

Effet de l'Abacavir (ABC) sur l'activation et l'agrégation plaquettaires in-vitro

Dr Yacouba L DIALLO

Service d'hématologie et d'hématologie médicale CHU du Point "G"

Introduction

- ABC: inhibiteur de la transcription reverse utilisé en première intention dans le traitement de l'infection par le VIH est associé à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (IDM).

Weber R et al 2006.

Deux études pour:

- Etude prospective des effets secondaires des ARV, groupe DAD (n=33 347) => risque d'IDM augmenté après 6 mois de traitement continu par ABC: RR=1,9 [IC 95%: 1,47-2,4]. *Sabin CA et al, 2008.*

- Etude observationnelle du groupe SMART (n=5 472) risque d'IDM augmenté ,
RR=1,7 [IC 95% :1,1-2,5].

El-Sadr WM et al ,2006.

Une étude contre:

- Méta-analyse du groupe GlaxoSmithKline (12 études randomisées , 14 174 patients, 9 502 sous ABC). Fréquence des IDM identique avec ou sans ABC.

Brothers CH et al, 2009.

Mécanismes physiopathologiques évoqués dans l'association entre IDM et Traitement par Abacavir

- Dysfonctionnement endothélial entraînant une diminution significative de la vasodilatation.

Hsue PY, 2009

- Augmentation de l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales en condition de flux.

De Pablo C, 2010

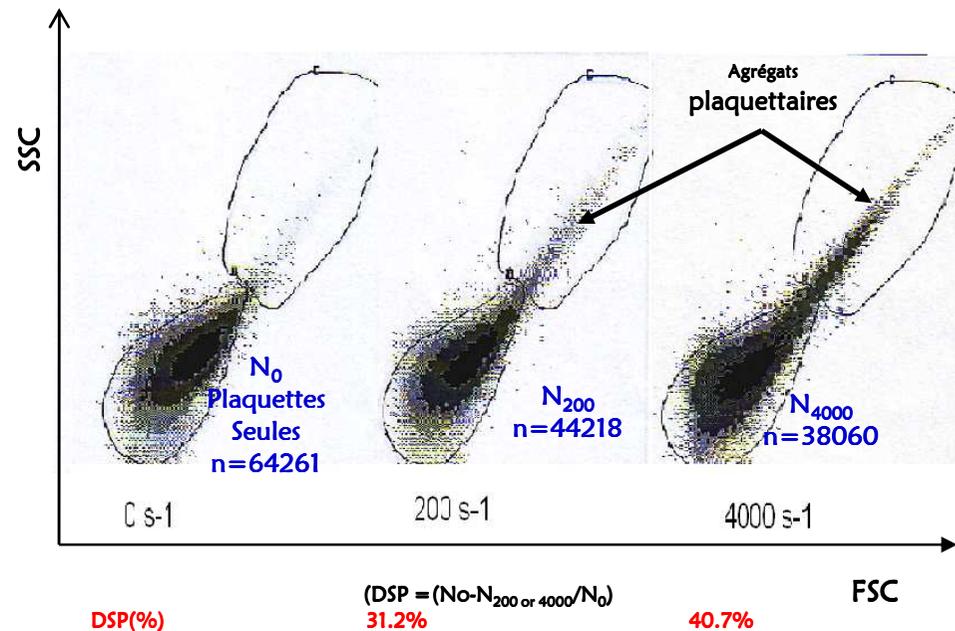
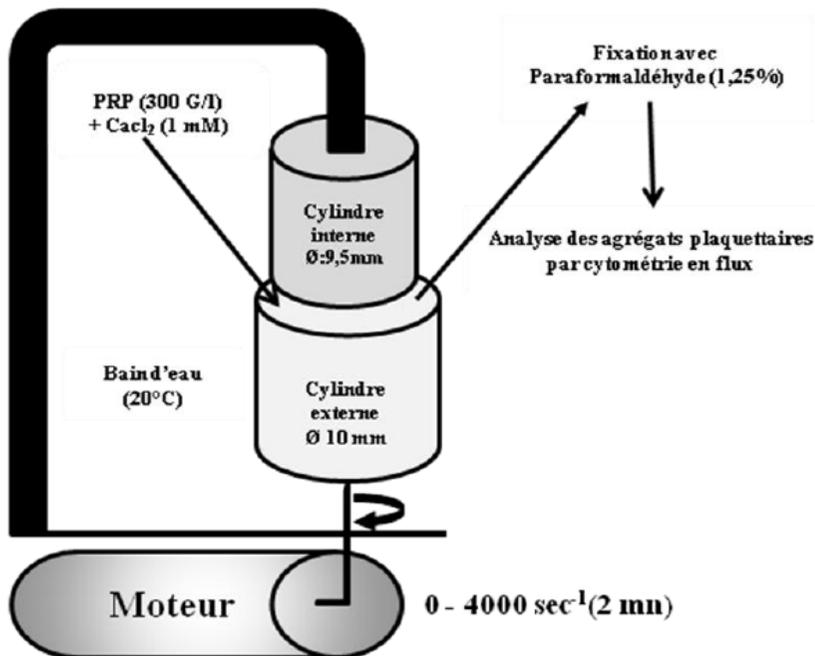
- Augmentation de l'agrégation plaquettaire induite par des doses très élevées d'agonistes (ADP, collagène, épinéphrine et TRAP) sur plaquettes de sujets infectés par le VIH.

Satchell C, 2009.

But: Déterminer si l'ABC ou son métabolite actif (CBV-TP), a un effet direct sur les plaquettes favorisant leur activation et leur agrégation en utilisant des plaquettes de sujets sains.

Méthodes

- ▶ Sujets sains : Incubation du sang total avec $10 \mu\text{g/ml}$ d'ABC ou 200 ng/ml de CBV-TP pendant 2 heures.
- ▶ Etude réalisée sur plasma riche en plaquettes (PRP):
 - L'agrégation plaquettaire induite par les taux de cisaillement (APIC) à 200 et à 4000 sec^{-1} , à l'aide d'un dispositif rotatif: le SIPAgreg.



Méthodes – (2)

- Mesure de l'agrégation plaquettaire par turbidimétrie induite par:
 - Acide arachidonique (AA) (1,33 mM),
 - Adenosine diphosphate (ADP) (3,2 et 5 μ M),
 - Collagène (0,5; 1 et 2 μ g/ml),
 - Ristocétine (1,5 mg/ml).

- Activation plaquettaire étudiée en cytométrie de flux par la mesure de l'expression de:
 - P-sélectine (CD62P-FITC),
 - α 2 β 3 activée (PAC1-FITC).

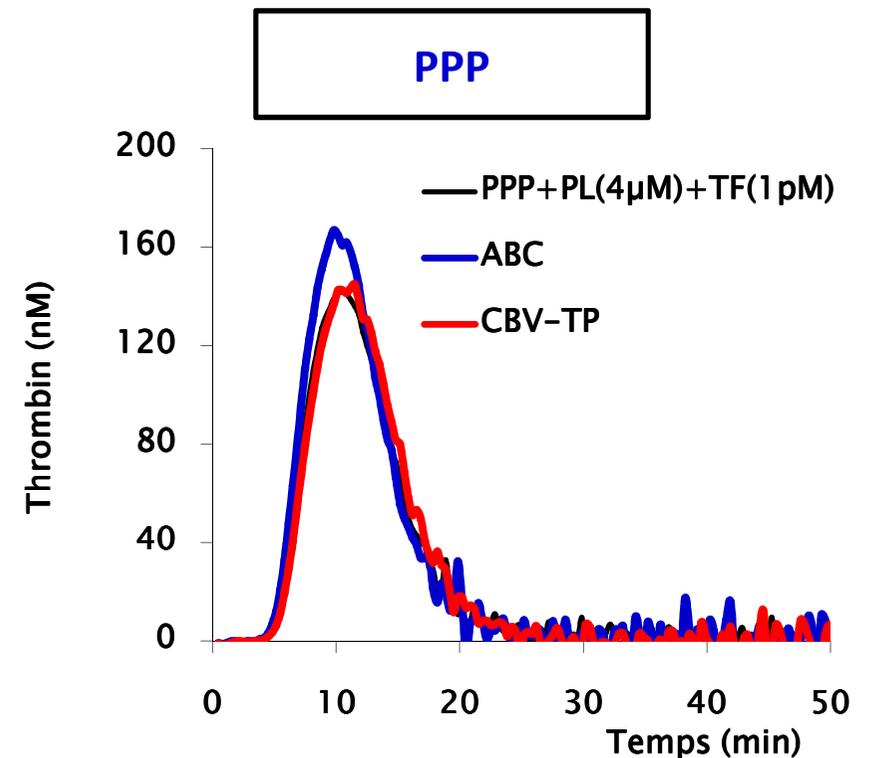
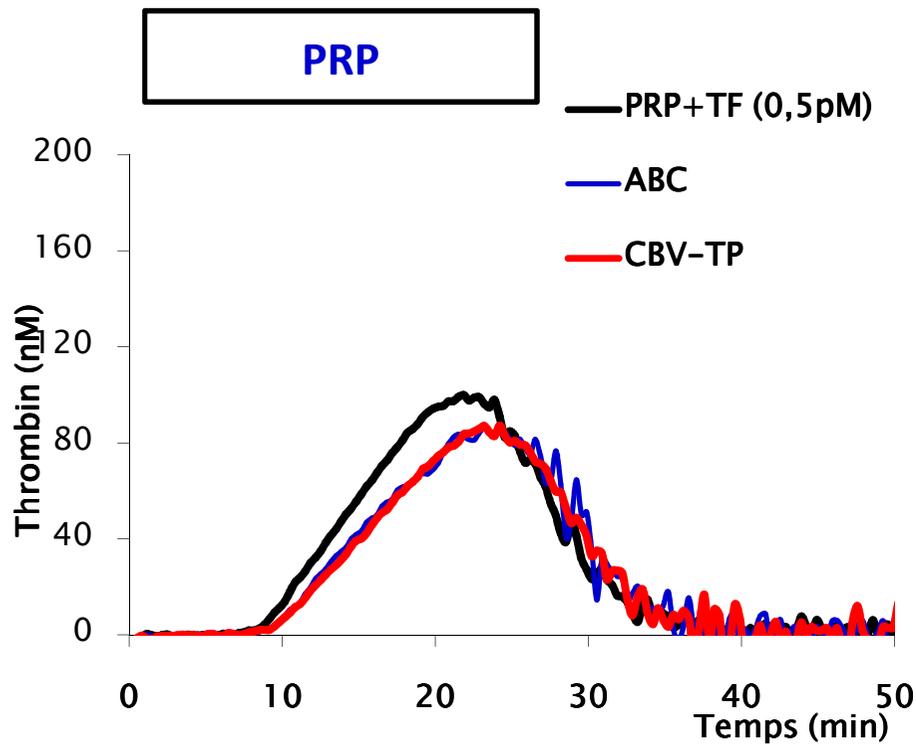
- Génération de thrombine mesurée par le Calibrated Automated Thrombogram (CAT)
 - Plasma pauvre en plaquettes (PPP) en présence de facteur tissulaire (1 pM) et de phospholipides (4 μ M)
 - PRP incubé en présence de facteur tissulaire (0,5 pM).

Résultats: Effet de l'ABC et du CBV-TP sur les fonctions plaquettaires

Techniques		ABC +	ABC -	CBV-TP +	CBV-TP -
APIC	200 sec ⁻¹	9±8%	10±11%	29±25%	36±13%
	4000 sec ⁻¹	59±33%	60±30%	11±15%	11±6%
Agrégation par collagène	0,5 µg/ml	34±10%	44±10%	78±4%	84±6%
	2 µg/ml	83±8%	77±6%		
Activation plaquettaire	P-Selectine	10±5%	9±6%	6±1%	5±1%
	α2bβIIIactivée			6±3%	4±1%
Phosphorylation de la VASP		75±15%	86±5%	83±14%	76±13%

L'ABC et le CBV-TP n'ont pas d'effet sur l'agrégation et l'activation plaquettaire.

Résultats: Effet de L'ABC et du CBV-TP sur la génération de thrombine mesurée par thrombogramme (CAT)



L'ABC et le CBV-TP n'ont pas d'effet sur le potentiel procoagulant
du plasma et des plaquettes

Conclusion

- Pas de rôle de l'ABC sur l'interaction VWF-GPIb
- Pas d'effet direct de l'ABC sur l'activation et l'agrégation plaquettaire:
 - L'agrégation induite par l'acide arachidonique (1,33 mM), l'ADP (5 mM) et le collagène (0,5 et 2 g/ml) est identique en présence ou en absence d'ABC ou de CBV-TP.
- Le potentiel procoagulant n'est pas augmenté par l'ABC et le CBV-TP.

Perspectives:

- Etude comparable de l'effet de l'ABC sur les plaquettes de patients HIV à charge virale négative (en cours).
 - Résultats préliminaires sur 6 patients: pas d'activation plaquettaire induite par l'ABC.

⇒ Rôle évoqué de l'ABC sur le risque de syndrome coronarien chez les patients VIH via l'activation plaquettaire remis en cause.

Remerciements

- *Pr Nadine AJZENBERG: Laboratoire d'hématologie CHU Bichat Claude Bernard-U-698 INSERM*
- *Dr Martine JANDROT-PERRUS. U-698 INSERM*
- *Professeur Dapa A DIALLO service d'hématologie et d'oncologie médicale,*
- *Gouvernement de la république du Mali*