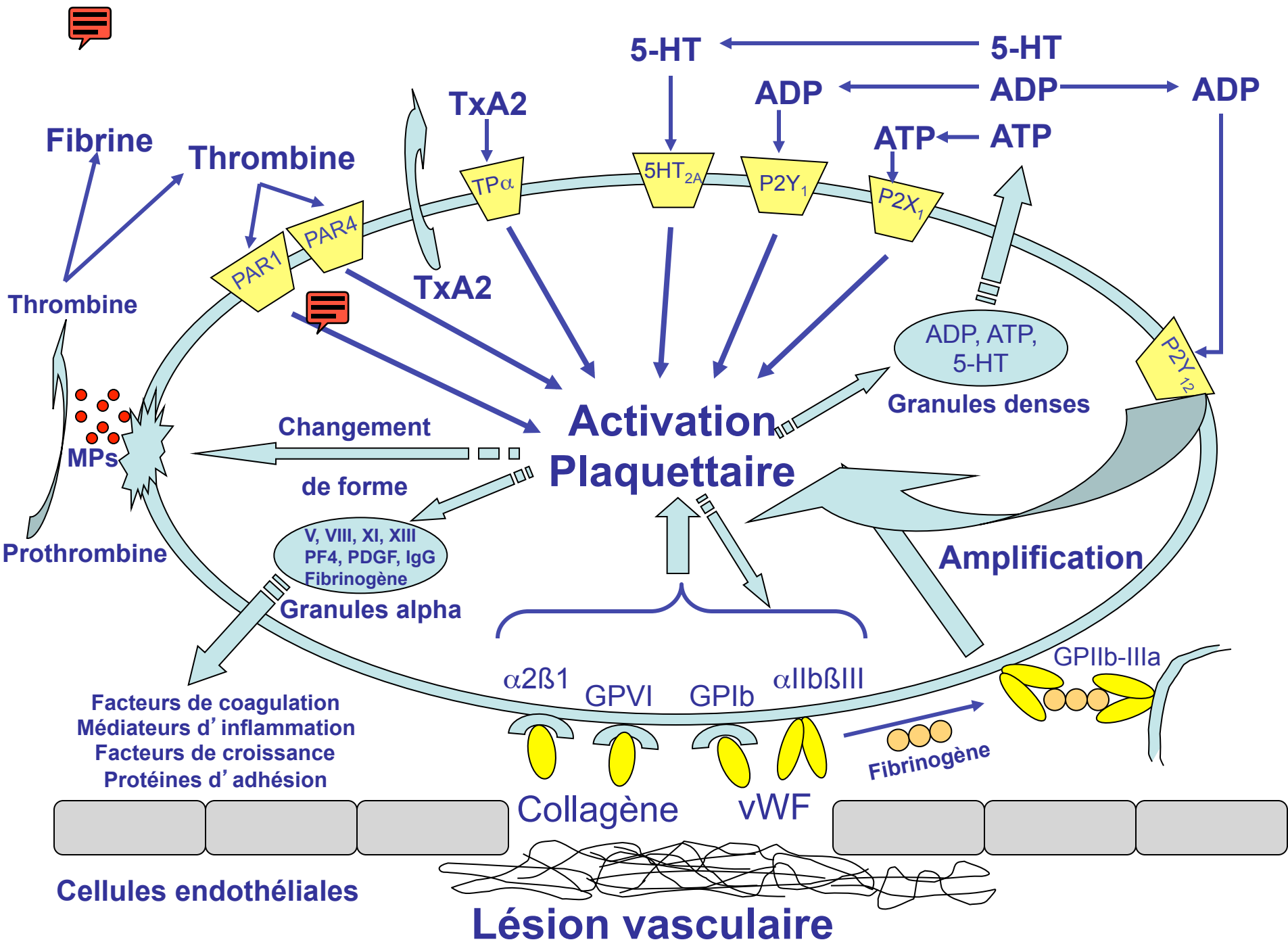


Développement d'un Thrombus Artériel







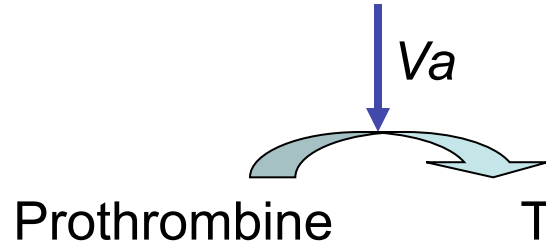
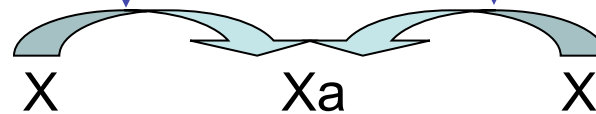
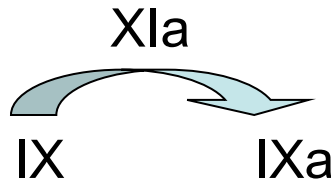
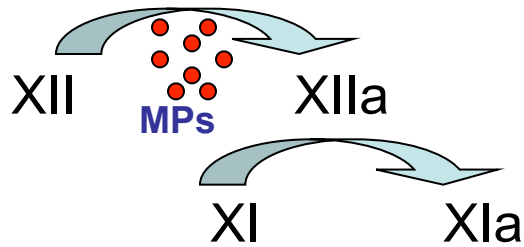


La cascade de coagulation



Phase contact

(surface chargée négativement)



Fibrinogène

Thrombine

Fibrine
monomère

**Caillot stable
de fibrine**

Lésion tissulaire



Facteur tissulaire

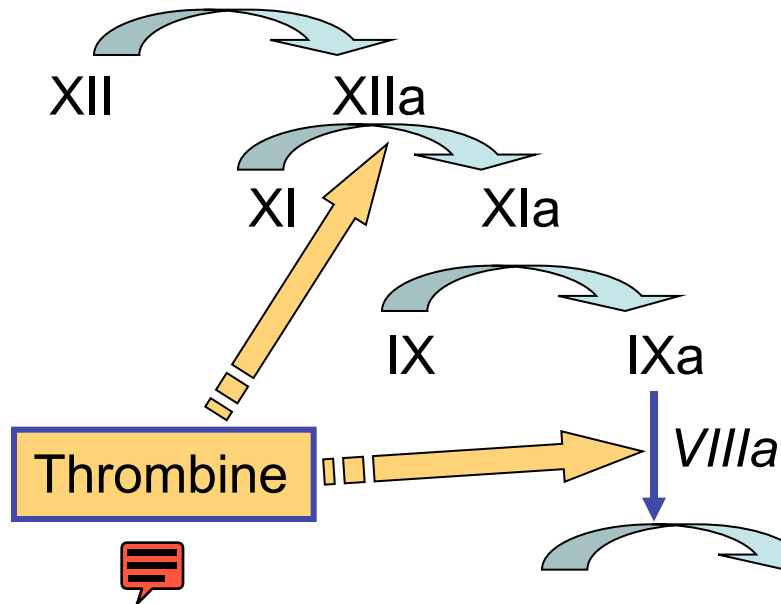


Prothrombine

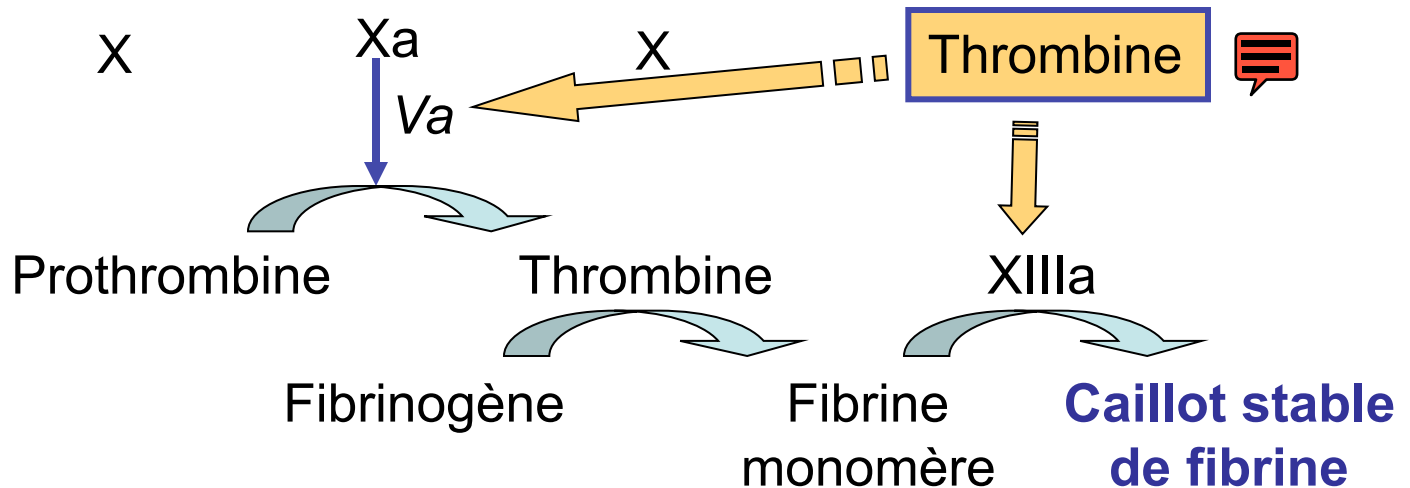
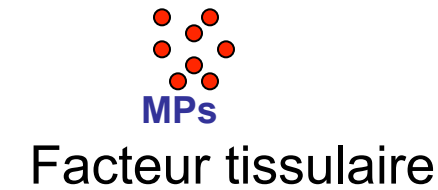
La cascade de coagulation

Phase contact

(surface chargée négativement)

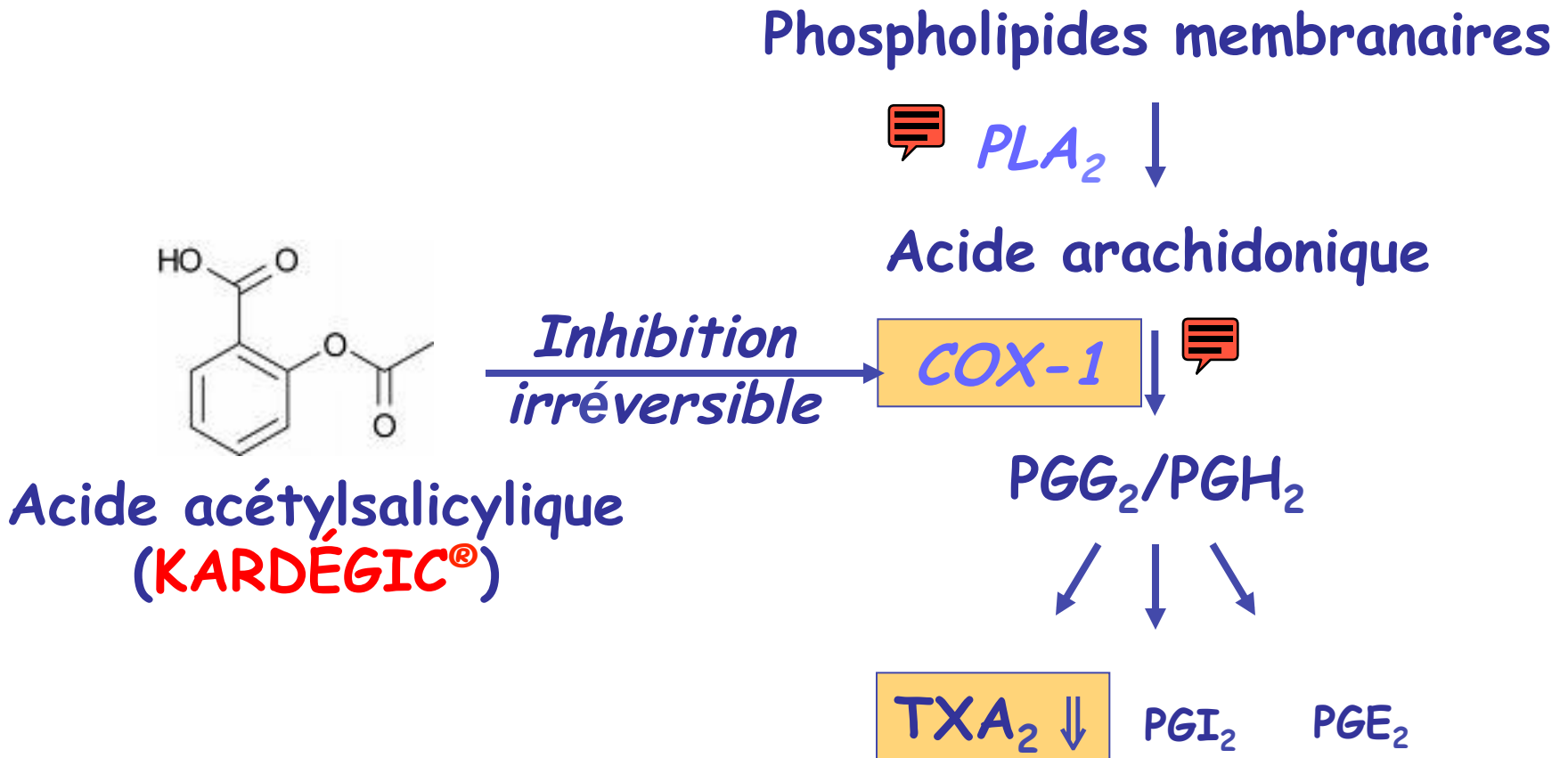


Lésion tissulaire



Les antiplaquettaires

1. Aspirine



Les antiplaquettaires

1. Aspirine

- Dose initiale de 160 à 325 mg est nécessaire pour obtenir sans délai une inhibition de TxA2 de 90%
- Doses répétées de 20 à 325 mg entraînent une inhibition de l'activité enzymatique de 30 à 95%
- Effet antiagrégant plaquettaire ne s'épuise pas au cours de traitements prolongés
- L'activité de la COX reprend progressivement au fur et à mesure du renouvellement des plaquettes après arrêt du traitement (5 à 7 jours)

Les antiplaquettaires

1. Aspirine

Risque de pathologies gastriques sévères car la COX-1 de la paroi intestinale produit des prostaglandines comme PGE_2 qui protègent la muqueuse gastrique

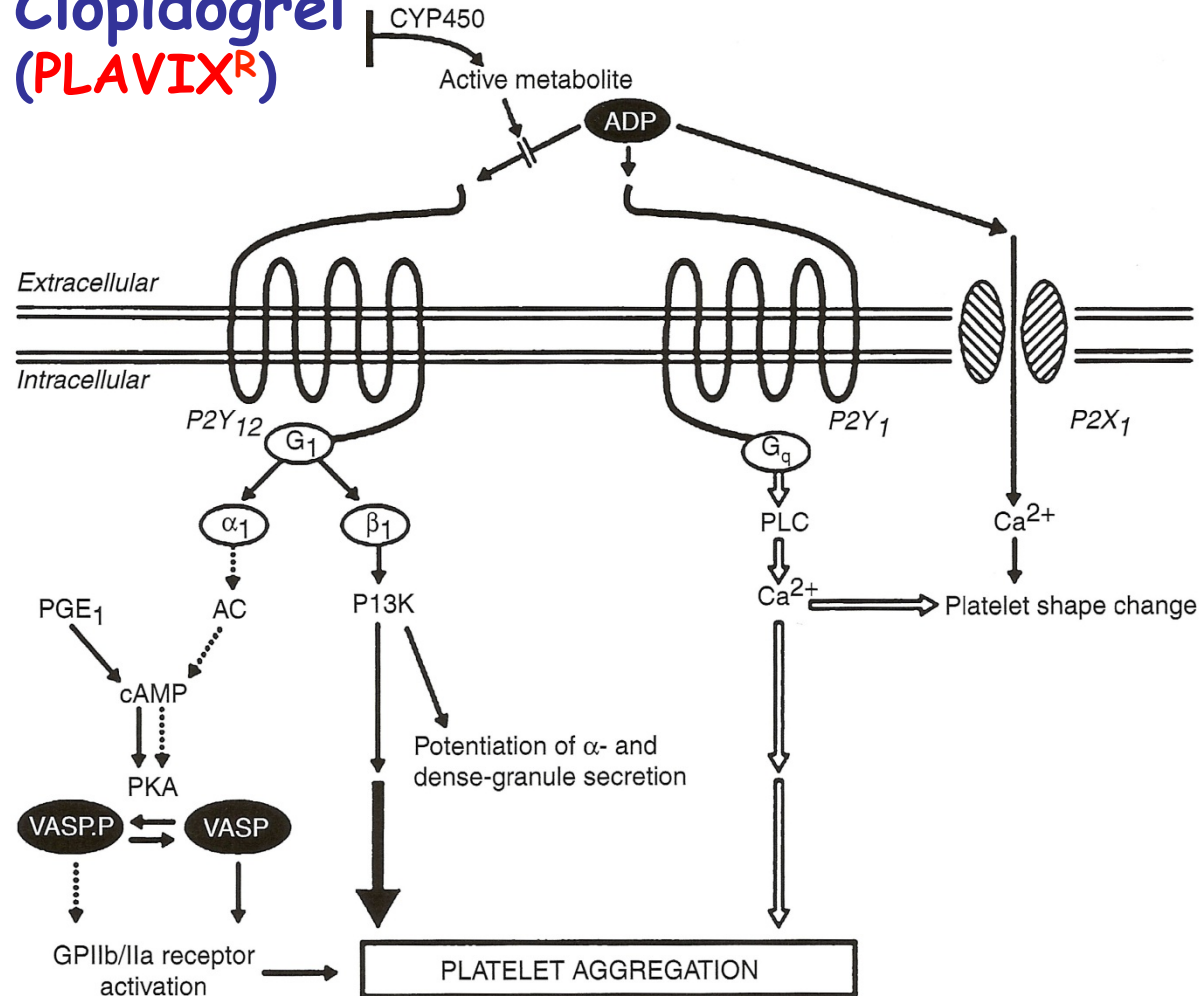
Effets antiplaquettaires sont variables :

« résistance à l'aspirine »
pouvant entraîner des conséquences cliniques
(prévalence 5 à 40 %)

Les antiplaquettaires

2. Antagonistes du récepteur de l'ADP P2Y₁₂

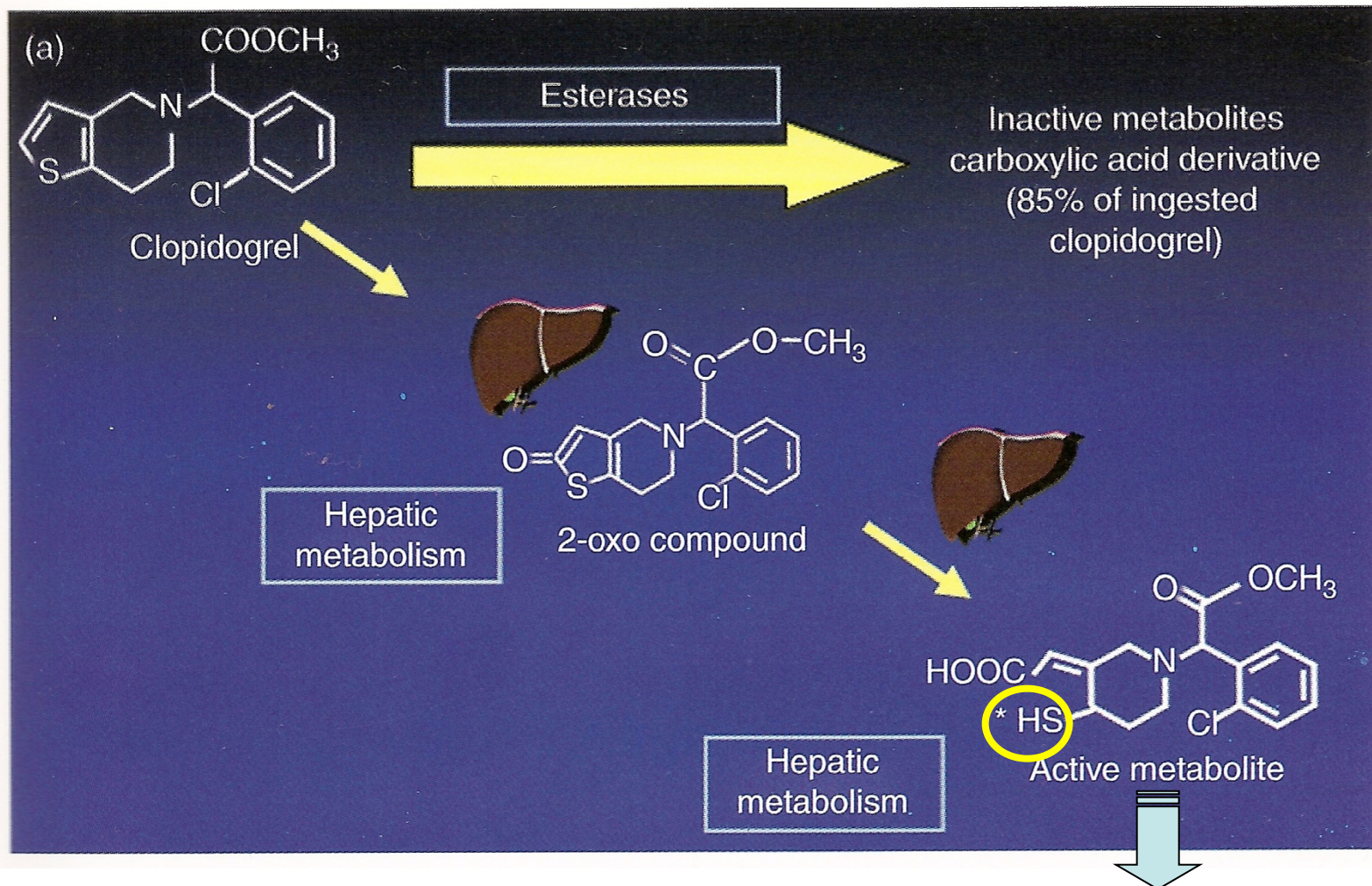
Clopidogrel
(**PLAVIX^R**)



Les antiplaquettaires

2. Antagonistes du récepteur de l'ADP P2Y₁₂

Métabolisme du clopidogrel



Les antiplaquettaires

2. Antagonistes du récepteur de l'ADP P2Y₁₂

L'activité antiagrégante plaquettaire augmente progressivement pour atteindre un plateau d'équilibre entre le 3^e et le 7^e jour sauf si dose de charge

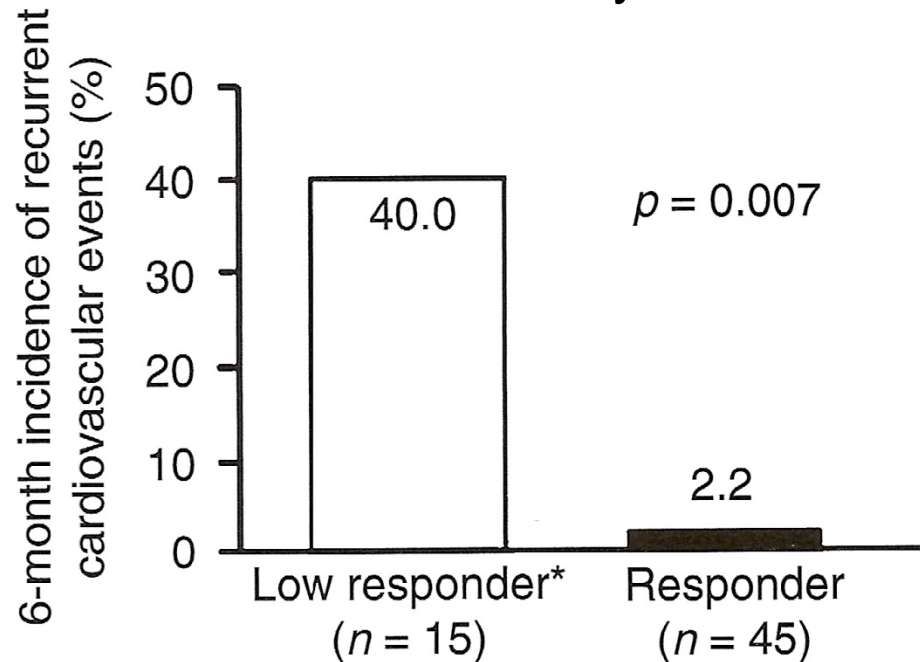
L'effet antiplaquettaire disparaît progressivement à l'arrêt du traitement suite au renouvellement des plaquettes (5-7 jours)

Les antiplaquettaires

2. Antagonistes du récepteur de l'ADP P2Y₁₂

Effets antiplaquettaires sont variables :
« résistance au clopidogrel »

Catheter intervention in acute myocardial infarction



*Lowest quartile of relative reduction
of platelet aggregation at day 6

Valina et al., 2008

(absorption, polymorphisme génétique P450, dose, cinétique)

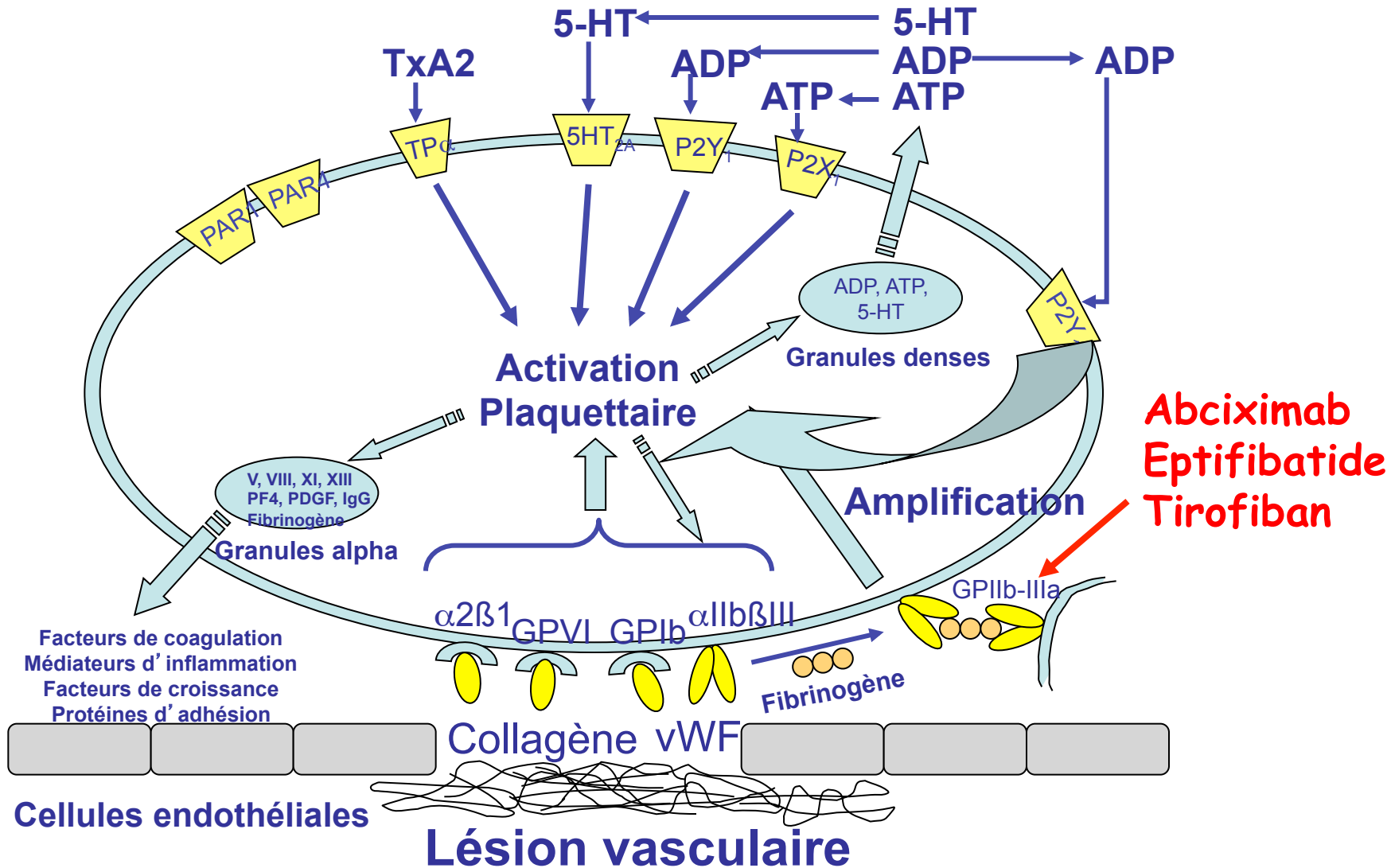
Les antiplaquettaires

3. Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa (IV)

- Abciximab (**RÉOPRO^R**) :
Anticorps chimérique homme-souris dirigé contre la GPIIb/IIIa
- Eptifibatide (**INTEGRILIN^R**) : 
heptapeptide cyclique de synthèse dérivé du barbourin présent dans le venin de vipère
- Tirofiban (**AGRASTAT^R**) :
molécule synthétique dérivée de la tyrosine

Les antiplaquettaires

3. Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa



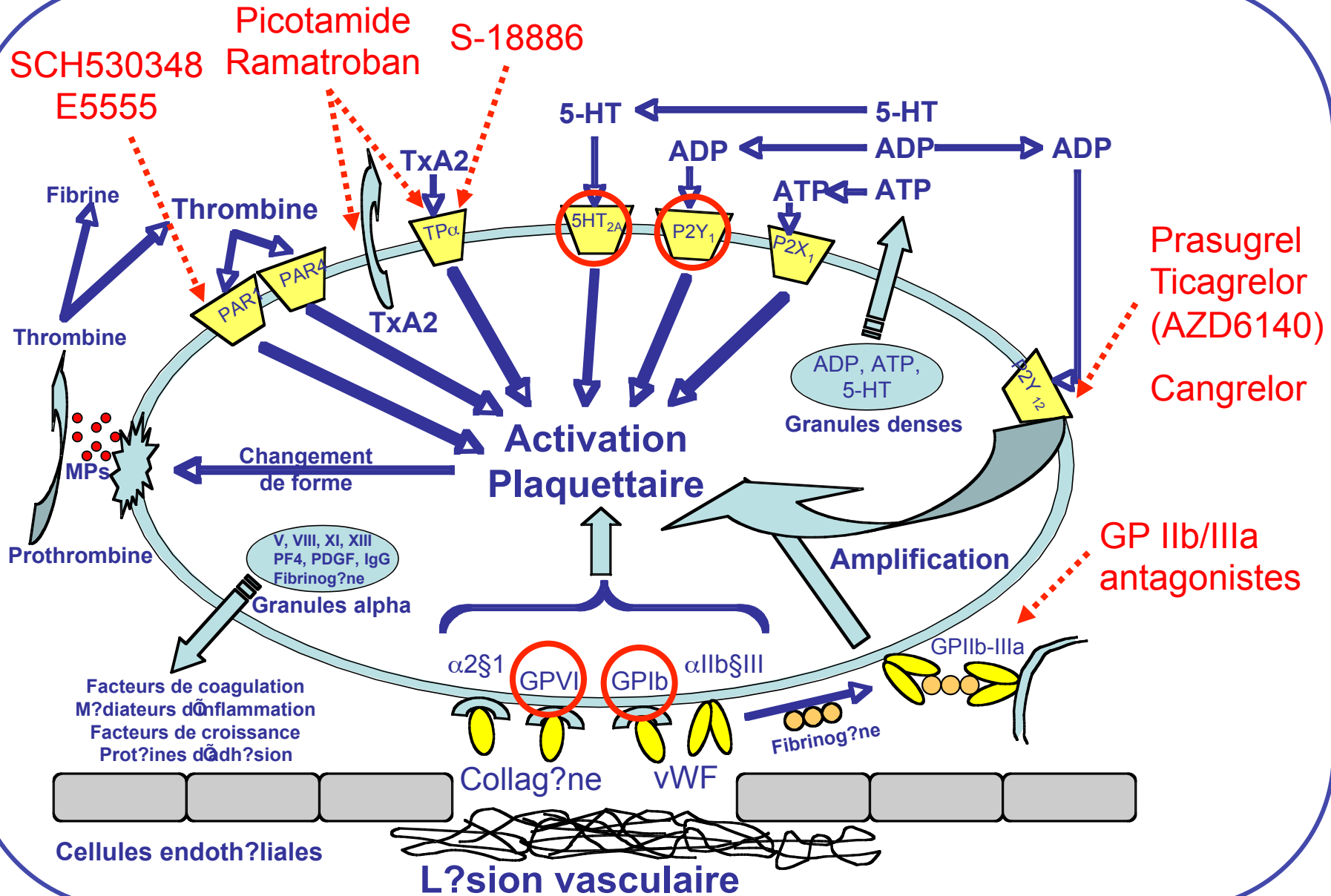
Les antiplaquettaires

3. Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa

La fonction plaquettaire revient à son niveau initial environ 6 heures après l'arrêt avec l'eptifibatide, environ 8 heures avec le tirofiban, et environ 12 heures avec l'abciximab

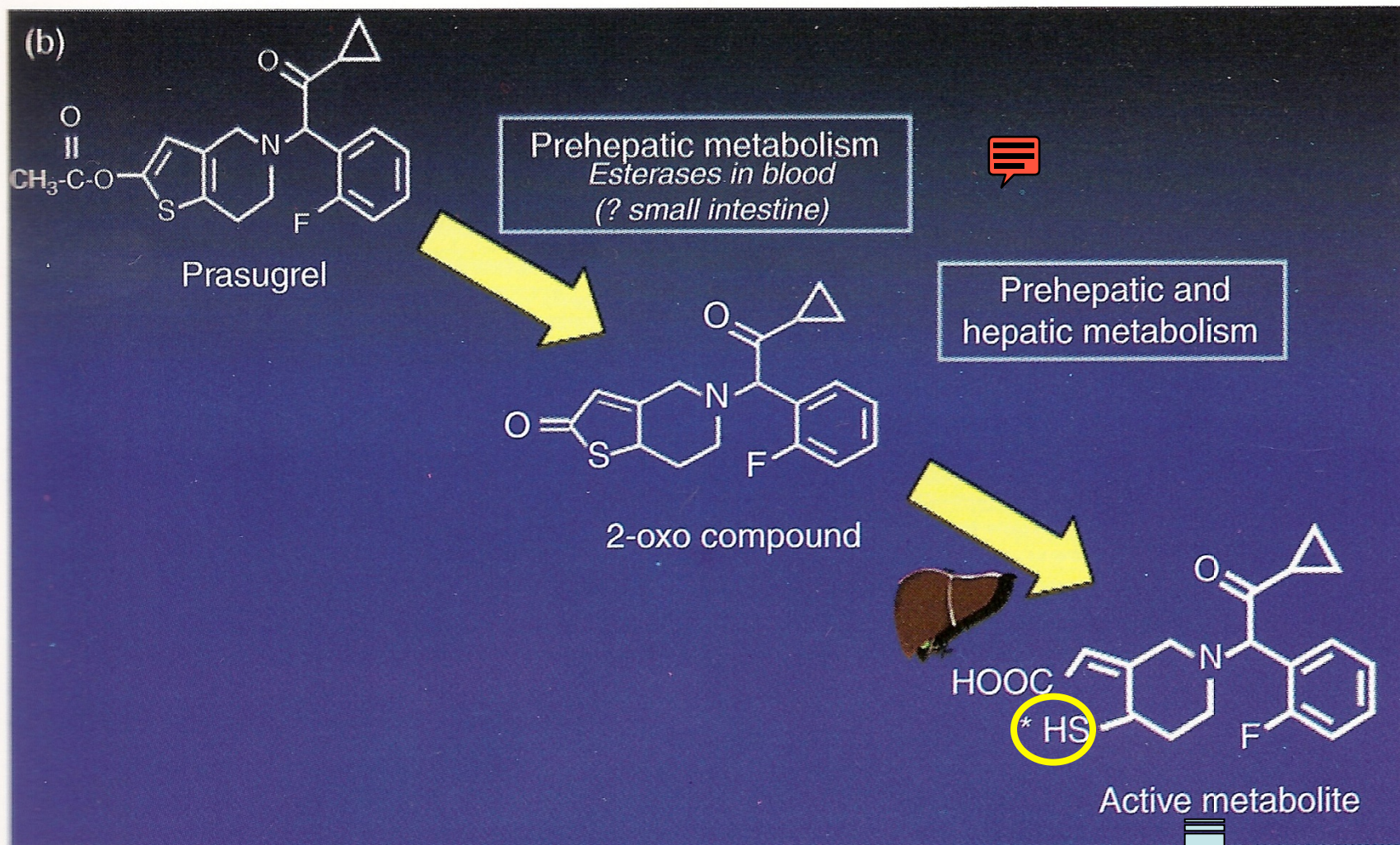
L'utilisation par voie parentérale et la courte durée d'action ne permettent pas une protection à long-terme

4. Nouveaux antiplaquettaires



4. Nouveaux antiplaquettaires

Prasugrel (**Effient^R**) approuvé en Europe le 23 février 2009



4. Nouveaux antiplaquettaires

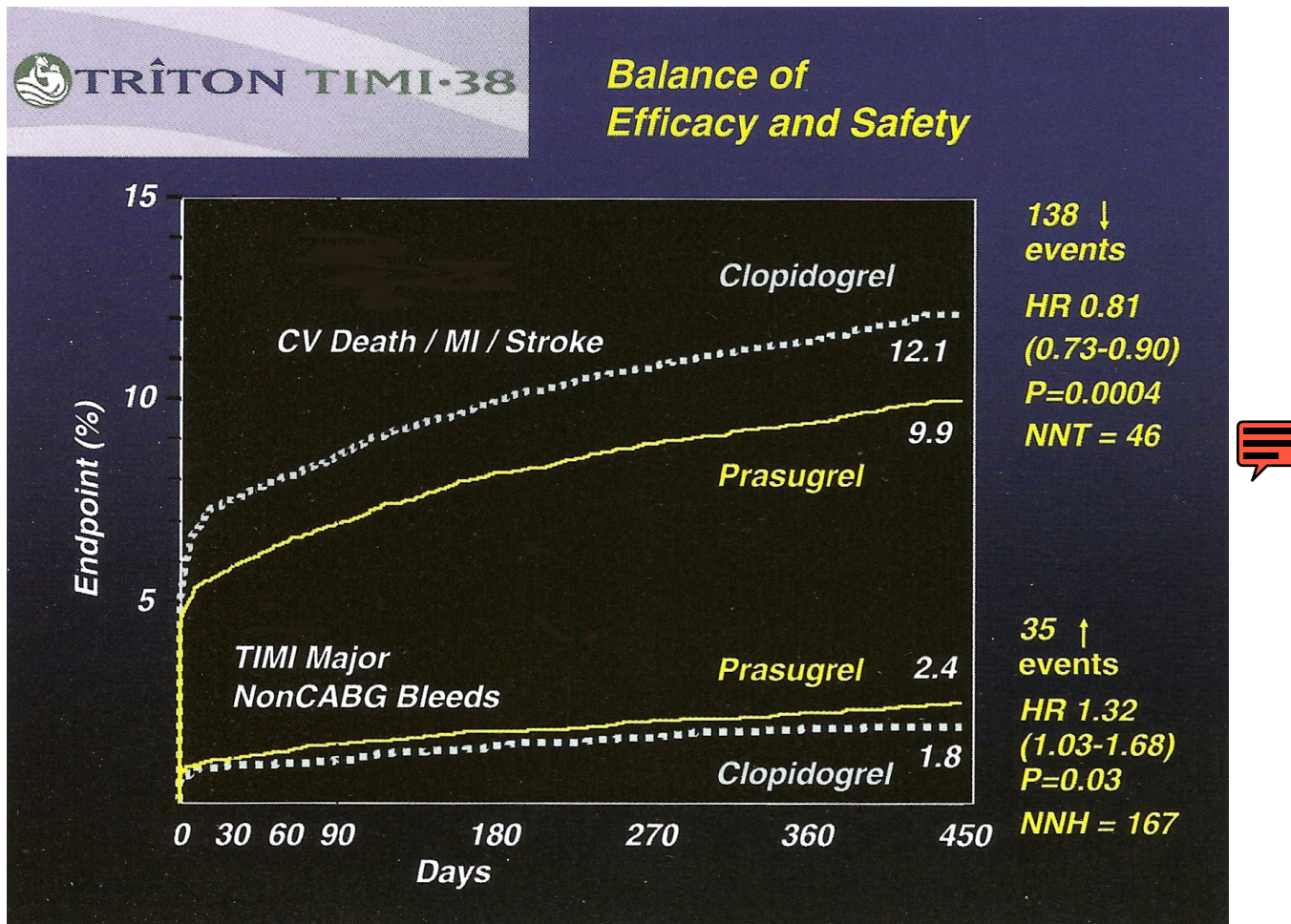
Prasugrel par rapport au clopidogrel :

- Action antiplaquettaire plus rapide
(30 minutes, absorption et métabolisme)
- Les métabolites actifs des deux antiplaquettaires ont la même puissance pour inhiber les plaquettes
- Avec le prasugrel, la concentration du métabolite actif est 10 à 100 plus élevée qu'avec le clopidogrel

4. Nouveaux antiplaquettaires

Prasugrel: Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel (TRITON-TIMI 38)

The TRITON trial included 13 608 moderate- to high-risk ACS patients scheduled for PCI and randomized to receive prasugrel (60-mg loading dose and then 10-mg daily maintenance dose) or clopidogrel (300-mg/75-mg) for six to 15 months.



4. Nouveaux antiplaquettaires

Ticagrelor (AZD6140) :

- Antagoniste réversible du récepteur $P2Y_{12}$
- Structure différente des thiénoypyridines
- Molécule active, pas de pro-médicament
- Administration par voie orale: action rapide (2 heures) et effet qui se dissipe rapidement à l'arrêt (demi-vie 6-13 heures)
- Inhibiteur plus puissant et avec un meilleur profil pharmacodynamique que le clopidogrel

Étude clinique de phase III en cours :

PLATO (study of PLATelet inhibition and patients Outcome)

AZD6140 comparé à clopidogrel

18 000 patients avec syndrome coronarien aigu

PLATO results

In PLATO, 18 624 patients admitted to the hospital with ACS in 43 countries around the world, with or without ST-segment elevation, were randomized to receive either ticagrelor (180-mg loading dose, 90 mg twice daily thereafter) or clopidogrel (300- to 600-mg loading dose, 75 mg thereafter) in a double-blind, double-dummy fashion for one year. Patients left the study at their six- or nine-month visit if the targeted number of 1780 primary end points had occurred by that time. Patients also received aspirin, at a dose of 75 mg to 100 mg day, unless they could not tolerate the drug.

At 12 months, the primary end point—a composite of death from vascular causes, MI, or stroke—had occurred in 9.8% of patients receiving ticagrelor as compared with 11.7% of those taking clopidogrel (hazard ratio 0.84; $p < 0.001$). Predefined secondary end points were also significantly reduced with ticagrelor as compared with clopidogrel, such as MI and death from vascular causes. But there was no significant difference in the risk of stroke between the two groups.

PLATO : Major efficacy end points at 12 months^a

End point	Ticagrelor (%)	Clopidogrel (%)	Hazard ratio for ticagrelor	p ^b
Primary end point: death from vascular causes, MI, or stroke	9.8	11.7	0.84	<0.001
Secondary end points				
• Death from any cause, MI, or stroke	10.2	12.3	0.84	<0.001
• Death from vascular causes, MI, stroke, severe recurrent ischemia, recurrent ischemia, TIA, or other arterial thrombotic event	14.6	16.7	0.88	<0.001

a. The percentages are Kaplan-Meier estimates of the rate of the end point at 12 months. Patients could have had more than one type of end point. Death from vascular causes included fatal bleeding. Only traumatic fatal bleeding was excluded from the category of death from vascular causes.

b. p values were calculated by means of Cox regression analysis.

Major efficacy end points at 12 months^a

End point	Ticagrelor (%)	Clopidogrel (%)	Hazard ratio for ticagrelor	p ^b
Secondary end points				
• MI	5.8	6.9	0.84	0.005
• Death from vascular causes	4.0	5.1	0.79	0.001
• Stroke	1.5	1.3	1.17	0.22
— <i>Ischemic</i>	1.1	1.1		0.74
— <i>Hemorrhagic</i>	0.2	0.1		0.10
— <i>Unknown</i>	0.1	0.02		0.04

a. The percentages are Kaplan-Meier estimates of the rate of the end point at 12 months. Patients could have had more than one type of end point. Death from vascular causes included fatal bleeding. Only traumatic fatal bleeding was excluded from the category of death from vascular causes.

b. p values were calculated by means of Cox regression analysis.

4. Nouveaux antiplaquettaires

Cangrelor (AR-C69931MX) :

- Antagoniste réversible du récepteur $P2Y_{12}$
- Structure différente des thiéno-pyridines
- Molécule active, pas de pro-médicament
- Administration par voie intraveineuse: début d'action en quelques minutes et courte durée d'action (30-60 minutes; demi-vie 3-4 minutes)
- Action antiplaquettaire supérieure à celle du clopidogrel

Étude clinique de phase III en cours :

CHAMPION-PCI trial

Cangrelor comparé à clopidogrel

9 000 patients avec syndrome coronarien aigu

The Medicines Company Discontinues Phase 3 CHAMPION Clinical Trial Program of Cangrelor

Interim Analyses Indicate CHAMPION Program Will Not Meet Efficacy Endpoints Company to Continue and Accelerate Phase 2/3 Studies of Cangrelor in Settings Where Oral Drugs Cannot Be Used or Short Half-Life Is Desirable

PARSIPPANY, NJ, May 13, 2009 (MARKETWIRE via COMTEX) -- The Medicines Company (NASDAQ: MDCO) today announced that it is discontinuing its Phase 3 CHAMPION clinical trial program of cangrelor in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). The program's independent Interim Analysis Review Committee (IARC), after conferring with the Drug Safety Monitoring Board, reported to the Company that the CHAMPION-PLATFORM trial would not meet the goal of demonstrating persuasive evidence of clinical effectiveness that could form the basis for regulatory approval. This placebo-controlled trial compared treatment with cangrelor (in combination with usual care) to usual care in patients who require PCI.

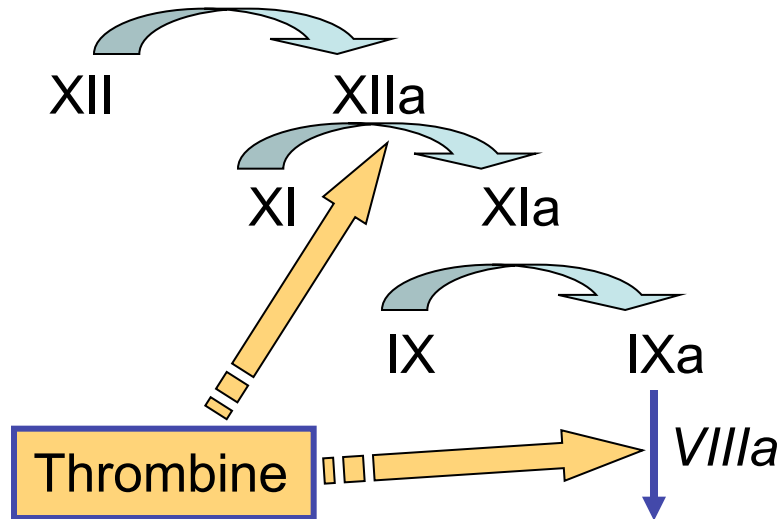
The IARC also reported to the Company that, based on updated information, the CHAMPION-PCI trial, a clinical trial comparing treatment with cangrelor to clopidogrel (600 mg loading dose) in patients who require PCI, showed no significant differences in measures of clinical effectiveness

CHAMPION-PCI was launched in March 2006 and had already enrolled 98% of a planned 9000 patients. CHAMPION-PLATFORM was launched in October 2006 and had enrolled 83% of its planned target of 6400 patients, the release noted.

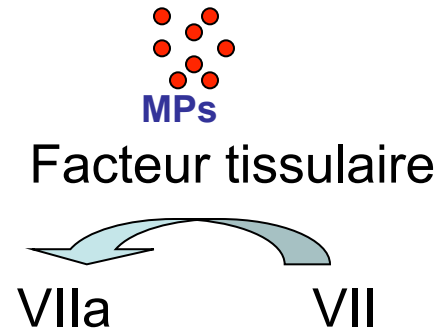
Les anticoagulants

Phase contact

(surface chargée négativement)



Lésion tissulaire



Prothrombine

Thrombine

Fibrinogène

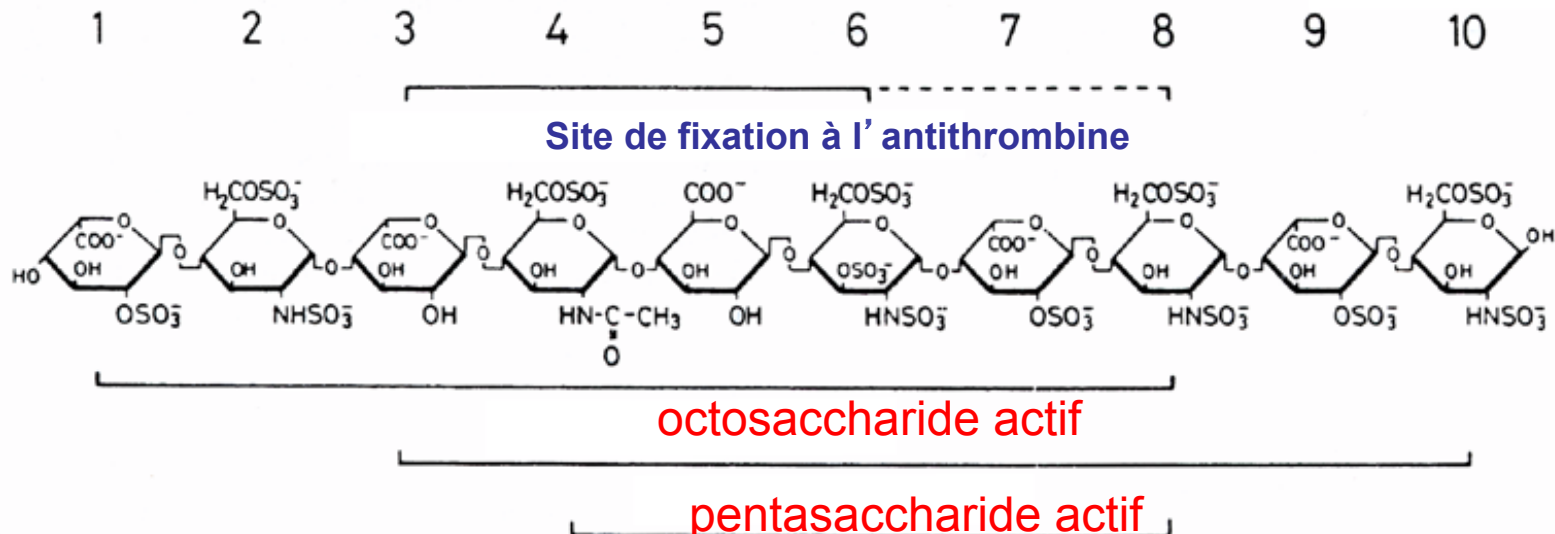
Fibrine
monomère

**Caillot stable
de fibrine**

Les anticoagulants

1.1. Héparine non fractionnée

Héparine sodique (Héparine Choay^R)



Nature des constituants (substitutions possibles):

- 1, 7 et 9: acide 2-sulfo-L-iduronique (ou en 9: acide L-iduronique)
- 2 et 8: 2,6-disulfoglucosamine
- 3: acide L-iduronique (ou acide 2-sulfo-L-iduronique)
- 4: 6-sulfo-N-acétylglucosamine (ou 2-6-disulfoglucosamine)
- 5: acide D-glucuronique
- 6: 2,3,6-trisulfoglucosamine (ou 2,3-disulfoglucosamine)
- 10: 2-N-acétyl-2,6-disulfoanhydromannitol (ou 2-N-6-sulfo-anhydromannito ou 2-N-2,6-disulfo-anhydromannitol).

Les anticoagulants

1.1. Héparine non fractionnée

Héparine sodique (Héparine Choay[®])

- Polysaccharides extraits de poumon de bœuf ou de la muqueuse intestinale de porc
- Chaînes de glycosaminoglycanes de 3 à 30 kDa
- Voie IV : action anticoagulante immédiate
- Liaison à l'antithrombine, un inhibiteur des sérines protéases, entraînant une forte augmentation de son activité inhibitrice (X 1000)
- Inhibe la thrombine, le facteur Xa, et les autres facteurs activés de la coagulation

Rapport activité anti-Xa/activité anti IIa = 1

- N'inhibe pas la thrombine liée à la fibrine, aux produits de dégradation de la fibrine, à la matrice sous-endothéliale

Les anticoagulants

1.1. Héparine non fractionnée

Héparine sodique (**Héparine Choay[®]**)

- Efficacité et stabilité variables
- Faible biodisponibilité
- Neutralisée par de nombreux facteurs (le facteur plaquettaire 4, protéines sanguines dont le fibrinogène, système réticulo-endothélial)
- Élimination principalement par captation cellulaire et faiblement par les reins
- Risque de thrombopénie induite par l'héparine

Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

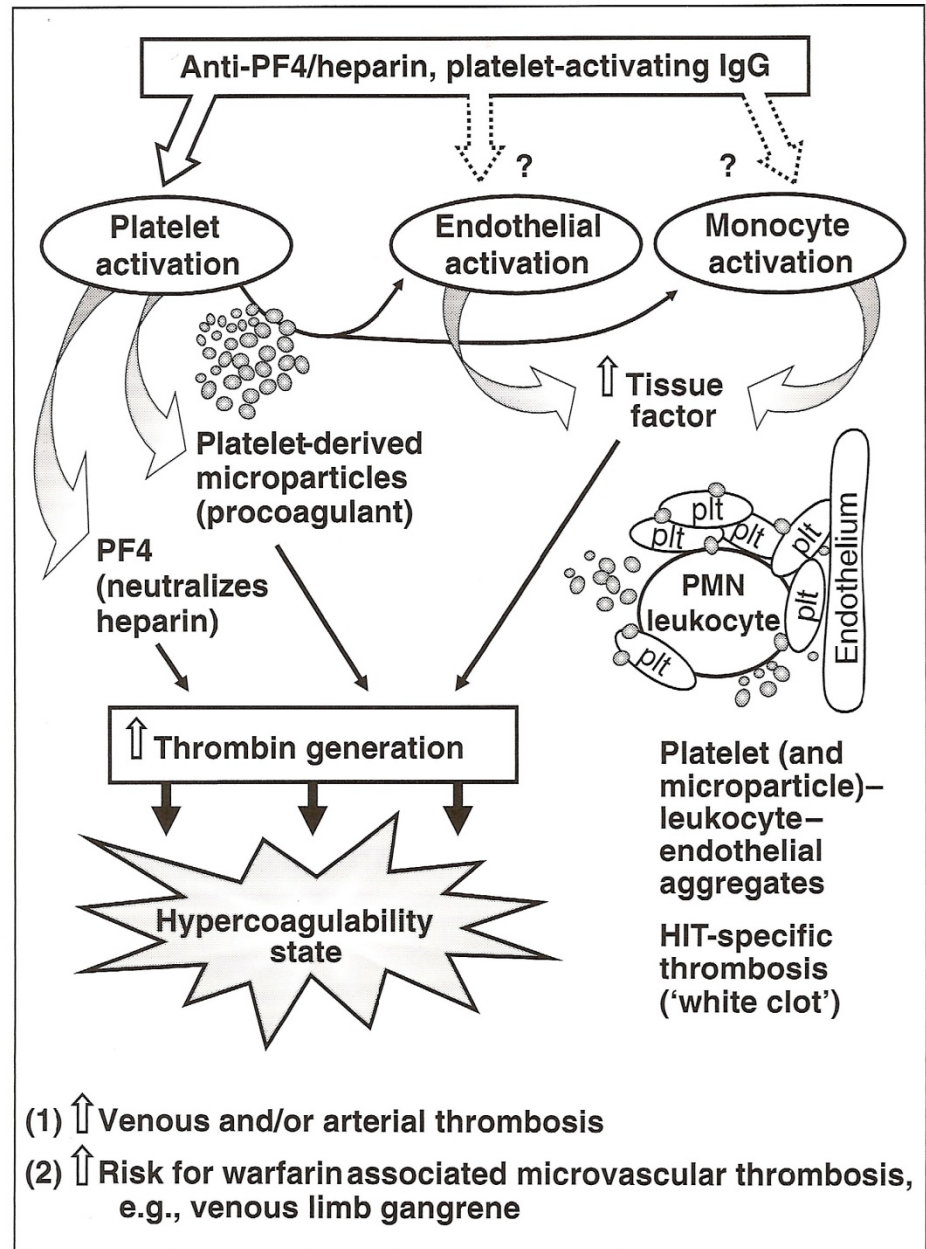
Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

Type I

20% patients
Avant le 5ème j
Thrombopénie modérée
Asymptomatique
Réversible

Type II

Plus rare
6-25ème j
Thrombopénie sévère
Réaction immunologique
IgG dirigé contre le complexe PF4/Héparine et activant les plaquettes



Les anticoagulants

1.2. Héparine de bas poids moléculaire

Enoxaparine sodique (LOVENOX®)

- Obtenue par dépolymérisation de l'héparine standard (HNF)
- Liaison à l'antithrombine entraînant une forte augmentation de son activité inhibitrice (X 1000)
- Inhibe davantage le facteur Xa que la thrombine (IIa)
Rapport activité anti-Xa/activité anti IIa = 3,6
- N'inhibe pas la thrombine liée à la fibrine, aux produits de dégradation de la fibrine, à la matrice sous-endothéliale

Les anticoagulants

1.2. Héparine de bas poids moléculaire

Enoxaparine sodique (LOVENOX®)

- Effet anticoagulant plus prédictible que HNF, moins de liaisons non-spécifiques à d'autres protéines et moins de neutralisation par le facteur plaquettaire 4
- Biodisponibilité presque totale (98%)
- Activité anticoagulante pendant 12 heures
- Métabolisme essentiellement hépatique
(désulfatation, dépolymérisation)
- Élimination par voie rénale et voie biliaire
- Risque moindre de thrombopénie
- Surveillance biologique limitée sauf en cas d'insuffisance rénale et chez le sujet âgé

Les anticoagulants

1.3. Pentasaccharide de synthèse

Fondaparinux
(**ARIXTRA^R**)

- Analogue de synthèse de la séquence pentasaccharide de l'héparine liant l'antithrombine
- Liaison très spécifique à l'antithrombine entraînant une forte augmentation de son activité inhibitrice (X 300)
- Inhibe sélectivement le facteur Xa
- Effet anticoagulant extrêmement prédictible, pas de liaison aux autres protéines plasmatiques, y compris le facteur plaquettaire 4
- Biodisponibilité proche de 100%
- Élimination par voie urinaire sous forme inchangée

Les anticoagulants

Phase contact

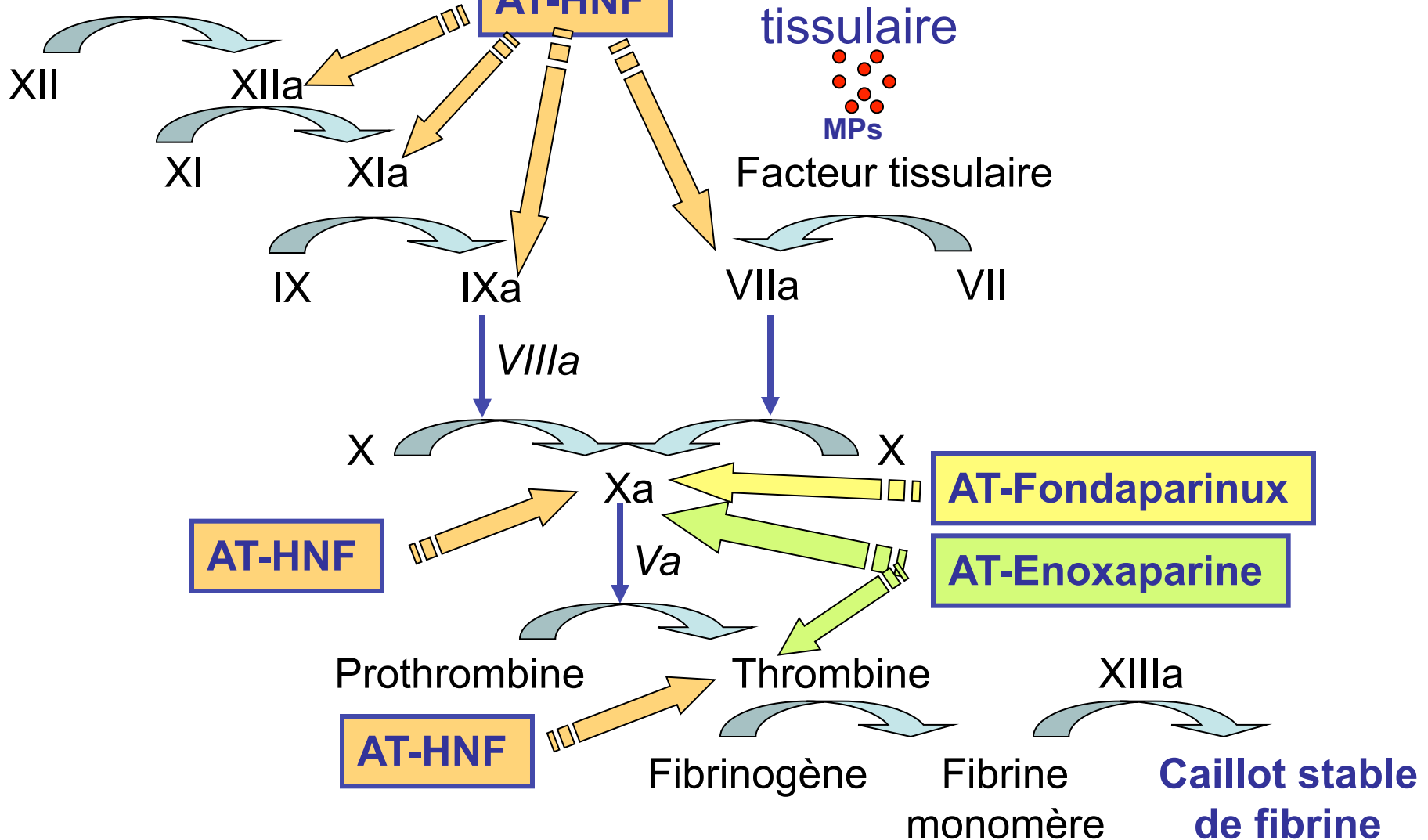
(surface chargée négativement)

AT-HNF

Lésion tissulaire

MPs

Facteur tissulaire



Les anticoagulants

2. Les inhibiteurs spécifiques de la thrombine

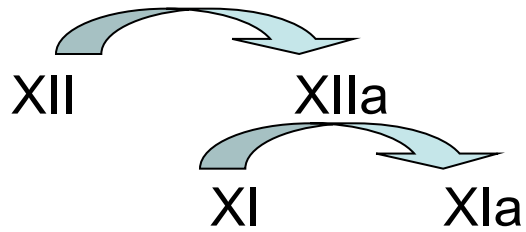
Bivalirudine (ANGIOX^R)

- Polypeptide de 20 acides aminés proche de l'hirudine produite par la sangsue *Hirudo medicinalis* obtenu par génie génétique
- Liaison réversible au site catalytique et à l'exosite 1 de la thrombine
- Inhibiteur spécifique et puissant de la thrombine
- Inhibe la thrombine libre ou liée à la fibrine
- Pas de liaison aux autres protéines plasmatiques ou cellules sanguines (demi-vie 25 minutes)
- Élimination par voie rénale après protéolyse

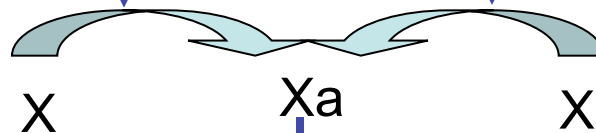
Les anticoagulants

Phase contact

(surface chargée négativement)



VIIIa



Prothrombine

Va



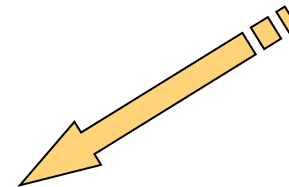
Thrombine

Fibrinogène



Fibrine
monomère

Bivalirudine



XIIIa



**Caillot stable
de fibrine**

Lésion tissulaire

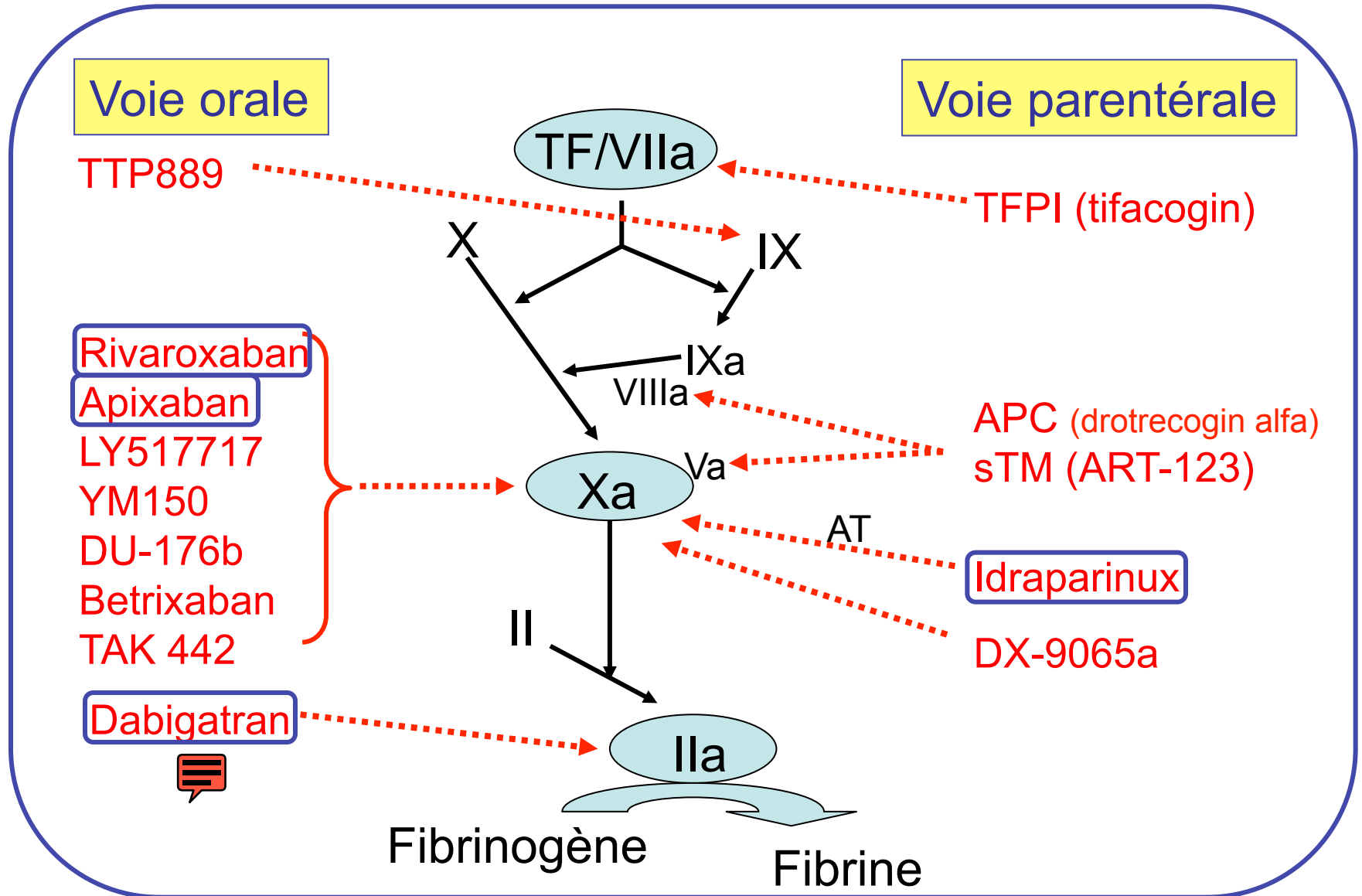


MPs

Facteur tissulaire

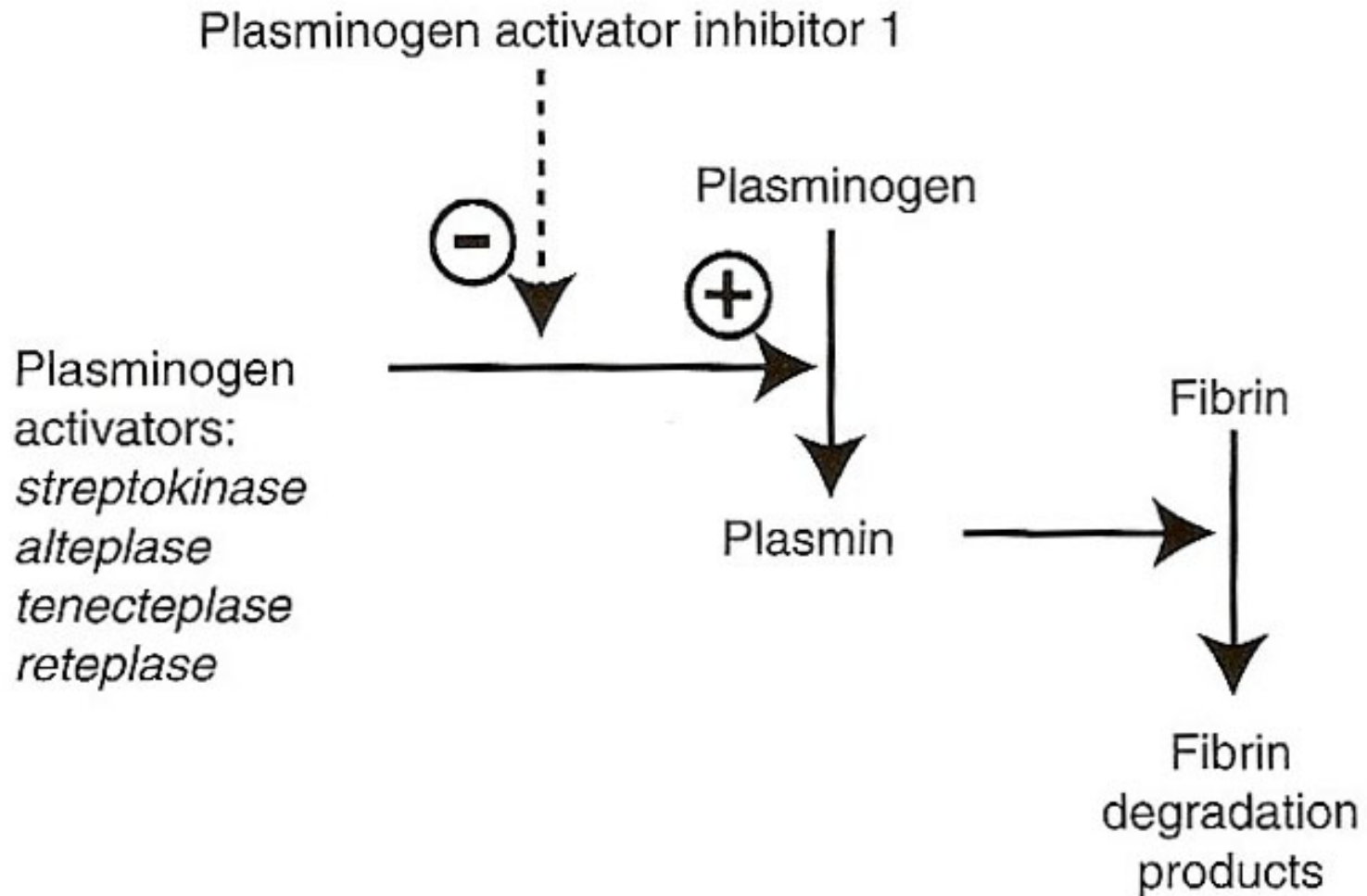


3. Les nouveaux anticoagulants



Les thrombolytiques

1. Les agents fibrinolytiques



Efficacité d'autant plus importante que le caillot est plus récent
(au mieux avant la 6^{ème} heure)

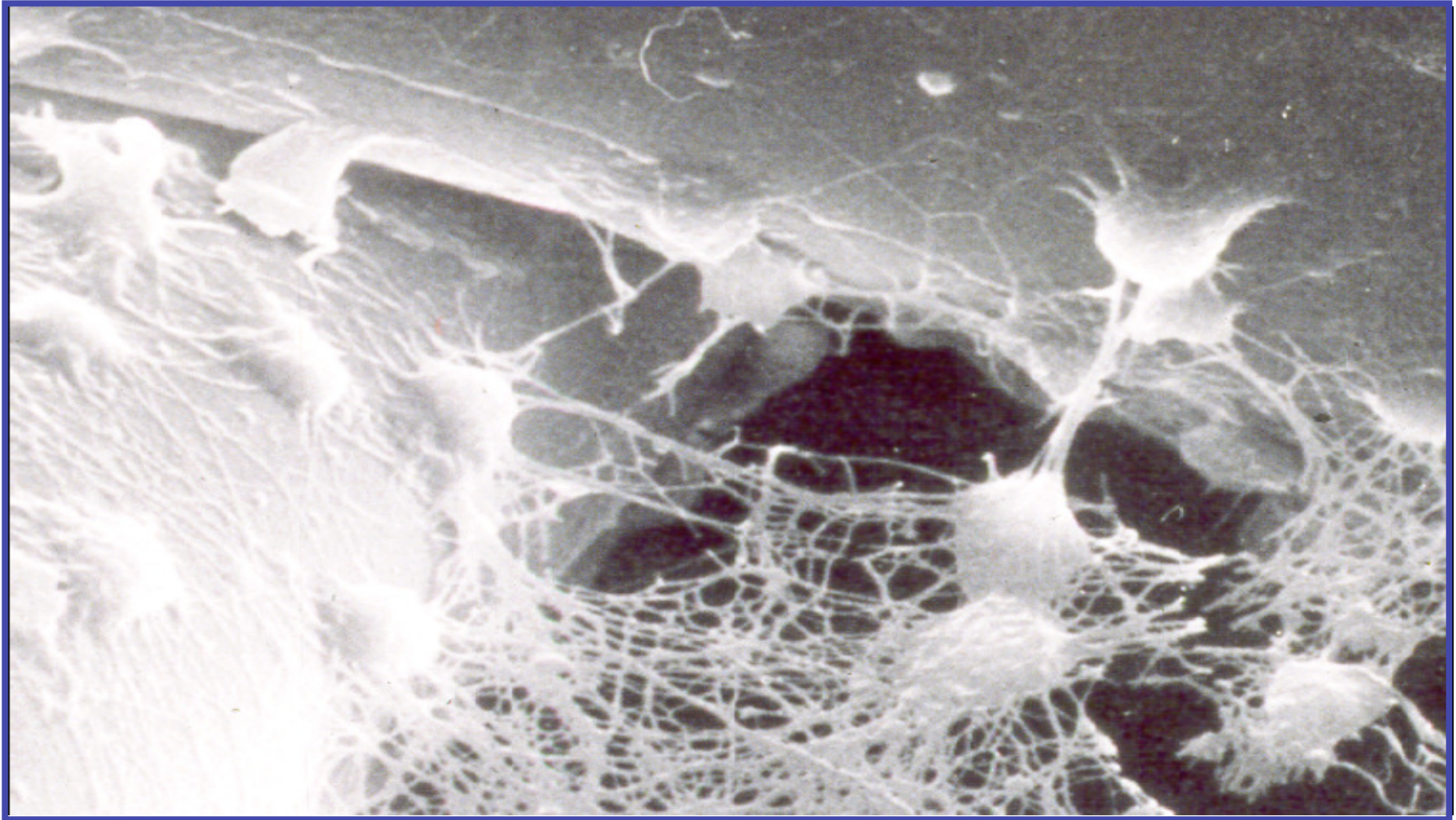
Les thrombolytiques

1. Les agents fibrinolytiques

	Streptokinase (STREPTASE^R)	Altéplase (ACTILYSE^R)	Rétéplase (RAPILYSIN^R)	Ténecteplase (METALYSE^R)
--	---	--	---	---

Spécificité pour la fibrine	-	++	+	+++
Demi-vie (min)	18-23	3-4	18	20
Administration	Infusion 60 min	Infusion 90 min	Bolus double	Bolus unique
Antigénicité	+++	-	-	-

Traitements antithrombotiques



Thrombus : Thrombolytique + antiplaquettaire + anticoagulant