

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Ticlopidine
(chlorhydrate de ticlopidine)**

Comprimés de 250 mg

Inhibiteur plaquettaire

SANIS HEALTH INC.
333, rue Champlain, Suite 102
Dieppe, New Brunswick
E1A 1P2

Date de révision : Le 21 février 2012

Numéro de contrôle : 153291

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

TICLOPIDINE
(chlorhydrate de ticlopidine)

Comprimés de 250 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur plaquettaire

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Ticlopidine (chlorhydrate de ticlopidine) est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Il provoque une inhibition de l'agrégation plaquettaire proportionnelle au temps et à la dose et une libération de facteurs plaquettaires, ainsi qu'une prolongation du temps de saignement. Le médicament ne présente aucune activité significative *in vitro*.

Le mode d'action précis n'est pas entièrement caractérisé, mais n'implique aucune inhibition des parcours prostacycline/thromboxane ou des AMP cycliques des plaquettes.

Le chlorhydrate de ticlopidine interfère avec la fonction de la membrane plaquettaire en inhibant l'effet de liaison du fibrinogène à la plaquette provoqué par l'ADP et les interactions plaquette-à-plaquette qui s'ensuivent. L'effet du chlorhydrate de ticlopidine sur la fonction plaquettaire est irréversible.

Le temps de saignement normal est généralement prolongé de deux à cinq fois les valeurs initiales avec la dose thérapeutique de chlorhydrate de ticlopidine.

Lorsqu'on cesse l'administration de chlorhydrate de ticlopidine, le temps de saignement et les autres tests de la fonction plaquettaire reviennent à la normale dans la semaine qui suit pour la majorité des patients.

La corrélation entre les concentrations plasmatiques et l'activité du chlorhydrate de ticlopidine est toujours à l'étude. Plusieurs des données suivantes proviennent de patients plus âgés correspondant à l'âge des patients participant aux essais cliniques (âge moyen : 63 ans).

Après l'administration par voie orale de la dose thérapeutique de chlorhydrate de ticlopidine, l'absorption est très rapide avec des concentrations plasmatiques qui atteignent leur pic environ 2 heures après la prise. L'absorption est complète à au moins 80 %. L'administration du chlorhydrate de ticlopidine après les repas résulte en concentration accrue (20 %) de chlorhydrate de ticlopidine dans le plasma.

Les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de ticlopidine atteignent l'état d'équilibre après approximativement 14 jours de traitement à raison de 250 mg bid. La demi-vie d'élimination terminale est de 4-5 jours. Cependant, il n'y a aucune corrélation entre l'agrégation plaquettaire et les concentrations plasmatiques du médicament.

Le chlorhydrate de ticlopidine se fixe de façon réversible (98%) aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine sérique et aux lipoprotéines, auxquelles il se fixe de façon non saturable.

Le chlorhydrate de ticlopidine est largement métabolisé par le foie, il n'y a aucune trace de chlorhydrate de ticlopidine inchangé dans l'urine. Le chlorhydrate de ticlopidine non métabolisé est un composant mineur dans le plasma après une dose unique, mais à l'état d'équilibre, le chlorhydrate de ticlopidine devient le principal composant.

Chez les insuffisants hépatiques, on observe des concentrations plasmatiques de chlorhydrate de ticlopidine inchangé plus élevées que la normale après une dose unique ou des doses répétées.

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire est détectée dans les 2 jours suivant l'administration de 250 mg BID. L'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire est atteinte 8 à 11 jours après le début du traitement à raison de 250 mg BID.

ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Une étude croisée, deux bras, randomisée, à dose unique à été menée en insu pour comparer la biodisponibilité des comprimés Ticlopidine (chlorhydrate de ticlopidine) de 250 mg versus le produit de référence canadien, les comprimés Ticlid® de 250 mg, auprès de volontaires masculins normaux, en bonne santé et alimentés. Les données pharmacocinétiques calculées pour Ticlopidine et Ticlid® sont présentées ci-après :

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE
POUR LE CHLORHYDRATE DE TICLOPIDINE
(1 x 250 mg)
À partir de données mesurées**

Paramètre	Moyenne géométrique (% CV) Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
	TICLOPIDINE	TICLID®*		
ASC _T (ng.hr/mL)	1259,87 (72,5) 1494,0 (55,1)	1252,10 (65,3) 1439,5 (46,5)	100,7	93,3 % – 108,8 %
ASC _I (ng.hr/mL)	1401,83 (57,4) 1595,5 (51,2)	1378,27 (54,0) 1536,3 (43,2)	100,0	92,4 % – 108,1 %
ASC ₀₋₇₂ (ng.hr/mL)	1267,03 (69,3) 1485,7 (53,3)	1259,78 (62,7) 1434,8 (44,7)	100,7	93,7 % – 108,2 %
C _{max} (ng/mL)	424,10 (71,5) 495,17 (48,9)	470,08 (64,6) 539,10 (45,7)	90,2	80,0 % - 101,7 %
T _{max} (h)**	1,641 (41,5)	1,882 (30,4)	S.o.	S.o.
T _½ (h)**	20,421 (34,3)	20,918 (37,3)	S.o.	S.o.

* Ticlid®, Hoffmann-La Roche Ltd., Mississauga, Ontario, Canada

** Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV)

S.o. = Sans objet

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés Ticlopidine (chlorhydrate de ticlopidine) sont indiqués pour réduire le risque d'AVC (accident vasculaire cérébral) récurrents chez les patients qui ont déjà subi un des événements suivants : thromboembolie complète, AVC mineur, déficit neurologique ischémique réversible (RIND), ou accident ischémique transitoire (AIT), y compris cécité monoculaire transitoire (TMB).

Étant donné que la ticlopidine peut provoquer un purpura thrombopénique thrombotique (PTT) pouvant menacer le pronostic vital et d'autres dyscrasies sanguines, y compris une neutropénie/agranulocytose, et une anémie aplasique (MISES EN GARDE, Complications hématologiques), on doit réserver la ticlopidine pour les patients qui sont soit intolérants ou allergiques au traitement par l'acide acétylsalicylique (AAS), chez lesquels le traitement par l'acide acétylsalicylique (AAS) a échoué et pour qui d'autres traitements antiplaquettaires ne conviennent pas.

Les considérations dans la sélection du traitement de prévention d'accident vasculaire cérébral devraient inclure l'état médical et les antécédents des patients, ainsi que leur capacité à respecter les directives de suivi hématologique exigé pendant l'utilisation de la ticlopidine.

CONTRE-INDICATIONS

Ticlopidine (chlorhydrate de ticlopidine) est contre-indiqué dans les conditions suivantes :

1. Hypersensibilité connue au médicament ou à ses excipients.
2. Présence de troubles hématopoïétiques (tels que la neutropénie et/ou la thrombocytopénie).
3. Présence de troubles hémostatiques.

4. Conditions associées au saignement actif, telles que les ulcères gastroduodénaux hémorragiques ou l'hémorragie intracrânienne.
5. Grave dysfonction rénale.

MISES EN GARDE

La ticlopidine peut provoquer un purpura thrombopénique thrombotique (PTT) pouvant menacer le pronostic vital et d'autres dyscrasies sanguines, y compris une neutropénie/agranulocytose, et une anémie aplasique (MISES EN GARDE, Complications hématologique et RÉACTIONS INDÉSIRABLES). On doit réserver la ticlopidine uniquement pour les patients qui présentent un risque élevé d'accident vasculaire cérébral (AVC) (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Tous les patients devraient être soumis à une leucocytémie avec formule différentielle et une numération plaquettaire à toutes les semaines, en commençant au tout début, avant d'amorcer le traitement, et, par la suite, jusqu'à la fin du troisième mois de traitement par la ticlopidine (MISES EN GARDE, Complications hématologiques). Advenant l'observation de tout signe de PTT ou de neutropénie, on doit immédiatement cesser le traitement par la ticlopidine. Pendant les 3 premiers mois du traitement, les ordonnances de ticlopidine devraient être limitées à la quantité de comprimés nécessaires pour 14 jours de traitement à la fois (voir FORMES POSOLOGIQUES DISPONIBLES).

Complications hématologiques

Toutes les formes de réactions adverses hématologiques sont potentiellement mortelles. On a fait état de rares cas de pancytopenie, d'anémie aplasique ou de thrombocytopénie. Le purpura thrombopénique thrombotique (PTT) est caractérisé par une thrombocytopénie, une anémie microangiopathique (schizocytes [érythrocytes fragmentés] observés sur le frottis sanguin périphérique), des observations neurologiques, une dysfonction rénale et de la fièvre. Les signes et symptômes peuvent survenir dans n'importe quel ordre; les symptômes cliniques peuvent, particulièrement, précéder les observations en laboratoire de plusieurs heures, voire jours.

Le PTT n'a pas été observé pendant les essais cliniques, mais un certain nombre de cas (dont certains se sont soldés par un décès) ont été signalés spontanément à ce jour par le biais de pharmacovigilance à l'échelle mondiale. L'incidence du PTT associé à l'utilisation de la ticlopidine pour la prévention des AVC et pour la prévention de thromboses à la suite du placement d'une endoprothèse coronarienne est estimée à un cas sur 1 600 à 5 000 patients traités (0,06 % à 0,02%), tandis que dans la population en général, le PTT est estimé survenir à une fréquence de 3,7 cas par année par million de personnes (0,00037 %). Le temps médian avant l'apparition du PTT était de 3 à 4 semaines à partir du début du traitement, mais quelques cas sont survenus aussi tôt que la journée même du traitement et aussi tard que 12 semaines après l'administration du médicament. Le traitement consiste en cessation du traitement par la ticlopidine et en plasmaphérèse. Puisque les transfusions plaquettaires peuvent accélérer une thrombose chez les patients souffrant de PTT sous ticlopidine, celles-ci devraient être évitées.

Environ 2,4 % des patients traités par la ticlopidine dans le cadre d'essais cliniques ont développé une neutropénie (définie comme valeur absolue des neutrophiles (VAN) en-deçà de $1,2 \times 10^9$ cellules/L). L'incidence de neutropénie grave (VAN $<0,45 \times 10^9$ cellules/L) était de 0,8 %. Une neutropénie grave survient au cours des premières 3 à 12 semaines de traitement, et peut se développer rapidement en l'espace de quelques jours. La moelle osseuse présente une baisse des précurseurs myéloïdes. Cette condition peut mettre la vie en danger. En général, elle est réversible et se résorbe entre 1 et 3 semaines après l'arrêt du traitement, mais ça peut prendre plus de temps à l'occasion.

Dans le cadre des essais cliniques, on a observé une thrombocytopénie (définie comme numération plaquettaire de $<0,8 \times 10^{11}$ cellules/L) chez 0,4 % des patients traités par la ticlopidine. L'incidence de thrombocytopénie chez les patients sous AAS ou placebo était de 0,3 % ou 0,4 %, respectivement. La thrombocytopénie peut survenir seule ou accompagnée d'une neutropénie. La thrombocytopénie survient au cours des premières 3 à 12 semaines de traitement, et se résorbe généralement après l'arrêt du traitement. Tous les patients devraient être soumis à une leucocytémie avec formule différentielle et une numération plaquettaire à toutes les semaines, en commençant au tout début, avant d'amorcer le traitement et jusqu'à la fin du troisième mois de traitement par Ticlopidine (chlorhydrate de ticlopidine). Lorsque la numération des neutrophiles présente une tendance à la baisse ou que le nombre des neutrophiles a chuté en-deçà de 30 % des valeurs de référence, les valeurs doivent être confirmées. Si la présence de neutropénie (VAN $<1,2 \times 10^9$ cellules/L) ou de thrombocytopénie ($<0,8 \times 10^{11}$ cellules/L), est confirmée, on devrait cesser le traitement et la formule sanguine complète avec différentiel leucocytaire ainsi que la numération plaquettaire devraient être surveillées jusqu'à ce qu'elles soient revenues à la normale. En raison de

la longue demi-vie du chlorhydrate de ticlopidine, on recommande que tout patient, qui cesse de prendre Ticlopidine pour quelque raison que ce soit au cours des 90 premiers jours de traitement, soit soumis à une formule sanguine complète avec différentiel deux semaines après l'interruption du traitement. (Voir PRÉCAUTIONS).

Complications hémorragiques

Le temps de saignement peut être prolongé chez les sujets traités par le chlorhydrate de ticlopidine. Le purpura et quelques cas d'événements hémorragiques plus graves tels que l'hématémèse, le méléna, l'hémothorax et l'hémorragie intracrânienne ont été signalés. On doit aviser les patients de surveiller pour déceler tout signe de trouble hémorragique et de faire part de toute anomalie à leur médecin sans tarder. Le traitement par Ticlopidine doit être interrompu par le patient si aucun médecin n'est immédiatement disponible pour une consultation.

Anticoagulants

On doit éviter les anticoagulants car la tolérance et l'innocuité d'une administration simultanée avec le chlorhydrate de ticlopidine n'ont pas encore été établies.

Anomalies hépatiques

La plupart des patients recevant du chlorhydrate de ticlopidine ont présenté une augmentation quelconque de leurs valeurs de phosphatase alcaline par rapport aux valeurs initiales et chez un tiers d'entre eux, la valeur augmentée dépassait la marge supérieure des valeurs de référence. Chez 6 %, la valeur était plus élevée que deux fois la marge supérieure des valeurs de référence. Ces augmentations de phosphatase alcaline étaient non progressives et asymptomatiques. Lors d'essais

cliniques, on a observé deux cas (0,1 %) d'ictère cholestatique accompagné de taux élevés de transaminases, phosphatase alcaline et un taux de bilirubine au-delà de 43 µmol/L. Les deux patients se sont promptement rétablis lorsque le médicament a été interrompu.

Grossesse

L'innocuité de Ticlopidine pendant la grossesse n'a pas été établie. Il ne doit pas être administré aux patientes enceintes.

Enfants

L'innocuité chez les enfants n'a fait l'objet d'aucune étude. Ne pas administrer aux patients pédiatriques.

PRÉCAUTIONS

Sélection des patients

Ticlopidine (chlorhydrate de ticlopidine) doit être utilisé uniquement pour les indications établies (voir INDICATIONS) et ne doit pas être administré aux patients souffrant de troubles hématopoïétiques ou de troubles hémostatiques, aux patients souffrant d'affections associées à l'hémorragie active (voir CONTRE-INDICATIONS) et aux patients en attente d'une chirurgie élective. Dans les essais cliniques, les patients âgés toléraient bien le médicament, mais l'innocuité chez les enfants et les femmes enceintes n'a pas été établie.

Surveillance clinique

Tous les patients doivent se soumettre à une surveillance étroite afin de déceler tout signe ou symptôme clinique de réactions indésirables au médicament (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Les signes et symptômes possiblement reliés à la neutropénie (fièvre, frissons, mal de gorge, ulcères dans la cavité orale), thrombocytopénie et hémostasie anormale (saignement prolongé ou inhabituel, ecchymoses, purpura, selles foncées), jaunisse/ictère (y compris urine foncée, selles décolorées) et réactions allergiques devraient être expliqués aux patients, qui devraient être avisés de cesser de prendre le médicament et de consulter leur médecin sans tarder si un de ces événements se manifeste.

Surveillance et tests de laboratoire

Tous les patients devraient être soumis à une leucocytémie avec formule différentielle et une numération plaquettaire à toutes les semaines en commençant au tout début, avant d'amorcer le traitement, jusqu'à la fin du troisième mois de traitement par Ticlopidine. Lorsque la valeur des neutrophiles affiche une tendance à la baisse ou que le nombre de neutrophiles chute en-deçà de 30 % des valeurs initiales, les valeurs devraient être confirmées. Si la présence d'une neutropénie ($VAN < 1,2 \times 10^9$ cellules/L) ou une thrombocytopénie ($< 0,8 \times 10^{11}$ cellules/L), sont confirmées, on doit interrompre le médicament. En raison de la longue demi-vie du chlorhydrate de ticlopidine, on recommande que tout patient, qui cesse de prendre Ticlopidine pour quelque raison que ce soit au cours des 90 premiers jours de traitement, soit soumis à une formule sanguine complète avec différentiel deux semaines après l'interruption du traitement. (Voir MISES EN GARDE). Par la suite, on ne doit répéter les leucocytémies que s'il y a signe ou symptôme suggérant une neutropénie.

Des tests de la fonction hépatique devraient être effectués pendant le traitement par Ticlopidine si on observe des signes ou symptômes suggérant une dysfonction hépatique.

Chirurgie élective

Ticlopidine devrait être interrompu de 10 à 14 jours avant la chirurgie élective ou l'extraction d'une dent et le temps de saignement et la numération plaquettaire effectués avant d'entamer la procédure, si indiqué sur le plan clinique.

Chirurgie urgente

Un saignement prolongé pendant la chirurgie peut s'avérer un problème chez les patients traités par la ticlopidine. Les transfusions de plaquettes fraîches devraient améliorer l'hémostase chez de tels patients, mais aucune donnée provenant d'essais cliniques ne confirme cette hypothèse. Certaines données provenant d'essais pharmacologiques cliniques indiquent qu'un traitement par des glucocorticostéroïdes peut normaliser le temps de saignement chez les sujets traités par la ticlopidine, mais il n'y a aucune expérience de patients traités par la ticlopidine devant subir une chirurgie urgente pouvant démontrer qu'un tel traitement améliore l'hémostase.

Précautions particulières

Foie : Le chlorhydrate de ticlopidine est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'une grave dysfonction hépatique ou d'ictère cholestatique. Une légère hausse de la phosphatase alcaline peut se manifester pour la durée du traitement; elle est sans conséquences chez la majorité des patients (voir MISES EN GARDE et CONTRE-INDICATIONS).

Reins : Le chlorhydrate de ticlopidine a été très bien toléré chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée. Dans les cas de maladie rénale grave, prudence et surveillance étroite sont recommandées.

Système gastro-intestinal : Les affections associées au saignement actif, telles que les ulcères hémorragiques, constituent une contre-indication pour le chlorhydrate de ticlopidine. Un jugement clinique et la surveillance des selles pour déceler toute hémorragie occulte sont nécessaires pour tout patient ayant des antécédents de lésions ulcératives.

Trauma : Le chlorhydrate de ticlopidine devrait être temporairement interrompu jusqu'à ce que le danger de saignement anormal soit écarté. Un seul cas fatal d'hémorragie intracrânienne suite à un trauma à la tête a été signalé. On se sait pas jusqu'à quel point le chlorhydrate de ticlopidine a pu contribuer à la gravité de l'hémorragie.

Interactions médicamenteuses

Puisque la ticlopidine est métabolisée par le foie, la posologie de Ticlopidine ou d'autres médicaments également métabolisés par le foie pourraient nécessiter un ajustement lors de l'initiation du traitement ou lors de son retrait.

Le tableau suivant décrit les agents qui ont été administrés avec le chlorhydrate de ticlopidine et les interactions observées, le cas échéant :

AGENTS	INTERACTION OBSERVÉE
AINS, y compris l'AAS	La ticlopidine potentialise l'effet de l'AAS ou des AINS sur l'agrégation plaquettaire. L'innocuité d'utilisation de la ticlopidine avec l'ASA ou les AINS n'a pas été établie.
Antipyrine et les produits métabolisés par les enzymes microsomaux hépatiques	Augmentation de 30% du $t_{1/2}$ de l'antipyrine. Doses des produits métabolisés par les enzymes microsomaux hépatiques à être ajustées lorsqu'on amorce ou qu'on interrompt un traitement concomitant avec du chlorhydrate de ticlopidine.
Théophylline	Le $t_{1/2}$ de la théophylline a été prolongé de 8,6 à 12,2 heures et a été accompagné d'une réduction comparable quant à sa clairance plasmatique totale.
Digoxine	Réduction d'environ 15 % des concentrations plasmatiques de digoxine, (peu ou pas de changement prévu sur le plan de l'efficacité de la digoxine).
Cimétidine	L'administration chronique de cimétidine a provoqué une réduction de 50 % dans la clairance d'une dose unique de chlorhydrate de ticlopidine.
Antiacides	20% de réduction des concentrations plasmatiques de ticlopidine lorsqu'administré après des antiacides.
Phénobarbital	Aucune interaction signalée.

Autres traitements concomitants

Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été menée, lors d'études cliniques, le chlorhydrate de ticlopidine a été administré en concomitance avec des bêtabloquants, des bloqueurs du canal calcique et des diurétiques sans qu'aucune interaction indésirable significative sur le plan clinique ne soit mise en évidence.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

La plupart des effets indésirables sont passagers et d'intensité légère, et ils surviennent tôt dans la série de traitements.

Lors d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 1 à 5 ans, 20,9 % des patients ont dû interrompre le traitement par le chlorhydrate de ticlopidine en raison d'un ou plusieurs effets indésirables. Dans ces mêmes études, l'AAS et le placebo ont respectivement entraîné l'interruption chez 14,5 % et 6,7 % des patients.

Les taux d'incidence des réactions indésirables énumérées dans le tableau suivant proviennent d'essais multicentriques contrôlés ayant pour but de comparer le chlorhydrate de ticlopidine, un placebo, et l'AAS au cours d'une période d'étude de jusqu'à 5 ans. Les taux sont basés sur les réactions indésirables considérées par l'investigateur comme étant possiblement attribuables au médicament. Les expériences indésirables survenant chez plus de un pourcent des patients traités par le chlorhydrate de ticlopidine au cours des essais cliniques contrôlés sont présentées dans le tableau suivant.

POURCENTAGE DE PATIENTS DANS LES ÉTUDES CONTRÔLÉES

ÉVÉNEMENT	CHLORHYDRATE DE TICLOPIDINE (n=2048) INCIDENCE	AAS (n=1527) INCIDENCE	PLACEBO (n=536) INCIDENCE
Diarrhée	12,5 (6,3)*	5,2 (1,8)	4,5 (1,7)
Nausée	7,0 (2,6)	6,2 (1,9)	1,7 (0,9)
Dyspepsie	7,0 (1,1)	9,0 (2,0)	0,9 (0,2)
Éruption cutanée	5,1 (3,4)	1,5 (0,8)	0,6 (0,9)
Douleur GI	3,7 (1,9)	5,6 (2,7)	1,3 (0,4)
Neutropénie	2,4 (1,3)	0,8 (0,1)	1,4 (0,4)
Purpura	2,2 (0,2)	1,6 (0,1)	0,0 (0,0)
Vomissements	1,9 (1,4)	1,4 (0,9)	0,9 (0,4)
Flatulence	1,5 (0,1)	1,4 (0,3)	0,0 (0,0)
Prurit	1,3 (0,0)	0,3 (0,1)	0,0 (0,0)
Étourdissements	1,1 (0,4)	0,5 (0,4)	0,0 (0,0)
Anorexie	1,0 (0,4)	0,5 (0,4)	0,0 (0,0)

*Pourcentage de patients (entre parenthèses) abandonnant les essais cliniques en raison de l'événement

L'incidence de thrombocytopénie dans ces études contrôlées était de 0,4 % dans les groupes de patients recevant le chlorhydrate de ticlopidine et le placebo et de 0,3 % chez la population patient traité par l'AAS.

Les événements suivants sont survenus dans de rares occasions et leur relation avec le chlorhydrate de ticlopidine est incertaine :

Pancytopénie, anémie hémolytique avec réticulocytose, purpura thrombopénique thrombotique, jaunisse/ictère, pneumonite allergique, lupus disséminé (ANA positif), neuropathie périphérique, vasculite, maladie du sérum, arthropathie, hépatite, syndrome néphrotique, myosite, œdème de Quincke, fièvre, hyponatrémie, saignements/hémorragies accrus (spontanés, post-traumatiques ou

postopératoire), ictère cholestatique, colite, érythème polymorphe, nécrose hépatique, ictère hépatocellulaire, ulcère duodéal, syndrome de Stevens-Johnson, insuffisance rénale, et sepsie.

Gastro-intestinal

Le traitement par le chlorhydrate de ticlopidine a été associé à une variété de plaintes, y compris la diarrhée et la nausée. La majorité des cas étaient d'intensité légère et de nature passagère et sont survenus au cours des trois premiers mois du traitement. Typiquement, les événements se résorbent dans les 1 à 2 semaines suivant la fin du traitement. Si l'événement est grave ou persistant, le traitement doit être interrompu.

Hémorragies

Le chlorhydrate de ticlopidine a été associé à un nombre de complications hémorragiques telles que les ecchymoses, l'épistaxis, l'hématurie, l'hémorragie conjonctivale, l'hémorragie gastro-intestinale, et l'hémorragie postopératoire.

L'hémorragie intracérébrale était rare dans les essais cliniques avec le chlorhydrate de ticlopidine, et n'était pas plus fréquente qu'avec les agents comparateurs (AAS, placebo).

Éruption cutanée

Le chlorhydrate de ticlopidine a été associé à l'éruption maculopapuleuse ou le rash urticarien (souvent accompagné de prurit). Les éruptions surviennent généralement au cours des 3 premiers mois de traitement, avec une moyenne d'apparition de 11 jours. Si le médicament est interrompu, le

patient devrait être rétabli au bout de quelques jours. Plusieurs éruptions ne se manifestent pas à nouveau lors de la reprise du médicament. On a signalé de rares cas d'éruptions graves.

Résultats de laboratoire altérés

Hématologiques : Agranulocytose, éosinophilie, neutropénie, pancytopenie, thrombocytopénie, et thrombocytose ont été associées à l'administration du chlorhydrate de ticlopidine (voir MISES EN GARDE).

Foie : Le traitement par le chlorhydrate de ticlopidine a été associé à des élévations de la phosphatase alcaline (voir MISES EN GARDE). Les changements les plus importants se manifestent au cours des 4 premiers mois de traitement. À l'occasion, les patients ont développé des déviations des taux de bilirubine, SGOT, SGPT, et GGTP.

Cholestérol : Le traitement chronique par le chlorhydrate de ticlopidine a été associé à une augmentation du cholestérol et des triglycérides sériques. Les concentrations sériques des HDL-C, LDL-C, VLDL-C, ainsi que des triglycérides ont augmenté de 8 à 10 % après 1 à 4 mois de traitement. Aucune progression de ces élévations n'a été observée lorsqu'on a poursuivi le traitement. Les ratios des sous-fractions des lipoprotéines sont demeurés inchangés. Il n'y a aucune corrélation entre cet effet et l'âge, le sexe, la consommation d'alcool ou le diabète.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Un cas de surdosage délibéré avec le chlorhydrate de ticlopidine a été signalé dans un programme de pharmacovigilance à l'étranger. Un homme de 38 ans a pris une dose unique de 6000 mg de chlorhydrate de ticlopidine (l'équivalent de 24 comprimés standards de 250 mg). Les seules anomalies rapportées ont été une augmentation du temps de saignement et une élévation des SGPT. Aucune thérapie spécifique n'a été instituée et le patient s'est rétabli sans séquelles. D'après les études sur les animaux, le surdosage peut donner lieu à une grave intolérance gastro-intestinale.

Dans le cas d'une hémorragie grave à la suite d'une blessure ou d'une chirurgie, un traitement de soutien d'usage doit être institué si nécessaire, y compris un lavage gastrique, une transfusion plaquettaire et l'utilisation de corticostéroïdes.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée du médicament, veuillez communiquer sans tarder avec le centre antipoison de votre région.

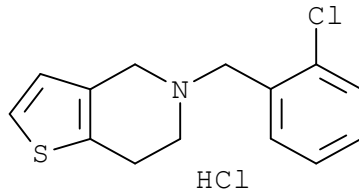
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose recommandée de Ticlopidine (chlorhydrate de ticlopidine) est de 250 mg deux fois par jour avec de la nourriture. Ticlopidine devrait être pris avec les repas afin de minimiser l'intolérance gastro-intestinale.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse : Chlorhydrate de ticlopidine

Formule développée



Poids moléculaire 300,25

Nom chimique Le nom chimique du chlorhydrate de ticlopidine selon Qualis est (chloro-2 benzyl)-5 tetrahydro-4,5,6,7 thieno[3,2-c]pyridine chlorhydrate .

Description

Le chlorhydrate de ticlopidine est une poudre blanche ou presque blanche qui est modérément soluble dans l'eau et dans l'éthanol; très légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle; pratiquement insoluble dans l'éther.

pKa : 7,64

Composition

Les comprimés Ticlopidine (chlorhydrate de ticlopidine) sont présentés sous forme de comprimés pelliculés blancs renfermant : chlorhydrate de ticlopidine, povidone, amidon de maïs, chlorure d'ammonium, eau purifiée, acide stéarique, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. La

suspension d'enrobage est composée d'eau purifiée et de blanc Opadry (c.-à-d., lactose monohydraté, hydroxypropyl méthylcellulose, dioxyde de titane et triacétine).

Recommandations en matière de stabilité et de conservation

Conserver à température ambiante, 15°-30° C. Les comprimés Ticlopidine devraient être délivrés dans des contenants à l'épreuve de la lumière. Les plaquettes alvéolées ne doivent pas être exposées à la lumière ou à l'humidité excessive.

FORMES POSOLOGIQUES DISPONIBLES

Les comprimés Ticlopidine (chlorhydrate de ticlopidine) de 250 mg sont ovales, blancs, biconvexes et pelliculés; ils portent l'inscription « G » sur une face et « T25 » sur l'autre. Les comprimés sont disponibles en paquets de 28 (2 x 14) comprimés, et en flacons de 100.

Pendant les 3 premiers mois du traitement, ne demander ou dispenser que la quantité de comprimés nécessaires pour 14 jours de traitement à la fois (voir PRÉCAUTIONS).

TICLOPIDINE – INFORMATION POUR LE PATIENT

Votre médecin vous a prescrit Ticlopidine. En lisant cette information, vous apprendrez à mieux connaître Ticlopidine et à faire en sorte que ce médicament vous apporte tous les bienfaits escomptés. Si vous avez des questions après la lecture de ces renseignements, discutez-en avec votre médecin ou votre pharmacien.

Qu'est ce que Ticlopidine?

TICLOPIDINE est le nom de produit d'un médicament de prescription appelé ticlopidine. Chaque comprimé TICLOPIDINE est enrobé par film et renferme 250 mg de chlorhydrate de ticlopidine, l'ingrédient actif. Il contient d'autres ingrédients (non médicinaux ou inactifs) : povidone, amidon de maïs, chlorure d'ammonium, eau purifiée, acide stéarique, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. La suspension d'enrobage est composée d'eau purifiée et de blanc Opadry (c.-à-d., lactose monohydraté, hydroxypropyl méthylcellulose, dioxyde de titane et triacétine). La ticlopidine diminue la capacité des cellules de coagulation du sang (plaquettes) à s'agréger entre elles et se fixer aux parois des vaisseaux sanguins, réduisant ainsi la tendance du sang à coaguler dans des sites indésirables, comme dans les vaisseaux sanguins rétrécis.

Quelles sont les raisons d'utiliser TICLOPIDINE?

TICLOPIDINE est généralement prescrit aux patients qui ont déjà été victimes d'un AVC ou qui présentent un ou plusieurs signes précurseurs indiquant un risque accru d'AVC, tels qu'un accident ischémique transitoire, un déficit neurologique ischémique ou un AVC mineur. Un AVC survient lorsqu'un caillot (ou thrombus) se forme dans un vaisseau sanguin du cerveau, ou se forme dans une autre partie du corps, se détache et voyage jusqu'au cerveau (embolus). Dans les études cliniques,

TICLOPIDINE a démontré sa capacité à réduire les décès des suites d'un AVC et l'apparition d'un premier AVC ou le risque d'AVC récurrents chez de tels patients.

Quels renseignements devriez-vous fournir à votre médecin avant de commencer à prendre TICLOPIDINE?

Avant d'amorcer un traitement par TICLOPIDINE, assurez-vous d'aviser votre médecin si:

- vous avez eu une réaction indésirable à TICLOPIDINE ou à l'un ou l'autre de ses ingrédients inactifs;
- vous avez des antécédents de troubles hématologiques, comme une faible numération des leucocytes (neutropénie), une faible numération plaquettaire (thrombocytopénie) ou un trop faible taux de leucocytes (agranulocytose);
- vous souffrez de troubles de saignement actifs, comme des ulcères duodénaux et intestinaux, hémorragie intracrânienne (dans la tête);
- vous êtes atteint d'une grave maladie hépatique;
- vous êtes enceinte, vous planifiez une grossesse ou vous allaitez;
- vous prenez d'autres médicaments (y compris ceux qui n'ont pas été prescrits par votre médecin). TICLOPIDINE peut interagir avec certains médicaments.

Cette information vous sera utile, à vous et à votre médecin, pour déterminer si TICLOPIDINE vous convient et si des soins particuliers pourraient s'avérer nécessaires pendant le traitement.

De quelle façon doit-on prendre TICLOPIDINE?

Votre médecin vous a prescrit TICLOPIDINE après un examen minutieux de votre cas. D'autres ne

retireraient aucun bienfait à prendre ce médicament, même si leurs troubles ressemblent aux vôtres.
Ne donnez votre TICLOPIDINE à personne d'autre.

TICLOPIDINE doit être administré par voie orale seulement. La posologie habituelle pour toute la durée du traitement est de deux comprimés par jour, avec un repas.

TICLOPIDINE vous a été prescrit et vous devez le prendre précisément selon les directives de votre **médecin**. Puisque certains patients présentent des réactions indésirables (voir ci-après), votre médecin vous soumettra à une surveillance étroite, surtout pendant les trois premiers mois de traitement par TICLOPIDINE pour déceler tout signe ou symptôme de telles réactions. **Vous devrez également vous soumettre à une analyse de sang** (pour mesurer votre hémogramme et quelques indicateurs biochimiques) **avant de commencer à prendre TICLOPIDINE et, par la suite, à toutes les semaines pour les trois premiers mois de traitement par TICLOPIDINE**. Si vous cessez de prendre Ticlopidine pour quelque raison que ce soit au cours des 90 premiers jours de traitement, vous devrez tout de même vous soumettre à une analyse de sang pour deux semaines supplémentaires après l'arrêt du traitement par TICLOPIDINE.

Il est également très important de signaler sans tarder l'apparition d'un des signes suivants à votre médecin :

- **tout signe d'infection** tel que fièvre, frissons, mal de gorge, ulcères buccales, etc.;
- **saignement anormal et ecchymoses (bleus) or selles foncées;**
- signes de **jaunisse** (jaunissement des yeux ou de la peau, urines foncées ou selles pâles);

- signes de fièvre, faiblesse, troubles de l'élocution ou crises convulsives;
- **éruption cutanée**;
- **diarrhée** persistante;

car il pourrait s'agir de signes d'effets secondaires.

Si votre médecin n'est pas disponible dans l'immédiat, cessez de prendre le médicament jusqu'à ce qu'il ou elle puisse être consulté(e).

Si vous prévoyez subir une chirurgie ou une extraction dentaire, **informez votre chirurgien ou votre dentiste que vous prenez TICLOPIDINE**, un médicament qui peut prolonger le temps de saignement.

Prendre d'autres médicaments :

TICLOPIDINE peut altérer votre réponse à certains médicaments; donc, vous devriez aviser votre médecin si vous prenez actuellement d'autres médicaments. Votre médecin déterminera si certains médicaments devront être interrompus ou si une surveillance plus étroite ou si des ajustements de posologies ou de régime posologique s'avèrent nécessaires. Veuillez particulièrement informer votre médecin si vous prenez un des médicaments suivants : héparines, anticoagulants oraux, médicaments antiplaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou acide acétylsalicylique (AAS) et leurs dérivés, théophylline, digoxine, phénobarbitals, phénytoïne ou cyclosporine.

Quels sont les effets secondaires possibles de TICLOPIDINE?

Environ 20 % des patients présenteront certains effets secondaires liés au traitement par TICLOPIDINE. La plupart des effets secondaires apparaissent au cours des trois premiers mois de traitement et ils disparaissent généralement en dedans de 1 à 2 semaines après l'arrêt de TICLOPIDINE. Les réactions indésirables potentiellement plus graves sont les suivantes :

- Une baisse des leucocytes (globules blancs) survient chez environ 2 % des patients traités par TICLOPIDINE. Cette condition réduit la résistance face à l'infection. Des analyses de sang régulières sont nécessaires pour détecter, de façon précoce, cet effet secondaire et cesser la médication. Chez moins de 1 % des patients, la numération leucocytaire peut chuter à de très bas niveaux, mais l'arrêt du traitement par TICLOPIDINE se soldera presque toujours par un rétablissement complet.
- Le purpura thrombopénique thrombotique (PTT) est un trouble hématologique important. Le PTT peut survenir chez certains patients qui prennent de la ticlopidine. Le PTT peut parfois être associé à de graves conséquences, comme une chute importante de la numération plaquettaire ou de la numération d'érythrocytes mesurées dans vos analyses de sang, des troubles rénaux, de la fièvre, des hallucinations, des maux de tête et de la confusion, ou des changements de la conscience.
- Une tendance aux saignements accrus, manifestée par une prolongation du saignement des suites de plaies ou blessures traumatiques ou chirurgicales, ecchymoses, hémorragies des voies gastro-intestinales (manifestées par des selles noires), etc., survient rarement (chez

moins de 1 % des patients), mais vous devez en tenir compte si vous avez des antécédents de troubles hémorragiques, d'ulcères gastroduodénaux, etc. (discutez de vos antécédents médicaux avec votre médecin), ou si vous prévoyez prochainement une chirurgie (n'oubliez pas d'en informer le chirurgien ou le dentiste).

- Très rarement, on a signalé une jaunisse et/ou insuffisance hépatique, généralement réversible après l'arrêt du traitement par TICLOPIDINE.

Parmi les effets secondaires plus courants, on retrouve les dérangements d'estomac - (afin de minimiser cette possibilité, **prenez toujours TICLOPIDINE avec un repas**), diarrhée, et éruptions cutanées.

Votre médecin pourrait choisir de vous soumettre à des analyses de sang de temps à autres, puisque TICLOPIDINE peut altérer les numérations sanguines, le débit sanguin (hémostase) ou les épreuves de la fonction hépatique.

Comme pour tout médicament, la possibilité de réactions indésirables potentiellement graves inattendues, antérieurement inconnues, ne peut jamais être exclue. Signalez tout effet indésirable ou déplaisant à votre médecin, même si celui-ci ne figure pas dans ce dépliant.

Que devriez-vous faire en cas de surdose ou si vous avez accidentellement pris trop de TICLOPIDINE?

Communiquez avec votre médecin et/ou centre antipoison immédiatement si vous soupçonnez avoir

pris une surdose ou si quelqu'un d'autre a pris votre TICLOPIDINE par mégarde. Si vous ne pouvez les rejoindre, rendez-vous à l'urgence de l'hôpital pour recevoir des soins médicaux.

En cas de surdose, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

Comment doit-on conserver ce produit?

- Gardez-le hors de la portée des enfants.
- Conservez à la température ambiante (15 - 30° C), à l'abri de la lumière.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption inscrite sur l'emballage.

MISES EN GARDE

Utilisez uniquement tel que prescrit.

Gardez hors de la portée des enfants.

Ce dépliant n'est pas exhaustif et ne fournit pas tous les renseignements relatifs à Ticlopidine. Si vous ne comprenez pas cette information, ou si vous avez des questions ou inquiétudes concernant votre traitement, veuillez en discuter avec votre médecin ou votre pharmacien.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
 - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
 - **par la poste à :**
 - Programme Canada Vigilance**
 - Santé Canada**
 - Indice postal 0701E**
 - Ottawa (Ontario)**
 - K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement de l'effet indésirable, veuillez consulter votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

PHARMACOLOGIE

Le chlorhydrate de ticlopidine est une nouvelle entité chimique avec un mécanisme d'inhibition de l'agrégation plaquettaire qui est différent des autres antithrombotiques disponibles sur le marché.

Pharmacologie primaire

1. Études *Ex Vivo/In Vivo*

L'administration de chlorhydrate de ticlopidine à des animaux intacts résulte en inhibition de l'agrégation plaquettaire en fonction de la dose et du temps. Pour l'agrégation *ex vivo* induite par ADP, les valeurs de la DI_{50} était de moins de 50 mg/kg pour le chlorhydrate de ticlopidine chez la souris, le rat, le singe, le babouin et l'être humain (DI_{50} = la dose de chlorhydrate de ticlopidine nécessaire pour produire une inhibition de 50 pourcent de l'agrégation plaquettaire induite *ex vivo* par l'ADP). Ces données sont présentées dans le Tableau 1, qui suit :

Tableau 1 Comparaison de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire Effets sur la ticlopidine				
Espèce	DI_{50} mg/kg	Voie d'adm.	Durée du traitement	Inducteur
Rat	31	po	1 dose	ADP
	44	po	1 dose	ADP
	22	po	1 dose	Collagène
Souris	environ 10	po	3 jours	ADP
Cobaye	environ 300	po	1 dose	ADP
	environ 300	po	1 dose	Collagène
	> 100	po	3 jours	ADP
Lapin	environ 50	po	7 jours	ADP
Chien	< 50	po	3 jours	ADP
Cochon	100	po	3 jours	ADP
Singe Rhésus	> 10	po	5 jours	ADP

Tableau 1 Comparaison de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire Effets sur la ticlopidine				
Babouin	< 100	po	1 dose	ADP
	< 100	po	3 jours	ADP
	< 25	po	2-3 jours	ADP
Homme	< 10	po	5-8 jours	ADP

Le chlorhydrate de ticlopidine est efficace, qu'il soit administré par voie orale, intraveineuse ou sous-cutanée. Le chlorhydrate de ticlopidine inhibe l'agrégation stimulée par une multitude d'inducteurs. L'inhibition de l'agrégation *ex vivo* survient à des concentrations plasmatiques de chlorhydrate de ticlopidine beaucoup plus basses que celles nécessaires pour l'inhibition *in vitro*. Les effets inhibitoires du chlorhydrate de ticlopidine sont de longue durée (>24 heures). Afin de rétablir rapidement l'agrégation, l'administration de plaquettes normales est requise.

Lorsque des inducteurs d'agrégation sont administrés aux animaux intacts, ceux-ci provoquent soit une thrombocytopénie passagère soit le décès. Le chlorhydrate de ticlopidine protège les souris, les rats et les lapins contre la thrombocytopénie ou la mort induite par l'ADP, le collagène, le Liquoid (polyanéthol sulfonate de sodium), et d'autres agents lors de l'administration subséquente d'une dose de chlorhydrate de ticlopidine.

2. Études *In Vitro*

Des études *in vitro* ont démontré que le chlorhydrate de ticlopidine est un inhibiteur relativement faible de l'agrégation plaquettaire, sans égard à l'espèce dont on utilisait le plasma riche en plaquettes (PRP). Les concentrations requises pour l'inhibition de l'agrégation *in vitro* sont

plusieurs centaines de fois plus élevées que les concentrations plasmatiques maximales retrouvées *in vivo*. Quand le chlorhydrate de ticlopidine a été étudié dans le PRP des rats, des lapins et des êtres humains, les valeurs de la CI_{50} pour l'inhibition de l'agrégation induite par l'ADP étaient d'environ 1 mM, tandis que les concentrations de chlorhydrate de ticlopidine dans le plasma après des doses thérapeutiques (250 mg BID) sont dans la fourchette de 1 à 5 mM.

3. Modèles de thrombose

Le chlorhydrate de ticlopidine inhibe la formation de thrombus dans plusieurs modèles de thrombose *in vivo*, qui sont considérés comme étant dépendant des plaquettes (Tableau 2). Chez le rat, des doses orales uniques de chlorhydrate de ticlopidine aussi faibles que 5 mg/kg inhibent la formation de thrombus dans un shunt atrioventriculaire, tandis que l'acide acétylsalicylique (AAS), même à des doses aussi fortes que 300 mg/kg, ne réussit pas à inhiber la thrombose dans ce modèle.

Le chlorhydrate de ticlopidine, administré pendant trois jours, inhibe la formation de thrombus induite par l'insertion d'attaches dentaires dans la veine cave inférieure, par ligature de la veine cave et par l'insertion d'un fil de soie dans un shunt entre la carotide et la jugulaire. Chez les lapins traités par le chlorhydrate de ticlopidine, la formation de thrombus est inhibée dans une dérivation extracorporelle en verre entre l'aorte dorsale et la veine cave inférieure. Lorsqu'administré aux chiens, le chlorhydrate de ticlopidine prévient la formation du thrombus pendant la dialyse et réduit la formation de thrombus après la stimulation électrique de la veine fémorale. Une thrombose chez des chiens auxquels on aurait implanté des greffes de Gore-Tex est réduite par un traitement de chlorhydrate de ticlopidine administré antérieurement aux animaux.

Or, le chlorhydrate de ticlopidine est efficace pour réduire ou prévenir la thrombose chez des rats, des lapins, des chiens et des babouins de différents modèles. L'efficacité du chlorhydrate de ticlopidine dans ces modèles de thrombose supporte le concept que le composé possède des propriétés thérapeutiques dans le traitement des troubles thrombotiques chez les humains.

Tableau 2					
Chlorhydrate de ticlopidine : Dose efficace minimale (DEM)					
Effets <i>in vivo</i> : Modèles de stimulus plaquettaire et de thrombose					
Espèce	DEM mg/kg	Voie d'adm.	Nombre de doses	Inducteur	Paramètre ultime
Souris	< 30	iv	Unique	ADP	Mortalité
	< 100	po	Unique	ADP	Mortalité
	30	po	Unique	Collagène	Mortalité
Rat	< 125	po	Unique	ADP	Mortalité
	Environ 100	po	Unique	Collagène	Numération plaquettaire
	100	po	4 jours	Collagène	Thrombi dans les poumons
	200	po	4 jours	Liquoid	Numération plaquettaire
	200	po	4 jours	Endotoxine	Numération plaquettaire
	Environ 25	iv	Unique	Acide lactique	Embolie pulmonaire
	50	po	Unique	Acide lactique	Embolie pulmonaire
	3	po	Unique	Laurate	Gangrène
	10	po	7 jours	APN	Survie plaquettaire
	200	po	3 jours	Attache	Thrombus
	5	po	Unique	Shunt AV	Thrombus
	< 100	po	3 jours	Fil de soie	Thrombus
	150	po	3 jours	Ligature de la veine cave	Thrombus
Cobaye	100	po	3 jours	ADP	Numération plaquettaire
Lapin	50	iv	Unique	Laurate	Numération plaquettaire
	200	po	Unique	IIa/EPI	Thrombi dans les poumons
	100	po	5 jours	Shunt en verre	Thrombus
Chien	100	po	Unique	Dialyseur	Chute de pression
	83	po	Unique	Électrique	Thrombus
	100	po	3 jours avant	Greffes Gore-Tex	Perméabilité des greffons
Babouin	100	po	4 jours avant	Dommage électrique	Morphologie du thrombus
	25	po	3 jours	Shunt AV	Survie plaquettaire

4. Survie plaquettaire

Lorsqu'on administre du bêta-aminopropionitrile à des rats, la demi-vie des plaquettes est réduite. Le traitement par le chlorhydrate de ticlopidine à raison de 10 mg/kg/jour par voie orale pendant 7 jours, normalise la demi-vie plaquettaire dans ce modèle. La ticlopidine à 25 mg/kg, par voie orale, a complètement normalisé la survie plaquettaire chez les babouins pourvus de canule AV après 3 jours de traitement. Or, le traitement par le chlorhydrate de ticlopidine diminue la consommation améliorée de plaquettes générée dans ces modèles.

5. Rétention et adhérence des plaquettes

L'adhérence des plaquettes joue un rôle important dans l'apparition d'une thrombose et d'une athérosclérose. Le traitement des animaux et des êtres humains par le chlorhydrate de ticlopidine a donné lieu à l'inhibition de rétention des plaquettes aux billes de verres. Les plaquettes des lapins traités par le chlorhydrate de ticlopidine affichaient une adhérence réduite à une matrice subcellulaire à partir de cellules endothéliales cultivées. Lorsque les rats, dont les carotides étaient déendothélialisées et auxquels on a administré du chlorhydrate de ticlopidine, ont été comparés aux artères déendothélialisées des animaux témoins, on a observé une réduction d'environ 50 % de l'adhérence des plaquettes à la carotide déendothélialisée; cet effet a été associé à une réduction de 50 % de la prolifération myointimale.

6. Modèles d'athérosclérose

Le chlorhydrate de ticlopidine a été testé sur deux modèles d'angioplastie chez des lapins et les résultats ont été mixtes. On a noté aucune différence de l'hyperplasie intimale entre les témoins et les

animaux traités par la ticlopidine (50 mg/kg/jour, po) chez des lapins Dutch-belted observés pendant 14 jours après qu'on leur ait infligé des dommages endothéliaux aux artères iliaques à l'aide d'un ballon. Cependant, quand les cellules endothéliales de l'aorte ont été supprimées par cathétérisation au moyen d'un ballon chez des lapins de la Nouvelle Zélande, 30 et 60 jour après le gonflement des ballons, les animaux traités au chlorhydrate de ticlopidine (50 mg/kg/jour, par voie orale) ont montré une réduction de 46 % et de 32 %, respectivement, de la prolifération intimale lorsque comparée aux témoins.

7. Coagulation, fibrinolyse et temps de saignement

Le chlorhydrate de ticlopidine n'a aucun effet sur le système de coagulation ou sur le système fibrinolytique classiques. L'analyse de diverses expériences indique également que la ticlopidine n'a aucun effet sur la disponibilité de PF-3. Cependant, quand la coagulation est induite par des pièces d'aorte provenant de rats traités par le chlorhydrate de ticlopidine, il y a prolongation du temps de coagulation et ceci est observé seulement en présence de plaquettes. Comme on s'y attendrait de la part d'un agent qui inhibe l'agrégation plaquettaire, une prolongation du temps de saignement est observée chez plusieurs modèles animaux, ainsi que chez l'être humain.

8. Propriétés physiques du sang

Chez le rat, le chlorhydrate de ticlopidine a démontré réduire la viscosité du sang (à des doses de 200 mg/kg) sous différentes conditions de tonte and augmenter la déformabilité des érythrocytes (à des doses de 30 ou 300 mg/kg).

9. Liaison aux fibrinogènes

Les fibrinogènes sont nécessaires au fonctionnement normal des plaquettes humaines *in vivo* et *in vitro*. Les fibrinogènes se lient aux plaquettes quand elles sont stimulées. On a établi que les molécules de fibrinogène liées à la plaquette en raison de stimulation plaquettaire sont directement impliquées dans la réponse d'agrégation plaquettaire. Le principal médiateur de la liaison des fibrinogènes aux plaquettes est l'ADP. Des études sur le chlorhydrate de ticlopidine et de plusieurs autres inhibiteurs d'agrégation plaquettaire portant sur la liaison avec les fibrinogènes ont révélé que le chlorhydrate de ticlopidine présente des effets uniques. Ni l'acide acétylsalicylique (ASA) ni les prostaglandines, PGI₂ et PGE₂; lorsque rajoutés au PRP (plasma riche en plaquettes), n'inhibent la liaison avec les fibrinogènes. Le chlorhydrate de ticlopidine, lorsqu'ajouté *in vitro* est également inactif. Cependant, après l'administration, autant chez l'animal que chez l'être humain, le chlorhydrate de ticlopidine inhibe la liaison avec des fibrinogènes. L'inhibition était irréversible pour la vie des plaquettes.

10. Mode d'action

Le mode d'action de la ticlopidine demeure inconnu. La ticlopidine n'inhibe pas le système d'enzymes de la cyclooxygénase.

Des élévations légères mais significatives des cAMP ont été notées dans les plaquettes provenant d'animaux et d'humains traités par le chlorhydrate de ticlopidine. Cependant, l'absence d'un effet inhibiteur de l'adénylate cyclase sur l'inhibition par le chlorhydrate de ticlopidine sème le doute quant à la pertinence de l'élévation cAMP par rapport au mode d'action du chlorhydrate de ticlopidine.

Les données ci-dessus indiquent que le chlorhydrate de ticlopidine n'agit pas via la prostaglandine ou les voies dépendantes du cAMP. On a, cependant, mise en évidence le fait que la ticlopidine agit en inhibant les voies médiatisées par l'ADP de l'agrégation plaquettaire. Le taux initial de l'agrégation induite par l'ADP est indépendant des produits libérés à partir des granules de plaquette et des produits de la voie plaquettaire cyclooxygénase. Le traitement par le chlorhydrate de ticlopidine auprès de volontaires humains donne lieu à l'inhibition du taux d'agrégation induite par l'ADP. Une autre action de l'ADP est de favoriser la liaison des fibrinogènes aux récepteurs spécifiques sur la membrane plaquettaire, qui est nécessaire pour l'adhérence plaquette-plaquette pendant l'agrégation. Le chlorhydrate de ticlopidine inhibe la liaison de fibrinogènes aux plaquettes humaines stimulées par l'ADP, fournissant davantage d'évidence de l'inhibition de mécanismes médiatisés par l'ADP par le chlorhydrate de ticlopidine.

L'observation voulant que le chlorhydrate de ticlopidine est essentiellement inactif lorsque rajouté directement aux suspensions de plaquettes laisse penser que l'activité inhibitrice de plaquettes du chlorhydrate de ticlopidine est médiatisée par un métabolite. Cependant, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire ne semble pas être médiatisée par les métabolites circulant dans le plasma. L'ajout de plasma provenant d'animaux ou d'êtres humains traités par le chlorhydrate de ticlopidine à des plaquettes provenant d'individus non traités n'inhibe pas l'agrégation plaquettaire, indiquant que les taux circulants de chlorhydrate de ticlopidine ou ses métabolites n'inhibent pas directement l'agrégation plaquettaire. Le 2-hydroxy chlorhydrate de ticlopidine (2-HT) est le seul métabolite identifié du chlorhydrate de ticlopidine qui inhibe l'agrégation plaquettaire de façon significative après l'administration orale. Le 2-HT, cependant, est également relativement inactif *in vitro* contre les plaquettes et n'a pas été détecté (< 0,05 mcg/mL) dans le plasma des rats, des souris, des singes rhésus, des babouins, ou des êtres humains ayant reçu une dose de ticlopidine par voie orale. Le métabolisme du chlorhydrate de ticlopidine en 2-HT peut représenter une étape initiale qui donne lieu à la formation d'un métabolite actif.

Bien qu'un nombre d'études aient examiné les effets d'agents qui altèrent le métabolisme du médicament sur l'activité inhibitrice de plaquettes du chlorhydrate de ticlopidine, les résultats de ces études sont équivoques. Le rôle du métabolisme du chlorhydrate de ticlopidine dans le développement de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire demeure incertain, mais il est peu probable qu'il soit attribuable à un métabolite circulant.

D'après ce qui précède, certaines caractéristiques du mécanisme d'action de la ticlopidine ont été établies (Tableau 3).

Tableau 3

Caractéristiques du mécanisme d'action du chlorhydrate de ticlopidine

- * N'est pas un inhibiteur de cyclooxygénase (aucune inhibition de la formation de PGI₂).
 - * N'est pas un inhibiteur de phosphodiesterase.
 - * Son action ne dépend pas de l'élévation de l'AMP cyclique (cAMP).
 - * Son action ne dépend pas de la formation de prostaglandine.
 - * Son action est irréversible pour la vie de la plaquette.
 - * Aucun métabolite n'a été identifié comme étant directement responsable de l'action de la ticlopidine.
 - * Inhibe la liaison aux fibrinogènes.
 - * L'évidence suggère que le chlorhydrate de ticlopidine inhibe principalement les effets de l'ADP.
-

Bien que le mécanisme par lequel le chlorhydrate de ticlopidine inhibe la voie médiatisée par l'ADP pour l'agrégation plaquettaire ne soit pas encore élucidé, il est clair, si on se fie sur l'évidence, que la ticlopidine exerce son inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par une variété de stimulants en inhibant la composante ADP de la voie d'agrégation. Le chlorhydrate de ticlopidine représente donc un agent antiplaquettaire avec un mode d'action distinct de celui des autres agents antithrombotiques.

Pharmacologie clinique

L'effet du chlorhydrate de ticlopidine sur la fonction plaquettaire est irréversible, tel que le montre l'inhibition de la liaison avec les fibrinogènes après l'élimination du médicament et par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire après la remise en suspension des plaquettes dans un milieu tamponné.

À la dose thérapeutique, l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP est inhibée de 50-70 %. De plus faibles doses quotidiennes, de l'ordre de 375 et de 250 mg donnent lieu à une inhibition de l'agrégation plaquettaire de 30 – 60 % et de 25 – 50 %, respectivement.

À la suite de l'administration orale d'une dose de chlorhydrate de ticlopidine radioactif administrée en solution, 60 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine et 23 % dans les selles. Le chlorhydrate de ticlopidine est largement métabolisé par le foie. La portion de chlorhydrate de ticlopidine qui n'a pas été métabolisée n'est qu'un composant mineur dans le plasma après une seule dose, mais à l'état d'équilibre, le chlorhydrate de ticlopidine devient le principal composant. Environ 40-50 % des métabolites radioactifs circulant dans le plasma sont liées aux protéines plasmatiques de façon covalente.

Des patients dont la fonction rénale était normale ou de légèrement à modérément insuffisante ont reçu 250 mg de chlorhydrate de ticlopidine, deux fois par jour, pendant 11 jours, dans le but d'étudier les effets pharmacocinétiques et les effets pharmacodynamiques sur les plaquettes. Les concentrations de ticlopidine inchangée ont été mesurées après une dose unique de 250 mg et après la dose finale de 250 mg au Jour 11 chez les sujets dont la fonction rénale était normale (clairance de la créatinine C_{cr} =80-150 mL/min), légèrement insuffisante (C_{cr} =50-80 mL/min) et modérément

insuffisante ($C_{cr}=20-50$ mL/min). Il y avait tendance vers une augmentation des valeurs de l'ASC et une réduction de la clairance plasmatique lorsque la gravité de l'insuffisance rénale augmentait. Il n'y avait aucune différence statistique quant à l'agrégation induite par l'ADP. Les temps de saignement ont été prolongés de façon significative uniquement dans le groupe de patients modérément insuffisants.

L'effet d'une fonction hépatique réduite sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de ticlopidine a été étudié chez 17 patients souffrant de cirrhose évoluée. La concentration plasmatique moyenne de la ticlopidine chez ces sujets était légèrement plus élevée que celle observée chez des sujets normaux d'âge semblable.

Pharmacologie générale

À la dose thérapeutique habituelle, le chlorhydrate de ticlopidine n'a aucun effet pharmacologique significatif connu chez l'homme autre que l'inhibition de la fonction plaquettaire.

Le chlorhydrate de ticlopidine n'a aucun effet appréciable sur le SNC des souris ou des rats. Il n'affecte pas le comportement de la souris ni ne modifie la stéréotypie ou la consommation alimentaire chez le rat. Le chlorhydrate de ticlopidine est inactif chez les modèles animaux de l'inflammation qui détectent l'activité cyclooxygénase, tel que démontré par le manque d'inhibition de cyclooxygénase dans les plaquettes. Le chlorhydrate de ticlopidine n'a aucun effet connu sur la fonction immunologique des modèles animaux et n'affiche aucune activité de dépistage antiviral. Le chlorhydrate de ticlopidine n'inhibe pas les cultures de cellules tumorales, mais a tout de même occasionnellement montré une capacité à réduire les métastases induits par injection de cellules

tumorales chez les souris et les rats modèles. Par contre, le chlorhydrate de ticlopidine prolonge le temps de rejet suraigu d'une xéno greffe rénale chez les lapins comme chez les chats.

Le chlorhydrate de ticlopidine produit des chutes rapides, passagères et proportionnelles à la dose, de la tension artérielle moyenne d'une durée de moins de 5 minutes après l'administration intraveineuse à des rats anesthésiés. Après l'administration orale de chlorhydrate de ticlopidine à des rats spontanément hypertensifs, on a observé des diminutions non reliées à la dose de la tension artérielle systolique qui ont duré plus de 24 heures. L'administration par voie intracoronarienne de chlorhydrate de ticlopidine dans la préparation de cœur de chien selon Langendorff produit des augmentations du débit sanguin coronarien sans augmenter la fréquence cardiaque ou la consommation d'oxygène par le myocarde. Chez le chien anesthésié avec thorax ouvert, le chlorhydrate de ticlopidine administré par voie intraveineuse produit des chutes rapides et non proportionnelles à la dose de la tension artérielle moyenne et des augmentations du débit sanguin aortique d'une durée de 0,5-1,0 minutes. À la dose la plus élevée, le débit sanguin coronarien est accru pendant plus de 15 minutes. Chez des chiens avec intubation trachéale, respirant spontanément, la ticlopidine administrée par voie intraveineuse produit rapidement des augmentations de la fréquence respiratoires qui sont proportionnelles à la dose et qui n'ont aucun effet sur la profondeur de la respiration. Des réductions de la tension artérielle moyenne, n'ayant aucun rapport avec la dose sont accompagnées de légères mais significatives augmentations de la fréquence cardiaque. On a observé des augmentations de courte durée du débit sanguin au niveau des artères rénales et fémorales. On n'a signalé aucune dépression cardiaque et aucun changement à l'ECG.

Chez les rats, la diarrhée est observée à des doses produisant des réponses d'inhibition plaquettaire. Le chlorhydrate de ticlopidine réduit l'ulcération et les saignements gastriques qui se sont développés après que les rats aient été soumis au stress d'immobilisation dans le froid.

À forte dose par voie orale (500 mg/kg), le chlorhydrate de ticlopidine augmente significativement les taux de glycémie chez le rat. Après l'administration prolongée avec une dose plus faible (200 mg/kg/jour pendant 6 semaines), on n'a noté aucun changement du taux de glycémie. Le chlorhydrate de ticlopidine, après des doses uniques, inhibe de façon compétitive les enzymes hépatiques qui métabolisent les médicaments, mais il induit les cytochromes P-450 et b5 après l'administration prolongée aux rats et aux souris. Les effets du chlorhydrate de ticlopidine sur la perte du réflexe de redressement provoquée par barbituriques et la prolongation du sommeil concordaient avec les effets observés sur les enzymes métabolisantes au niveau du foie. Le rôle possible de la ticlopidine dans l'induction des enzymes métabolisantes chez l'être humain est toujours à l'étude.

TOXICOLOGIE

Des études de toxicité préclinique ont été menées sur le chlorhydrate de ticlopidine dans le but d'évaluer les effets systémiques, reproductifs, cancérigènes, immunogènes et génotoxiques du chlorhydrate de ticlopidine. Les pages suivantes sont un tableau sommaire de ces études.

TOXICITÉ AIGÜE					
ESPÈCES (M/GROUPE)	VOIE D'ADM.	DURÉE (PÉRIODE D'OBSERV.)	DOSES (MG/KG)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
Souris (ddY) (10/sexe)	Orale (gavage)	Dose unique (7 jours)	500, 600, 750, 825, 900, 1000, 1500	La plupart des décès sont survenus dans les 48 heures. Horripilation, hypothermie, prostration, et hypopnée ont été observées avant le décès. L'autopsie a révélé un saignement gastrique chez plusieurs des souris mortes.	La valeur de la DL ₅₀ par voie orale était de 850 mg/kg, respectivement pour les mâles et les femelles. La dose non létale par voie orale était inférieure à 750 mg/kg pour les mâles et de 500 mg/kg pour les femelles.
Souris (souche, sexe inconnus) (20-40)	Orale (gavage)	Dose unique (12 jours)	500, 1000, 1500	La plupart des décès sont survenus dans les 24 heures. On n'a révélé aucune observation particulière au niveau des organes principaux lors de l'autopsie.	La valeur de la DL ₅₀ par voie orale (mâles et femelles combinés) était de 825 mg/kg. La dose non létale par voie orale était inférieure à 500 mg/kg.
Souris (Swiss) (5/sexe)	Orale (gavage)	Dose unique (8 jours)	250, 500, 750, 1000, 1250	La plupart des décès sont survenus dans les 48 heures. Les observations proportionnelles à la dose de 500 mg/kg et plus comprenaient horripilation, prostration, activité réduite, ptose, et démarche anormale. Les principales observations post-mortem étaient estomac, intestins et poumons hémorragiques et tissu sous-unguéal congestionné.	La valeur de la DL ₅₀ par voie orale (mâles et femelles combinés) était de 777 mg/kg. La dose non létale par voie orale était de 250 mg/kg.
Souris (ddY) (10/sexe)	I.V.	Dose unique (7 jours)	70, 80, 90, 100	Les décès sont survenus dans les 30 minutes. On a noté des convulsions et une dyspnée précédant la mort. L'autopsie a révélé une congestion pulmonaire chez certaines des souris mortes.	La valeur de la DL ₅₀ par voie intraveineuse était de 88 mg/kg pour les mâles et de 91 mg/kg pour les femelles. La dose non létale par voie intraveineuse était de 70 mg/kg pour les femelles et de moins de 70 mg/kg pour les mâles.
Souris (Swiss) (10 femelles)	I.V.	Dose unique (8 jours)	25, 50, 75, 100	À 25 mg/kg, les souris exhibaient exophtalmie et suffocation. Aux doses plus élevées, course désordonnée, perte d'équilibre, convulsions cloniques, sauts, et décès par arrêt respiratoire ont été notés.	La valeur de la DL ₅₀ par voie intraveineuse chez les souris femelles était de 51 mg/kg. La dose non létale par voie intraveineuse était de 25 mg/kg.

TOXICITÉ AIGÜE

(suite)

ESPÈCES (M/GROUPE)	VOIE D'ADM.	DURÉE (PÉRIODE D'OBSERV.)	DOSES (MG/KG)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
Souris (Souche, sexe inconnus) (20)	I.P.	Dose unique (12 jours)	100, 200, 300, 400, 800	La plupart des décès sont survenus dans les 72 heures. On n'a révélé aucune observation particulière au niveau des organes principaux lors de l'autopsie.	La valeur de la DL ₅₀ par voie intra-péritonéale (mâles et femelles combinés) était de 225 mg/kg. La dose non létale par voie intra-péritonéale était de 100 mg/kg.
Souris (ddY) (10/sexe)	S.C.	Dose unique (7 jours)	800, 1000, 1200, 1500, 1700, 2000, 3000, 3200, 3500, 4000	La plupart des décès sont survenus dans les 72 heures. Horripilation et hypopnée ont été observées avant le décès. Une nécrose autour du site d'injection était prédominante chez la plupart des animaux.	La valeur de la DL ₅₀ par voie sous-cutanée était de 3270 mg/kg pour les mâles et de 1250 mg/kg pour les femelles. La dose non létale par voie sous-cutanée était de 2000 mg/kg pour les mâles et de moins de 800 mg/kg pour les femelles.
Rat (Wistar) (10/sexe)	Orale (gavage)	Dose unique (7 jours)	1440, 1600, 1720, 2080, 2290, 2500, 3000	La plupart des décès sont survenus dans les 48 heures. Avant de mourir, les animaux démontraient : sédation, démarche anormale, horripilation, chromodacryorrhée, larmoiement, jetage nasal sanguinolent, hypopnée, et hypothermie. L'autopsie a révélé un saignement gastrique et intestinal chez les rats morts.	La valeur de la DL ₅₀ par voie orale était de 1780 mg/kg pour les mâles et de 1800 mg/kg pour les femelles. La dose non létale par voie orale était de 1440 mg/kg.
Rat (Souche inconnue) (10-20/sexe)	Orale (gavage)	Dose unique (12 jours)	1000, 1500, 2000, 3000	La plupart des décès sont survenus dans les 48 heures. On n'a révélé aucune observation particulière au niveau des organes principaux lors de l'autopsie.	La valeur de la DL ₅₀ par voie orale (mâles et femelles combinés) était de 1500 mg/kg. La dose non létale par voie orale était inférieure à 1000 mg/kg pour les mâles et de 1000 mg/kg pour les femelles.
Rat (Sprague Dawley) (5/sexe)	Orale (gavage)	Dose unique (8 jours)	1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000	Les changements cliniques comprenaient : régurgitation, activité réduite, horripilation, ptose, hypopnée, larmoiement sanguinolent et ataxie. Les principales observations à l'autopsie étaient estomac distendue et hémorragie au niveau de l'estomac et des poumons.	La valeur de la DL ₅₀ par voie orale (mâles et femelles combinés) était de 1938 mg/kg. La dose non létale par voie orale était de 1500 mg/kg.
Rat (Wistar) (10/sexe)	I.V.	Dose unique (7 jours)	60, 65, 70, 75, 80, 100	Les décès sont survenus dans les 30 minutes. Précédant la mort, on a observé des convulsions toniques et une dyspnée. L'autopsie a révélé une congestion pulmonaire chez certains des rats morts.	La valeur de la DL ₅₀ par voie intraveineuse était de 70 mg/kg pour les mâles et de 79 mg/kg pour les femelles. La dose non létale par voie intraveineuse était inférieure à 60 mg/kg pour les mâles et de 60 mg/kg pour les femelles.
Rat (Wistar) (10 mâles)	I.V.	Dose unique (3 jours)	40, 50, 55, 60, 75	Les changements cliniques étaient : excitation, activité réduite, prostration, décubitus latéral et convulsions.	La valeur de la DL ₅₀ par voie intraveineuse chez les rats mâles était de 55 mg/kg. La dose non létale par voie intraveineuse était de 40 mg/kg chez les mâles.

TOXICITÉ AIGÜE
(suite)

ESPÈCES (M/GROUPE)	VOIE D'ADM.	DURÉE (PÉRIODE D'OBSERV.)	DOSES (MG/KG)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
Rat (Souche inconnue) (10/sexe)	I.P.	Dose unique (12 jours)	100, 200, 400, 800	Les décès sont survenus dans les 24 heures. On n'a révélé aucune observation particulière au niveau des organes principaux lors de l'autopsie.	La valeur de la DL ₅₀ par voie intra-péritonéale (mâles et femelles combinés) était de 500 mg/kg. La dose non létale par voie intra-péritonéal était de 200 mg/kg.
Rat (Wistar) (10/sexe)	S.C.	Dose unique (7 jours)	5000	Les animaux montraient : horripilation, jetage nasal, faiblesse et nécrose au site d'injection.	La dose non létale par voie sous-cutanée pour les mâles et les femelles était supérieure à 5000 mg/kg.
Babouin (Papio-cynocephalus) (1/sexe)	Orale (gavage)	Dose unique (14 jours)	1500, 3000, 6000	Des vomissements sont survenus chez tous les animaux dans les 30 minutes suivant l'administration. D'autres changements cliniques étaient : salivation, diarrhée et coloration jaune dans l'urine.	La dose non létale par voie orale chez les babouins était supérieure à 6000 mg/kg.
Babouin (Papio-cynocephalus) (2/sexe)	I.P.	Dose unique (14 jours)	500, 1000	Les changements cliniques incluent : coloration jaune dans l'urine, prostration, vomissements, tremblements, incoordination, salivation, torpeur, convulsions cloniques et hyperexcitabilité. Les décès sont survenus dans les 24 heures. L'autopsie a révélé une accumulation de sérosité dans la cavité péritonéale et une congestion des poumons, du foie, des reins et du tube digestif.	La valeur de la DL ₅₀ par voie intra-péritonéale était estimée entre 500 mg/kg et 1000 mg/kg. La dose non létale par voie intra-péritonéal était inférieure à 500 mg/kg pour les mâles et de 500 mg/kg pour les femelles.

TOXICITÉ SUBCHRONIQUE

ESPÈCES (M/GROUPE)	VOIE D'ADM.	DURÉE	DOSES (MG/KG)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
Rat (Sprague Dawley) (10/sexe)	Orale (gavage)	4 semaines (6 jours/semaine)	0, 40, 150, 600	<p>Les principaux changements qui se sont manifestés à 600 mg/kg étaient:</p> <p>Salivation, larmoiement, jetage nasal sanguinolent, absence du comportement de pelotonnement (huddling), sédation, et incontinence urinaire.</p> <p>Réduction du poids corporel et diminution de la consommation d'eau et d'aliments.</p> <p>Réduction du nombre de globules rouges, d'hémoglobines, d'hématocrites, et numération plaquettaire</p> <p>Augmentations du cholestérol sérique et du taux des protéines totales.</p> <p>Diminutions du sodium, du potassium et du pH urinaires</p> <p>Augmentation du poids du foie, des reins et des surrénales et réduction du poids du thymus.</p> <p>Dépôt d'hémosidérine dans la rate, hypertrophie centrolobulaire avec matériel éosinophilique dans les hépatocytes, gouttelettes acidophiliques dans les cellules tubulaires proximales et une légère diminution des thymocytes dans le cortex thymique.</p>	L'administration par voie orale de 600 mg/kg/jour pendant un mois était toxique pour le rat tandis que les doses de 150 mg/kg/jour étaient non toxiques.
Rat (Sprague Dawley) (15/sexe)	Orale (gavage)	4 semaines avec périodes de rétablissement de 2 et 4 semaines chaque sur 5 /sexe	0, 600	<p>Chez les rats sacrifiés à la fin du premier mois de traitement, les observations à 600 mg/kg/jour étaient essentiellement les mêmes que ceux de l'étude de toxicité précédente d'un mois (AT 2419).</p> <p>Chez les rats traités évalués à 2 et 4 semaines après le traitement, les changements, sauf pour le dépôt d'hémosidérine dans la rate, étaient réversibles.</p>	Les changements observés chez le rat à la suite de l'administration orale continue de 600 mg/kg/jour étaient essentiellement réversibles après l'arrêt du traitement.

TOXICITÉ SUBCHRONIQUE

ESPÈCES (M/GROUPE)	VOIE D'ADM.	DURÉE	DOSES (MG/KG)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
Rat (Sprague Dawley) (5-10/sexe)	Orale (gavage)	4 semaines	0, 1000	Les changements cliniques incluait : salivation, larmolement, jetage nasal sanguinolent, absence du comportement de pelotonnement (huddling), sédation, et incontinence urinaire, hypothermie, et dépression respiratoire. Huit des 10 mâles et 8 des 10 femelles ayant reçu 1000 mg/kg/jour sont mort en 1 semaine. Chez les animaux survivants, les changements cliniques pathologiques et histopathologiques étaient semblables à ceux des rats ayant reçu 600 mg/kg/jour pour 1 mois (AT 2419).	Des doses quotidiennes de 1000 mg/kg entraînaient, en 1 semaine, des létales chez le rat.
Rat (Sprague Dawley) (3 mâles)	Orale (gavage)	2 semaines	0, 600	Une légère microscopie du foie a révélé une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires associée de matériel éosinophilique dans les hépatocytes. La microscopie par électrons a révélé une prolifération marquée du réticulum endoplasmique lisse dans les hépatocytes.	Le matériel éosinophilique homogène dans les hépatocytes observé chez les rats traités par la ticlopidine était caractérisé en tant que prolifération du réticulum endoplasmique lisse.
Rat (Wistar) (15/sexe)	Orale (gavage)	6 semaines 5 jours/semaine avec une période de rétablissement pour 5/sexe /groupe	0, 50, 200	Chez les femelles à fortes doses, une légère hausse du cholestérol sanguin et une baisse des triglycérides hépatiques étaient présents. Les poids du foie et des surrénales étaient élevés chez les rats traités. On n'a révélé aucune altération histopathologique attribuable au traitement.	Des doses quotidiennes par voie orale de 50 mg/kg/jour pendant 6 semaines étaient non toxiques pour le rat, tandis qu'une dose de 200 mg/kg était légèrement toxique.
Chien (2 mâles)	Orale (capsules en gélatine dure)	Ajustement de la dose (3-semaines)	0, 25, 50, 100, (Chaque dose donnée pour 5 jours)	On n'a révélé aucun changement de l'état clinique, de l'ECG, de l'hématologie et de la chimie du sang attribuable au traitement.	Des doses quotidiennes par voie orale allant jusqu'à et incluant 100 mg/kg pour 5 jours étaient non toxiques pour le chien.

TOXICITÉ CHRONIQUE

ESPÈCES (M/GROUPE)	VOIE D'ADM.	DURÉE	DOSES (MG/KG)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
Rat (Sprague Dawley) (15/sexe)	Orale (gavage)	6 mois 6 jours/semaine avec un sacrifice intérimaire à 3 mois sur 4-5/sexe /groupe	0, 10, 30, 100, 300	<p>À 30 mg/kg, on a observé une légère salivation et une urine jaune.</p> <p>Aux plus fortes doses, les principales observations étaient :</p> <p>Salivation, absence de toilettage, incontinence urinaire et urine jaune.</p> <p>Diminution du gain pondéral et consommation accrue d'eau.</p> <p>Anémie légère</p> <p>Augmentation des taux sanguins de cholestérol, de protéine totale et de phosphore et diminutions des taux de glycémie, d'ASAT et de GPT.</p> <p>Augmentations du volume, du sodium, du potassium, du chlorure et des protéines urinaires.</p> <p>Augmentation du poids du foie.</p> <p>Hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires avec matériel éosinophilique dans les hépatocytes, et présence de granules éosinophiliques/pigments bruns-doré dans l'épithélium tubulaire et cylindres urinaires dans les reins.</p>	Chez les rats ayant reçu de la ticlopidine par voie orale pendant 6 mois, la dose non toxique était de 30 mg/kg/jour et la dose toxique était de 100 mg/kg/jour.

TOXICITÉ CHRONIQUE

ESPÈCES (M/GROUPE)	VOIE D'ADM.	DURÉE	DOSES (MG/KG)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
Rat (Sprague Dawley) (35/sexe)	Orale (gavage)	18 mois avec sacrifice intérimaire après 6 mois de 10/sexe/groupe	0, 30, 100, 300	<p>Aux doses de 100 et/ou 300 mg/kg/jour, les principaux changements étaient :</p> <p>Salivation, diminution du toilettage, aversion à la manipulation, réductions de gain pondéral et de consommation d'aliments, augmentation de la consommation d'eau et taux de mortalité plus élevé.</p> <p>Augmentations des taux sériques de cholestérol, protéines totales et de phosphatase alcaline, et réduction de la glycémie.</p> <p>Inhibition de l'agrégation plaquettaire.</p> <p>Augmentation du poids du foie, et hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires avec matériel éosinophilique dans les hépatocytes (prolifération du réticulum endoplasmique lisse).</p> <p>L'étendue des changements hépatiques étaient semblables dans les animaux sacrifiés à 6 et à 18 mois.</p> <p>Les changements hépatiques étaient réversibles chez les rats après une période de rétablissement de 5 semaines suite à un traitement de 6 mois.</p>	Chez les rats ayant reçu de la ticlopidine par voie orale pendant 18 mois, la dose non toxique était de 30 mg/kg/jour et la dose toxique était de 100 mg/kg/jour.

TOXICITÉ CHRONIQUE

ESPÈCES (M/GROUPE)	VOIE D'ADM.	DURÉE	DOSES (MG/KG)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
Babouin (Papio cyno-céphalus) (5/sexe)	Orale (gavage)	12 mois avec sacrifice intérimaire à 6 mois de 2/sexe/groupe	0, 30, 75, 125, (187,5 jusqu'à la semaine 4 et 125 par la suite)	<p>Aux doses de 75 mg/kg/jour et plus, les principaux changements étaient :</p> <p>Salivation, vomissements, urine de couleur jaune verdâtre, toux, inappétence, inactivité, et diminution du gain pondéral.</p> <p>Inhibition de l'agrégation plaquettaire.</p> <p>Augmentation du poids du foie, des reins, et des surrénales.</p> <p>Taux élevés de protéines hépatiques du cytochrome P-450 et des protéines microsomales.</p> <p>Distension des sinusoides hépatiques dans les médullosurrénales.</p>	Chez les babouins ayant reçu de la ticlopidine par voie orale pendant au moins 12 mois, la dose non toxique était de 30 mg/kg/jour et la dose toxique était de 75 mg/kg/jour.

CANCÉROGÈNE

ESPÈCES (M/GROUPE)	VOIE D'ADM.	DURÉE	DOSES (MG/KG)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
<p>Souris (C57B1/10J)</p> <p><u>Témoins</u> 156/sexe pendant 18 mois 28/sexe pour le sacrifice intérimaire</p> <p><u>Traités</u> 52/sexe pendant 18 mois 28/sexe pour le sacrifice intérimaire</p>	Orale (dans les aliments)	18 mois	0, 25, 135, 275	Les poids corporels des mâles ayant reçu de fortes doses étaient inférieurs aux témoins. Le poids du foie était élevé chez les animaux aux doses moyennes à fortes. Des changements non-néoplasiques histologiques étaient présents dans le foie (hypertrophie des hépatocytes péri acineuses) et dans le rein (incidence accrue de tubules remplis de protéines ainsi que calculs rénaux et pelviens) des animaux traités avec les doses moyennes et/ou fortes. On n'a décelé aucune évidence de néoplasie attribuable au composé à l'étude.	L'administration du chlorhydrate de ticlopidine à des doses de 25, 135 et 275 mg/kg de poids corporel par jour dans les aliments pendant 18 mois n'était pas cancérogène chez la souris.
<p>Rat (Sprague Dawley)</p> <p><u>Témoins</u> 150/sexe pendant 24 mois 35/sexe pour le sacrifice intérimaire</p> <p><u>Traités</u> 50/sexe pendant 24 mois 35/sexe pour le sacrifice intérimaire</p>	Orale (dans les aliments)	24 mois	0, 10, 30, 100	Les poids corporels et la consommation d'aliments étaient réduits chez les animaux recevant de fortes doses par rapport aux témoins. Aucune différence de la distribution de la survie n'a été notée chez les mâles, tandis que chez les femelles, il y avait évidence de survie accrue avec l'augmentation de la dose. Des changements non néoplasiques histologiques étaient présents dans le foie des animaux recevant des doses moyennes et/ou de fortes doses, y compris une hypertrophie des hépatocytes et une vacuolisation des hépatocytes. Il n'y avait aucune évidence de néoplasie attribuable au composé à l'étude.	L'administration du chlorhydrate de ticlopidine à des doses de 10, 30, et 100 mg/kg de poids corporel par jour dans les aliments pendant 24 mois n'était pas cancérogène chez le rat.

ÉTUDES DE TOXICITÉ SPÉCIALES

	ESPÈCES (M/GROUPE)	VOIE D'ADM.	DURÉE	DOSES (MG/KG)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
Antigénicité	Cobaye (4-10 femelles)	Orale/S.C.			Anaphylaxie systémique Anaphylaxie cutanée passive (ACP)	On n'a décelé aucun symptôme d'anaphylaxie systémique ni aucun signe de réaction d'ACP. Le chlorhydrate de ticlopidine n'a pas provoqué d'activité de sensibilisation lors de tests d'anaphylaxie systémique et d'ACP chez les cobayes.
Myélotoxicité	Souris (C3H) (4 mâles)	Orale (gavage)	5 jours	75, 150, 300		La ticlopidine n'a pas induit de réduction ni dans le nombre de cellules de moelle osseuse ou dans les cellules souches pluripotentes de la moelle osseuse. La ticlopidine n'était pas toxique pour les cellules souches pluripotentes de la moelle osseuse chez les souris.
Hématotoxicité	Babouin (papio papio) (3/sexe)	Orale (gavage)	Les survivants de 8-75 jours ont été autopsiés entre les jours 94 et 99	0 (véhicule) <u>Ticlopidine</u> 200 (jours 1 à 75) 400/300 (jours 1 à 17) <u>PCR 3787</u> 200 (jours 1 à 75) 400/300 (jours 1 à 33) 3 x 150 (jours 73 à 80)	Les mortalités avec la ticlopidine étaient: 4 sur 6 à 200 mg/kg entre les jours 18 et 23; et 6 sur 6 à 400/300 mg/kg entre les jours 5 et 17. Une réticulopénie était présente chez tous les animaux retrouvés morts ou sacrifiés. Avec le PCR 3787, aucun décès n'est survenu à 200 ou 3 x 150 mg/kg; et 2 sur 6 sont morts à 400/300 mg/kg entre les jours 28 et 30. On a observé des changements hématologiques à la dose 400/300 mg/kg.	Aucun changement significatif sur le plan hématologique ou sur le plan de la moelle osseuse n'était évident chez le babouin avec la dose quotidienne orale de 200 mg/kg de ticlopidine (dose létale) ou de PCR 3787. La mortalité et des changements hématologiques étaient présents à 400/300 mg/kg de PCR 3787.
Hématotoxicité	Babouin (Papio papio) 2/sexe témoins 8/sexe ticlopidine	Orale (gavage)	18 jours	0 (véhicule) 125	Quatre femelles ayant reçu de la ticlopidine sont mortes ou ont été sacrifiées parce que leur état clinique l'imposait et 1 mâle est mort d'une maladie intercurrente. Les évaluations hématologiques et de la moelle osseuse présentaient une légère anémie passagère, une réticulopénie, et une neutropénie, une hétérophagie accrue des cellules hématopoïétiques et une hétérogénéité de granules dans les leucocytes éosinophiliques. Une légère involution thymique et une légère néphropathie ont également été notées.	Les doses quotidiennes de 125 mg/kg de ticlopidine par voie orale étaient fortement toxiques pour le babouin. On a observé de légers changements en hématologie et en moelle osseuse à la dose toxique.

ÉTUDES DE TOXICITÉ SPÉCIALES

	ESPÈCES (M/GROUPE)	VOIE D'ADM.	DURÉE	DOSES (MG/KG)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
Hématotoxicité	Babouin (Papio papio) (1/sexe)	Orale (gavage)	32 jours	0 (véhicule) <u>Ticlopidine</u> 30 75 125 Chloramphénicol (par voie I.M.) 30 75 125 <u>Thiamphénicol</u> 30 75 125	La mortalité est survenue à 125 mg/kg de ticlopidine ou de thiamphénicol. Les animaux ayant reçu de la ticlopidine ont présenté une légère anémie tandis qu'une thrombopénie et/ou une anémie ont été observées chez les animaux ayant reçu du thiamphénicol ou du chloramphénicol. Dans la moelle osseuse, on a observé des zones de cytolysse et de myélocytes vacuolisées avec tous les composés à l'étude, ainsi qu'une macrophagocytose des érythroblastes et des granules et lipides anormaux dans les leucocytes éosinophiliques avec la ticlopidine à 125 mg/kg/jour.	Les doses quotidiennes de 125 mg de ticlopidine par voie orale étaient fortement toxiques pour le babouin. On a observé de légers changements en hématologie et en moelle osseuse à la dose toxique de ticlopidine. Des changements semblables se sont également manifestés avec le thiamphénicol et le chloramphénicol.
Effets sur les muqueuses gastriques	Rat (Sprague Dawley) (35-39 mâles)	Orale (gavage)	2, 5, et 10 jours	100, 200, 400	Après 2 jours de traitement, les rats traités par la ticlopidine-présentaient des lésions moins graves et un indice d'ulcère plus faible que les animaux dans le groupe de phénylbutazone (100 mg/kg/jour). Après 5 et 10 jours de traitement, les résultats des rats traités par la ticlopidine étaient très semblables ou ressemblants aux résultats obtenus chez les animaux témoins.	Chez les rats, la ticlopidine était beaucoup mieux tolérée par les muqueuses gastriques que la phénylbutazone.
Tolérance gastrique et hépatique	Rat (Wistar) (5/sexe)	Orale (gavage)	4 jours	0, 100, 400	À 100 mg/kg/jour, le taux de cholestérol sanguin était élevé. À 400 mg/kg/jour, les changements étaient : élévation du taux de cholestérol sanguin, élévations du taux de SGPT, augmentation du poids du foie, diminution du poids du thymus et une incidence accrue de stéatose hépatique.	Chez les rats à jeun recevant de la ticlopidine par voie orale pendant 4 jours, on a noté une élévation du taux de cholestérol sanguin à 100 mg/kg/jour, tandis qu'à 400 mg/kg/jour, on a observé une élévation des taux de cholestérol sanguin et du SGPT, augmentation de poids du foie et stéatose hépatique probable.

ÉTUDES DE TOXICITÉ SPÉCIALES

	ESPÈCES (M/GROUPE)	VOIE D'ADM.	DURÉE	DOSES (MG/KG)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
Effets sur le foie du rat	Rat (Alderly Park strain) (6 mâles)	Orale (gavage)	3 et 18 jours	0, 20, 100	Le phénobarbitone (20 et 100 mg/kg/jour) servait de contrôle positif. Les principales observations étaient réduction de la durée du sommeil provoqué par l'hexobarbital, augmentations du cytochrome P-450 et du b5, et changements des hépatocytes centrolobulaires.	Les effets hépatiques de la ticlopidine chez le rat représentent un effet pharmacologique semblable au phénobarbitone et non une hépatotoxicité.
Toxicité du produit de décomposition	Rat (Sprague Dawley) (6/sexe)	Orale (gavage)	2 semaines	<u>DE-41608</u> 50, 200, 800 <u>DE-4160</u> <u>800</u>	Aucun effet indésirable avec le DE-41608 à 50 et 200 mg/kg/jour. À 800 mg/kg/jour, le profil de toxicité du DE-41608 était semblable à celui du DE-4160 (ticlopidine). Les deux composés ont causé des fatalités.	Le produit de décomposition de la ticlopidine à (DE-41608) était non toxique pour le rat aux doses par voie orale de 50 et de 200 mg/kg/jour pour 2 semaines. Autant le DE-4160 que le DE-41608 entraînait le décès à raison de 800 mg/kg/jour chez le rat.

FERTILITÉ ET REPRODUCTION

ESPÈCES (M/GROUPE)	VOIE D'ADM.	DURÉE	DOSES (MG/KG)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
Rat (Sprague Dawley) (30/sexe)	Orale (gavage)	Reproduction mâle et femelle	0, 20, 80, 320,	Les performances d'accouplement et le taux de conception étaient comparables. Les groupes traités ont présenté une augmentation du poids fœtal et du degré d'ossification. Les fœtus ne présentaient aucun changement externe, squelettique et viscéral attribuable au traitement.	À des doses aussi élevées que 320 mg/kg/jour, on n'a observé aucun effet indésirable de la capacité reproductrice des rats mâles et femelles et on n'a décelé aucun signe de tératogénèse.
Rat (CD) (30/sexe)	Orale (gavage)	Reproduction mâle et femelle	0, 50, 100, 400	À 400 mg/kg/jour, les observations étaient : Augmentations des résorptions, diminution des portées et réduction de survie des ratons F1 et du poids corporel. On n'a observé aucun effet indésirable sur la performance reproductrice de la progéniture F1.	À des doses de 50, 100, et 400 mg/kg/jour, on n'a noté aucun effet indésirable sur la performance reproductrice des rats mâles ou femelles. À 400 mg/kg/jour, on a constaté une embryo/fœtotoxicité, mais il n'y avait aucun effet indésirable sur la performance reproductrice de la progéniture.

TÉRATOLOGIE

ESPÈCES (M/GROUPE)	VOIE D'ADM.	DURÉE	DOSES (MG/KG)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
Souris (OF1) (29-45 femelles)	Orale (gavage)	Tératologie	0, 50, 100, 200	À 200 mg/kg/jour, une portée réduite et une augmentation des résorptions ont été observées. Les fœtus n'ont présenté aucun changement externe, squelettique et viscéral attribuable au traitement.	L'administration orale de 50, 100, et 200 mg/kg/jour pendant l'organogénèse ne s'est pas révélée tératogène chez la souris. On a observé une toxicité maternelle/embryotoxicité à 200 mg/kg/jour.
Rat (Sprague Dawley) (32-35 femelles)	Orale (gavage)	Tératologie et reproduction des femelles	0, 20, 90, 400	À 400 mg/kg/jour, une augmentation des résorptions et une diminution du poids foetal ont été observées. Les fœtus n'ont présenté aucun changement externe, squelettique et viscéral attribuable au traitement. On n'a noté aucun effet indésirable sur le plan de la parturition ni sur la fertilité de la progéniture.	Aux doses de 20, 90, et 400 mg/kg/jour par voie orale, on n'a décelé aucun signe de tératogénèse et aucun effet indésirable sur la fertilité de la progéniture. Une toxicité maternelle/embryotoxicité était présente à 400 mg/kg/jour.
Rat (Sprague Dawley) (23-25 femelles)	Orale (gavage)	Tératologie	0, 50, 140, 400	Le poids foetal était réduit à 400 mg/kg/jour. Les fœtus n'ont présenté aucun changement externe, squelettique et viscéral attribuable au traitement.	L'administration par voie orale de 50, 140 et 400 mg/kg/jour pendant l'organogénèse n'était pas tératogène chez le rat. La toxicité maternelle est survenue à 400 mg/kg/jour.
Lapin (Blanc japonais) (15 femelles)	Orale (gavage)	Tératologie	0, 50, 100, 200	À 100 et 200 mg/kg/jour, on a observé une réduction du gain pondéral et de la consommation alimentaire. Les fœtus n'ont présenté aucun changement externe, squelettique et viscéral attribuable au traitement.	L'administration par voie orale de 50, 100, and 200 mg/kg/jour pendant l'organogénèse n'était pas tératogène chez le lapin. La toxicité maternelle est survenue à 100 et 200 mg/kg/jour.
Lapin (Blancs de la Nouvelle Zélande) (13-14 femelles)	Orale (Gavage)	Tératologie	0, 50, 100, 200	À 200 mg/kg/jour, on a observé une anorexie et une réduction du gain de poids. Les fœtus n'ont présenté aucun changement externe, squelettique et viscéral attribuable au traitement.	L'administration par voie orale de 50, 100, and 200 mg/kg/ jour pendant l'organogénèse n'était pas tératogène chez le lapin. La toxicité maternelle est survenue à 200 mg/kg/jour.

REPRODUCTION PÉRINATALE ET POSTNATALE

ESPÈCE (M/GROUPE)	VOIE D'ADM.	DURÉE	DOSES (MG/KG)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
Rat (Sprague Dawley) (22 femelles)	Orale (gavage)	Reproduction Périnatale /Postnatale	0, 50, 100, 400	À 400 mg/kg/jour, les principaux changements étaient : réduction du gain pondéral chez les mères, mortalité probable (7 des 22 mères sont mortes), nombre accru de ratons mort-nés et diminution de portée, de viabilité des ratons et du poids des ratons.	L'administration par voie orale de 50 et 100 mg/kg/jour pendant la période périnatale et postnatale n'a eu aucun effet indésirable chez les rats. À 400 mg/kg/jour, la ticlopidine était toxique pour les mères et accompagnée de réduction de la survie et du poids des ratons.
Rat (Sprague Dawley) (23-26 femelles)	Orale (gavage)	Reproduction Périnatale /Postnatale	0, 20, 90, 190, 400	À 400 mg/kg/jour, les principaux changements étaient : réduction du gain pondéral chez les mères, légère augmentation de la période de gestation, diminution de la portée vivante, augmentation du nombre de ratons mort-nés et diminution de la survie postnatale et du poids des ratons. On n'a observé aucun effet indésirable sur les tests de développement/comportement postnatal ni sur la capacité reproductrice de la progéniture.	L'administration par voie orale de 20, 90, et 190 mg/kg/jour pendant la période périnatale et postnatale n'a eu aucun effet indésirable chez les rats. À 400 mg/kg/jour, la ticlopidine était toxique pour les mères et accompagnée de réduction de la survie et du poids des ratons.

GÉNOTOXICITÉ					
ESPÈCES	VOIE D'ADM.	DURÉE	DOSES (MG/KG/JOUR)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> (avec ou sans activation), <i>Escherichia coli</i> (avec ou sans activation), et fibroblastes de poumon de hamster chinois (cellule D-6)				Les essais <i>in vitro</i> étaient tous négatifs.	Aucune activité mutagène dans <i>B. subtilis</i> , <i>S. typhimurium</i> (avec ou sans activation), <i>E. coli</i> (avec ou sans activation), et cultures de cellules de hamster chinois.
<i>Salmonella typhimurium</i> (avec ou sans activation)				Les essais <i>in vitro</i> étaient tous négatifs.	Aucune activité mutagène dans <i>S. typhimurium</i> (avec ou sans activation).
<i>Salmonella typhimurium</i> (avec ou sans activation) Essai de réparation de l'ADN - L'hépatocyte fœtal de rat en culture primaire				Les essais <i>in vitro</i> étaient tous négatifs.	Aucune activité mutagène dans <i>S. typhimurium</i> (avec ou sans activation), et l'hépatocyte en culture primaire.
<i>Salmonella typhimurium</i> et <i>Escherichia coli</i> (avec ou sans activation)				Les essais <i>in vitro</i> étaient tous négatifs.	Aucune activité mutagène dans <i>S. typhimurium</i> et <i>E. coli</i> (avec ou sans activation).
<i>Salmonella typhimurium</i> et <i>Escherichia coli</i> (avec ou sans activation): métabolite N-oxyde				Les essais <i>in vitro</i> étaient tous négatifs.	Aucune activité mutagène avec le métabolite N-oxyde dans <i>S. typhimurium</i> et <i>E. coli</i> (avec ou sans activation).
Souris (C57/CBA)	I.P.	5 jours	17.5, 37.5, 75, 150	Aucune augmentation significative de la fréquence de spermatozoïdes anormaux.	Aucune activité mutagène dans un essai <i>in vivo</i> qui évaluait la morphologie des spermatozoïdes chez la souris.
Hamster chinois (<i>cricetulus griseus</i>)	Orale (gavage)	Une ou deux doses par jour	137.5, 275	Aucune augmentation, ni en quantité d'échanges de chromatides sœurs ou en anomalies de chromosomes structurales.	Aucune activité mutagène dans un essai <i>in vivo</i> qui évaluait l'échange des chromatides sœurs et les anomalies chromosomiques dans la moelle osseuse des hamsters chinois.

BIBLIOGRAPHIE

1. Akashi A, Hashizume T, Tanaka M, Naka S, Hirohashi M, Kasai Y, Sakurai T, Watanabe K, Tsubokawa M, and Kasahara A. Pharmacological studies on ticlopidine, a new platelet aggregation inhibitor Part II: General Pharmacological properties. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1980; 30(I), Nr 3: 415-19.
2. Barnett MD, Kirkwood CF. Ticlopidine: A New Stroke Preventive. *Hospital Therapy* 1990; 15:458-64.
3. Gent, M. Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AGG, and the CATS Group. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in Thromboembolic Stroke. *The Lancet*, 3 June 1989; No. 8649: 338-343
4. Hardisty RM, Powling MJ, Nokes TJC. The Action of Ticlopidine on Human Platelets. Studies on Aggregation, Secretion, Calcium Mobilization and Membrane Glycoproteins. *Thromb Haemost* 1990; 64:150-5.
5. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B. A Randomized Trial Comparing Chlorhydrate de ticlopidine with Aspirin for the Prevention of Stroke in High-Risk Patients. *NEJM* 1989; V.321(8): 501-507
6. McTavish D, Faulds D, Goa KL. Ticlopidine: An Updated Review of its Pharmacology and Therapeutic Use in Platelet-Dependant Disorders. *Drugs* 40(2):238-259, 1990.
7. O'Brien JR, Etherington MD, Shuttleworth RD. Ticlopidine. An Antiplatelet Drug: Effects in Human Volunteers. *Thromb Res* 1978; V.13(2):245-254.
8. Shah J, Fratis A, Ellis D, Murakami S, and Teitelbaum P. Effect of Food and Antacid on Absorption of Orally Administered Chlorhydrate de ticlopidine . *J Clin Pharmacol* 1990; 30:733-736.
9. Thebault J, Blatrix C, Blanchard J, Panak E. The Interactions of Ticlopidine and Aspirin in Normal Subjects. *J. Int Med Res* 1977; 5: 405-411
10. Thebault J, Blatrix C, Blanchard J, Panak E. Effect of Ticlopidine Treatment on Liver Metabolizing Enzymes in Man. *Br J Clin Pharmac* 1980; 10: 311-313
11. Monographie de produit pour Ticlid®, Hoffman-La Roche Ltd./Ltée, Mississauga, Ontario, Date d'homologation : Le 25 février 2003.