

Antiagrégants plaquet-taires et cardiologie

B. J. Meyer

Résumé

Nous disposons aujourd'hui de plusieurs antiagrégants plaquet-taires ayant un rôle important dans la pratique quotidienne. L'Aspirine, l'antagoniste du récepteur ADP clopidogrel et les antagonistes des récepteurs glycoprotéine IIb/IIIa ont diverses indications cardio-vasculaires.

Le rôle de l'Aspirine comme antiagrégant plaquet-taire est incontesté. De nombreux patients en profitent. En particulier tout patient, même âgé, devrait être traité avec de l'Aspirine après un infarctus du myocarde ou lors d'angine de poitrine instable, d'accident vasculaire cérébral ou d'ischémie cérébrale transitoire. L'Aspirine est également indiquée pendant et après une intervention coronarienne. La plus petite dose d'entretien possible (habituellement 100 mg) devrait être prescrite pour éviter les complications gastro-intestinales qui dépendent principalement du dosage. Pendant la phase aiguë, par contre, un dosage plus élevé (160–250 mg) est recommandé.

Le Clopidogrel est une alternative utile chez les patients ne tolérant pas l'Aspirine, ayant présenté un événement cardiovasculaire sous traitement d'Aspirine et peut-être chez certains patients à haut risque. L'association clopidogrel/Aspirine est indiquée lors d'implantation de stent et une stratégie prometteuse à évaluer chez tous les groupes de patients à haut risque pour un événement cardio-vasculaire.

L'efficacité de l'application intraveineuse d'antagoniste du récepteur glycoprotéine IIb/IIIa est bien documentée pour 2 indications: lors d'ischémie coronarienne aiguë et lors d'intervention coronarienne percutanée chez les patients à haut risque. L'association de l'antagoniste du récepteur glycoprotéine IIb/IIIa avec la moitié de la dose habituelle de thrombolyse rtPA est en cours d'étude pour déterminer si elle permet une repermeabilisation plus rapide et plus complète des coronaires lors d'infarctus myocardique aigu. Les formes orales ne s'étant pas avérées supérieures à l'Aspirine lors de grandes études cliniques, il ne faut pas s'attendre à leur emploi en pratique ambulatoire.

Introduction

Bien que la valeur d'une série de mesures préventives pour prévenir les accidents cardio-vasculaires soit incontestée, leur mise en œuvre pratique laisse toujours à désirer. Une étude récente sur l'état de la cardiologie préventive en 1999/2000 par rapport à 1995/1996 (EUROASPIRE II) effectuée dans une quinzaine de pays européens a mis en évidence un tableau décevant: Le nombre de facteurs de risque chez les patients souffrant d'une maladie coronarienne connue n'a non seulement pas diminué, mais a même augmenté [1]. Cette tendance actuelle souligne la nécessité d'effort accru dans le domaine de la prévention et le traitement des facteurs de risque cardio-vasculaire et chaque intervention pharmacologique doit tenir compte de ce contexte.

Le traitement cardiovasculaire avec antiagrégants plaquet-taires vise essentiellement à diminuer la formation de thrombus et à diminuer le taux de complications thromboemboliques. L'inhibition plaquet-taire peut intervenir à différents niveaux (Figure 1): Outre l'acide acétylé salicylique bien établi (nommé Aspirine dans le reste du texte), les dernières années ont vu l'introduction de nouvelles substances agissant différemment et parfois plus puissamment que l'Aspirine. L'association de substances relativement faibles peut être additive ou même synergique comme dans le cas de l'Aspirine et du clopidogrel. Les antagonistes du récepteur glycoprotéine IIb/IIIa agissent sur la voie commune terminale de l'activation plaquet-taire et sont les inhibiteurs les plus puissants, mais l'inhibition de l'agrégation plaquet-taire est dépendante du dosage.

Aspirine

L'Aspirine est l'antiagrégant plaquet-taire le plus important cliniquement. Cette substance acétylé l'enzyme cyclooxygénase (COX) essentiel dans la biosynthèse des prostaglandines et inhibe de façon irréversible l'activité de l'isoenzyme COX-1 dans les thrombocytes. Comme, contrairement aux plaquettes, les cellules endothéliales possèdent un noyau, l'inhibition est à ce niveau réversible en raison de la néosynthèse de COX (Figure 1).

Les plaquettes et les cellules endothéliales forment le thromboxane A₂ aux propriétés vasoconstrictrices et proagrégants plaquet-taires ainsi que les prostacyclines vasodilatatrices. L'action antithrombotique de l'Aspirine est due principalement par son inhibition de la synthèse de la thromboxane A₂. Une action prothrombotique de l'Aspirine par inhibition de la synthèse des prostacycline n'est par contre pas prouvée.

L'Aspirine est rapidement résorbée au niveau

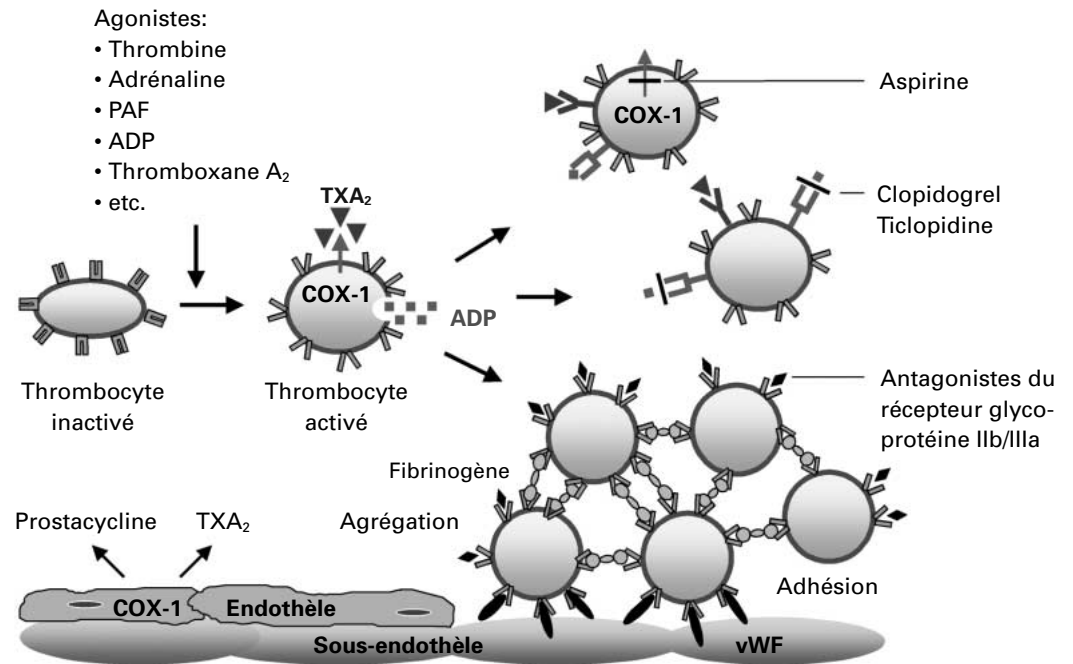
Département de cardiologie,
Hôpital de l'Île, Berne

Correspondance:
Prof. Beat J. Meyer
Département de Cardiologie,
Hôpital de l'Île
Schweizer Herz-Gefässzentrum
CH-3010 Berne

E-mail: beat.meyer@insel.ch

Figure 1.

Représentation schématique de l'activation plaquettaire et des différents mécanismes de l'inhibition pharmacologique.



de l'estomac et de l'intestin grêle proximal après administration orale. L'acétylation du COX-1 plaquettaire est présystémique, c'est-à-dire avant le passage hépatique, et la concentration plasmatique ainsi que l'inhibition plaquettaire maximale surviennent dans les 30-

40 minutes après l'administration. La première administration en phase aiguë devrait donc être d'au moins 160 mg sous forme rapidement résorbable.

Une faible dose quotidienne est ensuite suffisante pour inhiber complètement la synthèse de thromboxane A_2 dans les thrombocytes. Il existe cependant de grandes divergences quant au dosage optimal de l'Aspirine pour son efficacité clinique.

Tableau 1.
Dose quotidienne minimale d'Aspirine dans le traitement de différentes affections cardio-vasculaires.

Indication clinique	Dose minimale (mg/jour)	agissant sur
Indication établie pour:		
Infarctus myocardique aigu	160	Mortalité, ré-infarctus
Prophylaxie secondaire après infarctus	75	Mortalité, ré-infarctus, AVC
Angine de poitrine instable	75	Infarctus du myocarde
Angine de poitrine stable	75	Infarctus du myocarde
Angioplastie coronarienne (PTCA)	100	Occlusion aiguë
Implantation de stent ¹	100	Thrombose sous-aiguë
Opération de by-pass coronarien	100	Occlusion du by-pass veineux
AVC léger et AIT	50 ² -100	AVC, infarctus du myocarde, mortalité vasculaire
AVC	160	Mortalité, reAVC, infarctus du myocarde
Hypertension artérielle	75	Infarctus du myocarde, AVC
Indication dans cas exceptionnels:		
Fibrillation auriculaire chronique ³	75-325	AVC
Valve artificielle ⁴	100	Thromboembolie

¹ Associée avec Clopidogrel 75 mg/jour.

² Associée avec Dipyridol 400 mg/jour.

³ Aspirine seulement chez les patients à faible risque (INR visé: 2,0-3,0).

⁴ Chez patients à haut risque (INR visé: 3,5-4,5) associée à 100 mg d'Aspirine.

Réduction du risque coronarien et cérébrovasculaire par l'Aspirine.

Une méta-analyse récemment publiée (Antiplatelet Trialists' Collaboration) [2] et des déclarations de consensus (Fifth ACCP Consensus Conference on Anti-thrombotic Therapy) [3] sont cependant d'avis qu'un faible dosage de l'Aspirine est suffisamment efficace dans diverses maladies thromboemboliques. Trois arguments parlent en faveur de cette approche: Le mode d'action biochimique de l'Aspirine décrit ci-dessus, l'absence d'une corrélation dose-effet nette dans les études comparant l'efficacité anti-thrombotique de différents dosages d'Aspirine, et finalement le taux de complications sous formes d'hémorragies gastro-intestinales dépendant lui du dosage. Le tableau résume le dosage minimal efficace de l'Aspirine dans différentes affections cardio-vasculaires. Il existe un consensus clair pour les patients souffrants de diverses pathologies coronariennes avec une dose quotidienne recommandée d'Aspirine de l'ordre de 75 à 160 mg. Par contre, les avis divergent quant au dosage optimal de l'Aspirine lors de maladie cérébrovasculaire. Mais de nouvelles études prospectives et randomisées

ont là aussi montré qu'il n'y a pas de différences significatives entre l'Aspirine faiblement (50–100 mg), moyennement (230–325 mg) et fortement (900–1500 mg) dosées [4, 5]. L'étude ESPS-2 a même montré qu'une dose de 50 mg d'Aspirine, certes, associée à 400 mg de Dipyramidol, était efficace dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux. Comme la méthodologie de cette étude a été fortement critiquée, cette même association est évaluée dans l'étude ESPRIT en cours. Les indications spécifiques et les études individuelles ne peuvent être abordées plus en détail ici. Il faut en tout cas avant chaque décision de prescrire un antiagrégant plaquettaire peser le risque individuel de complications hémorragiques par rapport à celui d'un accident thromboembolique. Il se peut qu'un grand nombre de patients sains avec un risque minime d'accident thromboembolique soient inutilement exposés au risque d'hémorragie dû à l'Aspirine. Par contre l'utilité augmente en présence de risque vasculaire accru. Ceci est le mieux prouvé chez les patients souffrants d'angine de poitrine instable comme l'illustre la figure 2. La durée optimale du traitement avec l'Aspirine n'est pas connue, car la durée d'observation de la plupart des études n'est de quelques années seule-

ment. En l'absence de contre-indication on recommande aujourd'hui cependant une durée illimitée du traitement de prévention secondaire avec l'Aspirine.

Malgré l'efficacité impressionnante de l'Aspirine, les résultats d'études récentes montrent que l'Aspirine reste malheureusement trop peu prescrite dans les premiers jours après un infarctus du myocarde aigu, spécialement chez les patients âgés. Il semble cependant que les patients âgés avec un risque accru de mortalité cardio-vasculaire profitent tout spécialement d'un traitement avec l'Aspirine [2]. Les résultats du bras Aspirine de l'étude HOT (Hypertension Optimal Treatment) ont confirmé qu'un traitement avec l'Aspirine n'augmente pas le risque d'hémorragie ou d'apoplexie chez les patients avec une hypertension bien contrôlée. Par contre l'incidence d'infarctus du myocarde est abaissée de 36% [6].

Aspirine et fibrillation auriculaire. L'efficacité d'une anticoagulation orale d'intensité moyenne (valeur INR entre 2 et 3) pour la prévention d'un accident vasculaire cérébral est bien établie pour les patients souffrants de fibrillation auriculaire d'origine non valvulaire. Cette anticoagulation est particulièrement bénéfique pour les groupes à risque qui ont (1) déjà subi un événement embolique ou une attaque ischémique transitoire, (2) une fonction ventriculaire gauche diminuée, (3) une hypertension artérielle (>160 mm Hg systolique), (4) ou sont âgés de plus de 75 ans. 5 études ont en tout été effectuées pour comparer l'efficacité d'une anticoagulation orale avec un traitement d'Aspirine de 75 à 325 mg. Ces études montrent que l'Aspirine permet certes, de diminuer le risque d'environ 21% mais que la diminution du risque obtenue par anticoagulation de 68% est de loin meilleure [7]. L'Aspirine n'entre donc en considération que pour les patients ayant un faible risque d'accident vasculaire cérébral ou pour qui une anticoagulation orale est contre-indiquée.

Aspirine et prévention des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires. L'efficacité de l'Aspirine dans la prévention des thromboses veineuses, en particulier postopératoire, est contestée. Dans la grande étude PEP avec 13 356 patients après intervention orthopédique, l'Aspirine était significativement supérieure au placebo [8]. Malheureusement cette étude n'a pas comparé l'Aspirine avec l'anticoagulation orale ou l'héparine de faible poids moléculaire. Des études antérieures avec ces substances efficaces montrent une protection significativement supérieure pour la prévention des thromboses veineuses postopératoires [3]. On ignore si l'Aspirine pourrait éventuellement jouer un rôle dans la phase post-hospitalière. Là aussi une étude compara-

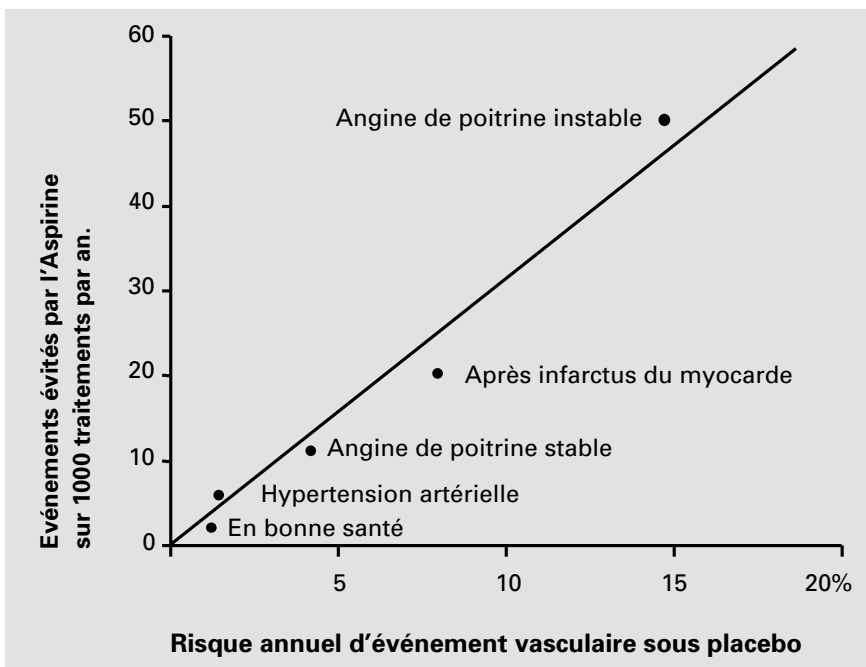


Figure 2.

Utilité de l'Aspirine en fonction des facteurs de risque cardio-vasculaire. Les études cliniques avec l'Aspirine montrent que le risque annuel d'événements vasculaires varie fortement dans le groupe placebo en fonction des différentes situations cliniques (axe x). Plus le risque est élevé, plus grand est le nombre de patients pouvant bénéficier d'un traitement d'Aspirine (axe y). Une prévention primaire avec l'Aspirine chez les personnes en bonne santé ou chez les patients hypertendus sans maladie coronarienne est de faible utilité (<6% dans l'étude HOT) et devrait être décidée en fonction des facteurs de risques individuels.

tive devrait comprendre un bras avec héparine à bas poids moléculaire.

Inhibiteurs réversibles COX

En règle générale, le degré d'inhibition de ces substances (p. ex. Ibuprofène, Naprofène) est insuffisant aux doses anti-inflammatoires conventionnelles pour bloquer adéquatement l'agrégation plaquettaire *in vivo*. Par contre, l'Indobufen (2×200 mg/jour; non disponible en Suisse) a une action antithrombotique d'efficacité comparable à l'Aspirine. De plus, l'Indobufen semble aussi inhiber efficacement le COX-2 activé par les monocytes [3]. L'utilité clinique de cette inhibition inflammatoire reste à prouver.

Les inhibiteurs sélectifs COX-2 sont de plus en plus employés en rhumatologie. Ces substances n'ont qu'une faible inhibition COX-1 et n'ont pas d'influence notable sur la fonction plaquettaire; une réduction d'événements cardiovasculaires par les anti-inflammatoires de cette classe n'a pu être mise en évidence à ce jour. Si une indication pour une prévention secondaire cardiovasculaire est posée chez ces patients, l'Aspirine à faible dose devrait associer au traitement ou le Clopidogrel lors de risque accru d'hémorragie gastro-intestinale.

Thenopyridine et traitement combiné

La Ticlopidine et son dérivé récent Clopidogrel inhibent de façon spécifique et irréversible l'ADP dépendant des plaquettes (Figure 1). La durée d'action de ces substances correspond donc à la durée de vie des plaquettes. Ticlopidine et Clopidogrel sont inactifs *in vitro*. Le métabolisme hépatique *in vivo* des métabolites actifs est instable. Ceci explique que le délai de plusieurs jours pour atteindre l'inhibition maximale. Cependant une dose de charge de Clopidogrel de 300–375 mg permet une inhibition significative de l'agrégation plaquettaire ADP-dépendante après une à six heures. En application chronique, l'activité maximale de l'inhibition plaquettaire est obtenue à une dose plateau de 75 mg Clopidogrel. Le Clopidogrel est plus efficace que Ticlopidine (75 mg de Clopidogrel correspondent cliniquement à 500 mg de Ticlopidine) et l'efficacité de ces deux substances était légèrement supérieure à l'Aspirine dans trois des grandes études. L'étude CAPRIE a montré que le Clopidogrel se compare favorablement à l'Aspirine pour un large spectre d'indications en prenant comme critère d'évaluation final un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou un décès vasculaire. Une analyse de sous-groupe

semble mettre en évidence un avantage particulièrement marqué lors de maladies artérielles occlusives périphériques, de diabète, d'opération de by-pass aorto-coronarien ou d'hypercholestérolémie. S'agissant d'une analyse rétrospective, ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence.

Un avantage particulier du Clopidogrel est son faible taux d'effets secondaires et l'absence d'incidence augmentée de neutropénie. Une certaine mise en garde est cependant de mise avec la publication d'une série de cas de purpura thrombopénique chez des patients ayant été traités par Clopidogrel. Cette complication sévère est heureusement très rare, mais elle doit être tenue du médecin traitant.

Le prix très élevé du Clopidogrel par rapport à celui de l'Aspirine est l'une des raisons expliquant pourquoi l'emploi de ce médicament efficace ne s'est que peu répandu jusqu'à présent. D'autre part un commentaire de l'étude CAPRIE publié en 1997 notait la faible différence d'efficacité entre l'Aspirine et le Clopidogrel (taux d'événement vasculaire de 5,8% par an contre 5,3% par an correspond donc à une réduction de risque de 8,7%) et suggérait qu'il aurait été plus intéressant de comparer l'efficacité de la combinaison Aspirine-Clopidogrel par rapport à l'Aspirine seule [9].

L'incidence de thromboses de stent subaiguës a significativement diminué depuis l'utilisation d'un traitement associé d'Aspirine (100–325 mg/jour) et de Ticlopidine (2×50 mg/jour) pendant 2 à 4 semaines par rapport au traitement antérieur associant l'Aspirine à anticoagulation orale et varie selon le risque de l'intervention entre 0,8–5,6%. Les résultats de l'étude STARS comparant l'association Aspirine-Ticlopidine à l'Aspirine seule montrent également la supériorité de l'association sans augmentation du risque de complication hémorragique. L'étude randomisée CLASSICS a comparé les associations Ticlopidine/Aspirine et Clopidogrel/Aspirine dans la prévention des sténoses de stent. Le taux de complications était significativement inférieur dans l'association Clopidogrel/Aspirine et le taux de sténose de stent était inférieur à 1% dans les 2 groupes [10]. Au vu de ces résultats et ceux de 3 autres études non randomisées, le Clopidogrel, avec une dose de charge de 300 mg le premier jour suivi d'une dose de 75 mg quotidiennement durant un mois, a maintenant remplacé la Ticlopidine pour la prophylaxie des thromboses de stent.

Les données sur l'efficacité et la tolérance de l'association Clopidogrel/Aspirine pour la prophylaxie secondaire d'autres indications ne sont pas encore disponibles. Plusieurs études sont en gestation pour évaluer l'utilité de ce traitement combiné prometteur dans d'autres contextes, comme celui de son emploi à long terme chez les patients à haut risque cardio-

vasculaire. On peut s'attendre à des progrès notables dans ces domaines à l'avenir [1].

Inhibiteurs du récepteur glycoprotéine IIb/IIIa

Les inhibiteurs du récepteur glycoprotéine IIb/IIIa sont des inhibiteurs plaquettaires hautement sélectifs, agissant au niveau de la voie commune finale de l'activation plaquettaire et dont l'action dose-dépendante bloque complètement le fibrinogène ou facteur vW nécessaires à l'agrégation plaquettaire (Figure 1). Ils se présentent sous forme de fragments d'anticorps monoclonaux à administrer par voie intraveineuse (Abciximax, c7E3, Reopro[®]), de peptides cycliques (Eptifibatid, Integrilin[®]) ou de molécules non peptidiques (Tirofiban, Aggrastat[®]) et sont déjà disponibles pour l'emploi clinique. Les résultats d'études cliniques confirment l'utilité des inhibiteurs du récepteur glycoprotéine IIb/IIIa dans 2 indications: lors de maladie coronarienne aiguë (Aggrastat[®], Integrilin[®]) et lors d'intervention coronarienne percutanée chez les patients à haut risque (Reopro[®], Integrilin[®]). Leur utilité est particulièrement bien documentée lors de douleurs ischémiques au repos, en présence de modifications ECG pendant les crises d'angor, lors d'élévation de la troponine en ce sens qu'associés à l'héparine et l'Aspirine, ils diminuent significativement la fréquence d'ischémie cardiaque dans les jours et mois suivants [12]. Les inhibiteurs coûteux du récepteur glycoprotéine IIb/IIIa sont d'un rapport qualité/prix avantageux dans ces indications [13]. Le risque hémorragique n'est que faiblement augmenté si l'on adapte la dose d'héparine au poids pendant l'intervention (Bolus de 70–100 IE/kg ou perfusion continue avec Bolus de 5000 IE suivi de 1000 IE/h adapté à 800 IE/h si le poids est <70 kg). Notamment le risque d'hémorragie intracérébrale est très faible et n'est pas supérieur à celui sous pla-

cebo. Les thrombopénies sévères sont également rares avec une incidence de 0,5–1,0% et elles sont réversibles.

L'éventuel élargissement de l'indication pour les inhibiteurs du récepteur glycoprotéine IIb/IIIa au traitement de l'infarctus myocardique fait l'objet d'études en cours. De premières études évaluant l'association de l'antagoniste du récepteur glycoprotéine IIb/IIIa avec la moitié de la dose habituelle de thrombolyse rtPA mettent en évidence une repermeabilisation plus rapide et plus complète des coronaires que sous thrombolyse seule, au prix d'une fréquence de complications hémorragiques augmentées, spécialement en association avec la streptokinase.

Le but serait d'obtenir par cette association des résultats comparables à ceux qui sont obtenus par revascularisation mécanique avec dilatation angioplastique d'urgence.

De grands espoirs ont été placés dans les formes orales de l'antagoniste du récepteur glycoprotéine IIb/IIIa, annoncés initialement comme les futures «super-Aspirines», mais les résultats de 4 grandes études comparatives comprenant plus de 30 000 patients avec maladie coronarienne aiguë ont été très décevants, les antagonistes du récepteur glycoprotéine IIb/IIIa étant inefficaces par rapport à l'Aspirine et ayant même une mortalité accrue dans l'une des études. Les thrombopénies réversibles et les difficultés de monitoring expliquent peut-être le mauvais résultat de ces substances par voie orale. Pour ces raisons, le développement de la recherche s'est pratiquement tari et il ne faut plus compter sur l'avènement de ces substances en pratique clinique.

Remerciements

Le manuscrit a été examiné par M. Dr H. J. Bucher et complété selon ses suggestions.

Références

- 1 The Lancet. The heart in context. *Lancet* 2000;356:867.
- 2 Altman R, Carreras L, Diaz R, Figueroa E, Paolasso E, Parodi JC, et al. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308:81-106.
- 3 Patrono C, Collier B, Dalen JE, Fuster V, Gent M, Harker LA, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1998;114:470S-88S.
- 4 Easton JD, Diener HC, Bornstein NM, Einhaupl K, Gent M, Kaste M, et al. Antiplatelet therapy: views from the experts. *Neurology* 1999;53: S32-7.
- 5 Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet* 1999;353:2179-84.
- 6 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Op-timal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998;351:1755-62.
- 7 Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn MI, Jacobson AK, Singer DE. Anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998;114:579S-89S.
- 8 Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low-dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355:1295-302.
- 9 Born GV, Collins R. Aspirin versus clopidogrel: the wrong question? *Lancet* 1997;349:806-7.
- 10 Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, for the CLASSICS Investigators. Double-blind study of

- the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study. *Circulation* 2000; 102:624-9.
- 11 Moshfegh K, Redondo M, Julmy F, Wuillemin WA, Gebauer M, Meyer BJ. Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: enhanced inhibitory effects of combination therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:699-705.
- 12 Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. *Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. Lancet* 1999;354: 1757-62.
- 13 Szucs TD, Meyer BJ, Kiowski W. Economic assessment of tirofiban in the management of acute coronary syndromes in the hospital setting: an analysis based on the PRISM PLUS trial. *Eur Heart J* 1999;20: 1253-60.