



Clopidogrel en pratique : indications, résistance et tests biologiques chez les patients avec affections vasculaires

Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 360-3

**P. Fontana
J.-L. Reny**

Dr Pierre Fontana
Service d'angiologie et d'hémostase
Département de médecine interne
HUG, 1211 Genève 14
pierre.fontana@medecine.unige.ch

Dr Jean-Luc Reny
Département de médecine interne
Centre Hospitalier de Béziers
2 rue Valentin Hauy, BP 740
34525 Béziers Cedex et
EA 2992, Université Montpellier 1
Nîmes (France)
jean-luc.reny@ch-beziers.fr

Frequently asked questions on clopidogrel treatment : indications, resistance, and biological evaluation in vascular patients

Clopidogrel is the most widely used thienopyridine in cardiovascular patients. Its indications include acute coronary syndromes and stenting, in association with aspirin. In stable atherothrombotic patients, clopidogrel is a valuable alternative to aspirin. Studies have shown an association between the biological response to a loading dose of clopidogrel and clinical events after stenting. This variability of the biological response is probably multifactorial (compliance, genetics, weight, drug interactions). Several aspects, such as the lack of standardized tests, of validated cut-offs to define resistance and of alternative treatments with proven efficacy in case of a biological resistances, do not currently allow performing these tests in everyday care and limit their use in the clinical research setting.

Le clopidogrel est la thiénopyridine la plus utilisée chez les patients cardiovasculaires. Ses indications reconnues sont les syndromes coronariens aigus et la mise en place de stent en association avec l'aspirine. Dans la maladie athérotrombotique stable, le clopidogrel est une bonne alternative en cas d'intolérance à l'aspirine. Plusieurs études ont montré une association entre le niveau de réponse biologique à une dose de charge de clopidogrel et les événements cliniques après la mise en place de stent coronarien. Cette variation d'efficacité biologique est probablement d'origine multifactorielle (compliance, génétique, poids, interactions médicamenteuses). L'absence de test standardisé, de seuil validé et de thérapie qui ait prouvé son efficacité en cas de «résistance» biologique doit actuellement faire limiter l'usage de ces tests au domaine de la recherche.

INTRODUCTION

Le clopidogrel est l'inhibiteur de la fonction plaquettaire (ou agent antiplaquettaire, AAP) le plus prescrit après l'aspirine. Il représente la deuxième génération de la classe des thiénopyridines et produit moins d'effets secondaires hématologiques aux doses usuelles que la ticlopidine, thiénopyridine dite de première génération, avec une efficacité biologique similaire. Le prasugrel, thiénopyridine de troisième génération, ne semble pas avoir plus d'effets secondaires hématologiques que le clopidogrel mais son utilisation n'est pas encore généralisée.

Le clopidogrel, comme toutes les thiénopyridines, est un promédicament qui nécessite une métabolisation hépatique via plusieurs cytochromes P450 (CYP) pour générer le métabolite actif. Ce dernier va se fixer de manière irréversible à l'un des deux récepteurs à l'adénosine diphosphate (ADP) des plaquettes, bloquant ainsi une voie d'activation importante.¹

Depuis maintenant plusieurs années, une variabilité de réponse biologique au clopidogrel est reconnue et plusieurs études suggèrent que les patients qualifiés de «mauvais répondeurs» ou «résistants» ont un risque accru de récurrence d'événements thrombotiques artériels.² Cet article fait le point sur le sujet et répond à la question : «faut-il tester la réponse biologique au clopidogrel chez les patients cardiovasculaires?»

CLOPIDOGREL : INDICATIONS

Monothérapie

CAPRIE est la seule étude qui ait comparé l'efficacité du clopidogrel seul à celle de l'aspirine seule en prévention secondaire. Elle a montré un discret bénéfice du clopidogrel avec une diminution du risque absolu de 0,51%. D'après les recommandations actuelles, le clopidogrel en monothérapie est une bonne alternative en cas de contre-indication à la prescription d'aspirine. La question d'un bénéfice accru chez certains sous-groupes de patients reste ouverte.³



Bithérapie

L'association aspirine et clopidogrel s'est révélée bénéfique en cas de lésions aiguës des artères coronaires. Au moins trois études regroupant plusieurs dizaines de milliers de patients admis pour un angor instable ou un infarctus du myocarde ont montré le bénéfice de l'ajout du clopidogrel à la thérapie standard (qui comprend l'aspirine) en ce qui concerne la récurrence d'événements cardiovasculaires.⁴⁻⁶ La diminution du risque absolu décrite dans ces études varie de 0,9% à 6,7%, sans augmentation significative des accidents hémorragiques majeurs. L'association aspirine-clopidogrel est également le traitement standard qui suit la mise en place d'un stent coronaire. Par analogie et bien qu'il n'y ait pas de preuve formelle dans la littérature, cette bithérapie est également prescrite lors de l'implantation de stent dans d'autres territoires artériels. L'association aspirine et clopidogrel dans l'accident vasculaire cérébral (AVC) à la phase aiguë a fait l'objet d'une étude pilote randomisée contrôlée (étude FASTER) qui n'a recruté que 390 patients sur les 500 prévus.⁷ Les résultats de cette étude ont montré une diminution de 3,7% de récurrence d'AVC mais avec des accidents hémorragiques plus importants (dont deux hémorragies intracrâniennes) chez les patients randomisés à la bithérapie. Contrairement aux lésions aiguës des coronaires, la bithérapie n'est donc pour l'instant pas indiquée dans la phase précoce d'un AVC ischémique.

Les études MATCH et CHARISMA ont évalué l'efficacité de cette bithérapie dans la maladie athérombotique stable et les résultats ont été décevants. L'étude MATCH a inclus des patients avec un accident ischémique cérébral récent et l'étude CHARISMA une large population de patients à haut risque cardiovasculaire. Il n'y a pas eu de différence significative entre les événements ischémiques du groupe randomisé à la bithérapie par rapport au groupe randomisé à la monothérapie (clopidogrel pour MATCH et aspirine pour CHARISMA) lors du suivi. En revanche, les complications hémorragiques étaient plus fréquentes dans le groupe randomisé à la bithérapie.

VARIABILITÉ DE RÉPONSE BIOLOGIQUE

Depuis maintenant plusieurs années, de nombreuses études se sont intéressées à la variabilité de la réponse biologique au clopidogrel. Une récente méta-analyse évaluée à 21% (intervalle de confiance 95%: 17%-25%) la proportion de patients cardiovasculaires chez qui le clopidogrel n'aurait pas l'effet escompté.⁸ Différents tests biologiques ont été utilisés dans la littérature, plus ou moins spécifiques de l'action du clopidogrel, avec des seuils définissant les «mauvais répondeurs» ou «résistants» variables d'une étude à l'autre. En général, les tests pour évaluer la réponse biologique au clopidogrel sont relativement fastidieux et nécessitent un équipement et du personnel spécialisés. Actuellement, la mesure de la phosphorylation d'une protéine intraplaquettaire appelée VASP est probablement le test le plus spécifique pour mesurer l'activité biologique du clopidogrel;² ce test nécessite cependant une analyse en cytométrie de flux qui n'est pas possible dans tous les laboratoires.

Plusieurs firmes proposent des tests rapides et faciles à utiliser, certains sont prometteurs mais doivent faire encore l'objet d'études à grande échelle pour être validés.

RÔLE DE LA COMPLIANCE

Plusieurs pistes sont explorées pour mieux comprendre la variabilité de réponse biologique au clopidogrel. La plus logique pourrait être l'observance thérapeutique. En effet, il est rapporté qu'un tiers des patients souffrant d'une maladie chronique prennent leur traitement de manière très irrégulière ou pas du tout. La compliance spécifique aux AAP est peu étudiée mais les chiffres disponibles sont préoccupants. L'analyse combinée des études SYMPHONY révèle que plus de 17% des patients inclus arrêtent leur traitement par aspirine.⁹ L'arrêt non justifié du clopidogrel a été rapporté dans plus de 15% des cas chez des patients cardiovasculaires.¹⁰ Toutefois, la plupart des études décrivent une variabilité de réponse biologique après la dose de charge (300 ou 600 mg), peu après l'admission du patient à l'hôpital. Il est peu probable que la non-compliance joue un rôle majeur chez ces patients hospitalisés.

RÔLE DE LA GÉNÉTIQUE

Plusieurs variations de gènes potentiellement impliqués dans le mécanisme d'action du clopidogrel ont été étudiées. Les études concernant le gène de la cible du clopidogrel, le récepteur P2Y₁₂ des plaquettes, n'ont pas montré d'influence de ses variations sur l'efficacité biologique du clopidogrel.¹¹ En revanche, deux études indépendantes ont montré une association entre un polymorphisme d'un cytochrome P450 (2C19) et la réponse biologique du clopidogrel chez le volontaire sain.^{12,13} Bien que ce polymorphisme n'explique qu'une petite partie de cette variabilité (environ 10% chez le sujet sain), une étude sur plus de 1400 patients montre qu'il est associé à la réponse biologique du clopidogrel chez des patients cardiovasculaires, n'expliquant toutefois que 2% de la variabilité biologique observée chez ces patients.¹⁴ L'étude d'autres polymorphismes de gènes impliqués dans le métabolisme du clopidogrel est en cours.

RÔLE DU POIDS

L'obésité a été décrite comme ayant une influence sur l'activité de certains CYP, en particulier le CYP 3A4, impliqué dans le métabolisme du clopidogrel. Plusieurs études suggèrent que les patients avec un surpoids (IMC > 25) ont une moins bonne réponse biologique à cet AAP. Dans une étude récente, l'efficacité du clopidogrel a été évaluée en termes d'agrégation plaquettaire à l'ADP après une dose de charge de 600 mg chez 402 patients cardiovasculaires, 279 d'entre eux ayant un IMC ≥ 25. Les patients en surpoids avaient une agrégation moyenne relative de 20% plus élevée par rapport aux patients avec un IMC < 25.¹⁵ L'obésité est également reconnue comme un facteur de risque indépendant pour la maladie coronarienne et des études prospectives ont montré un excès de morbidité et de mortalité cardiovasculaires chez les patients en surpoids. Cependant,



une fois que la maladie coronarienne a été diagnostiquée et traitée, l'obésité pourrait être un facteur de bon pronostic: c'est le paradoxe de l'obésité. Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer ce paradoxe: des doses plus élevées d'agents antithrombotiques (héparine ou inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa), la taille des vaisseaux (et des stents) ainsi qu'un biais de sélection de patients jeunes et obèses par rapport à des patients plus âgés.¹⁶ Seule une étude prospective évaluant le devenir des patients en fonction de l'IMC et de la réponse biologique au clopidogrel pourra répondre à cette question.

RÔLE DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les CYP hépatiques jouent un rôle majeur dans le métabolisme de nombreux médicaments. Il paraît donc logique qu'il puisse exister une influence en termes d'effet biologique du clopidogrel lorsqu'un autre médicament est métabolisé par les mêmes CYP. La question s'est posée en ce qui concerne certaines statines et leur interaction éventuelle avec le clopidogrel via le CYP 3A4. Une telle interaction a été décrite pour la première fois par Lau et coll. en 2003 sur la base d'un test rapide encore peu utilisé.¹⁷ Les études biologiques qui suivirent ont donné des résultats divergents. Bien qu'une étude à large échelle randomisée et contrôlée (statines métabolisées par le CYP 3A4 vs non métabolisées par le CYP 3A4) soit requise pour répondre à la question de la pertinence clinique de cette interaction, les données actuelles sont basées sur des analyses a posteriori et à l'heure actuelle, aucune n'a montré une influence des statines métabolisées par le CYP 3A4 et les événements cliniques de patients traités par clopidogrel. La plus récente est une analyse a posteriori de l'étude CHARISMA qui a inclus 15 603 patients. Une évaluation des 8245 patients qui étaient sous une statine métabolisée par un CYP 3A4 (en général l'atorvastatine) par rapport aux 1748 patients traités par une statine non métabolisée par le CYP 3A4 (en général la pravastatine) n'a pas montré de différence d'événement clinique (ischémique ou hémorragique), que les patients soient sous clopidogrel ou sous placebo.¹⁸

Une deuxième classe de médicaments est actuellement à l'étude pour son inhibition éventuelle de l'effet du clopidogrel. Il s'agit des inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier de l'oméprazole, qui pourrait influencer l'activation du clopidogrel via le CYP 2C19, commun aux deux molécules.¹⁹ Une étude randomisée est actuellement en cours pour confirmer ces résultats.

Pour l'instant, il n'existe donc aucun argument solide devant nous inciter à modifier les traitements concomitants de nos patients sous clopidogrel.

RÉSISTANCE AU CLOPIDOGREL ET ÉVÉNEMENTS CLINIQUES

Plusieurs études cliniques prospectives ont montré une association entre une réponse biologique au clopidogrel diminuée et la récurrence d'événements ischémiques. Ces études présentent certaines limites: le petit nombre de

sujets, une évaluation de la fonction plaquettaire unique et souvent quelques heures après la dose de charge chez des patients avec une lésion coronaire aiguë, des seuils définissant les patients «résistants» et les «répondeurs» hétérogènes ainsi que des méthodes d'évaluation variables. Il est cependant intéressant de noter que malgré ces limitations, toutes ces études démontrent qu'une «résistance» au clopidogrel est un facteur de risque de récurrence d'événement ischémique chez les patients cardiovasculaires. Une récente méta-analyse reprend ces données et la combinaison des odds ratios (OR) des études sélectionnées regroupant 1205 patients donne un OR à 8,0 (intervalle de confiance 95%: 3,36-19,05).⁸ Pour les raisons évoquées plus haut, le test d'hétérogénéité évaluant l'ensemble de ces études est très significatif ($p=0,009$), malgré l'utilisation d'un modèle statistique à effet aléatoire censé prendre en compte les hétérogénéités, limitant les conclusions pratiques que l'on peut tirer de ces résultats. Ce type de limite lié à l'hétérogénéité dans une méta-analyse a déjà été souligné pour les études sur la réponse biologique à l'aspirine.²⁰ Des études de suivi de patients sous traitement chronique évalués en dehors de tout événement aigu sont nécessaires pour appuyer ces conclusions. La méthodologie biologique devra être homogène et les seuils standardisés, pour envisager une utilisation pratique.

EFFET DU DOUBLEMENT DE LA DOSE DE MAINTENANCE

Depuis peu, plusieurs centres augmentent la dose de maintenance de clopidogrel chez certains patients, en particulier chez ceux ayant présenté une thrombose de stent alors qu'ils étaient sous la posologie standard. Une recommandation de l'American College of Cardiology et de l'American Heart Association propose que dans certaines situations particulièrement à risque, la dose de maintenance de clopidogrel soit doublée en fonction du résultat d'un test d'agrégation plaquettaire. L'effet biologique du doublement de la dose a été étudié dans trois études qui montrent une augmentation de l'efficacité de 20-30% par rapport à la dose standard de 75 mg/j.²¹⁻²³ La sécurité et l'efficacité de cette approche sur le plan clinique restent à prouver.

CONCLUSION: TO TEST OR NOT TO TEST?

Il est probable que la variabilité de réponse biologique au clopidogrel soit multifactorielle, avec une contribution de la compliance des patients, de polymorphismes génétiques ainsi que de facteurs extérieurs agissant sur la quantité de métabolite actif présent dans l'organisme. Jusqu'à présent, la majorité des études ont montré une association entre les résistances biologiques et les événements cliniques; la standardisation des tests biologiques et la détermination d'un seuil définissant la résistance manquent et sont des étapes obligées avant une application clinique éventuelle. Finalement, l'absence d'alternative de traitement validée pour les patients dits «résistants» est également une raison pour ne pas tester de manière systématique les patients sous clopidogrel pour l'instant.² ■



Implications pratiques

- > L'indication du clopidogrel en association avec l'aspirine est la lésion artérielle aiguë (syndrome coronarien aigu et/ou mise en place de stent)
- > Le clopidogrel est une bonne alternative à l'aspirine pour le traitement de la maladie athérotrombotique stable en cas d'intolérance à l'aspirine
- > La variabilité de réponse biologique au clopidogrel est probablement multifactorielle
- > Le problème de définition de «résistance» et l'absence d'attitude thérapeutique validée en cas de non-réponse biologique au traitement font qu'en règle générale, nous ne proposons pas d'évaluer l'efficacité du clopidogrel en dehors de protocole de recherche

Bibliographie

- 1 Gachet C. The platelet P2 receptors as molecular targets for old and new antiplatelet drugs. *Pharmacol Ther* 2005;108:180-92.
- 2 ** Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: Molecular mechanisms and laboratory detection. *J Thromb Haemost* 2007;5:230-7.
- 3 Fontana P, Reny JL. New antiplatelet strategies in atherothrombosis and their indications. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:10-7.
- 4 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- 5 Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
- 6 Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: Randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
- 7 Kennedy J. Fast assessment of stroke and transient ischemic attack to prevent early recurrence – pilot study. *stroke trials registry*. 2007: www.strokecenter.org/trials/TrialDetail.aspx?tid=483
- 8 Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:221-31.
- 9 Newby LK, Bhapkar MV, White HD, et al. Aspirin use post-acute coronary syndromes: Intolerance, bleeding and discontinuation. *J Thromb Thrombolysis* 2003;16:119-28.
- 10 Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006;113:1108-13.
- 11 Fontana P, Nolli S, Reber G, et al. Biological effects of aspirin and clopidogrel in a randomized cross-over study in 96 healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2006;4:813-9.
- 12 * Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006;108:2244-7.
- 13 Fontana P, Hulot JS, de Moerloose P, et al. Influence of CYP2C19 and CYP3A4 gene polymorphisms on clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2007;5:2153-5.
- 14 * Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism, but not CYP3A4 IVS10+12G/A and P2Y12 T744C polymorphisms, is associated with response variability to dual antiplatelet treatment in high-risk vascular patients. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:1057-64.
- 15 Sibbing D, von Beckerath O, Schomig A, et al. Impact of body mass index on platelet aggregation after administration of a high loading dose of 600 mg of clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007;100:203-5.
- 16 Diercks DB, Roe MT, Mulgund J, et al. The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2006;152:140-8.
- 17 Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: A new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32-7.
- 18 Saw J, Brennan DM, Steinhilb SR, et al. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:291-5.
- 19 Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, et al. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost* 2006;4:2508-9.
- 20 Fontana P, Reny JL. Laboratory-defined aspirin resistance and recurrent cardiovascular events. *Arch Intern Med* 2008: sous presse.
- 21 Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: Results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation* 2007;115:708-16.
- 22 von Beckerath N, Kastrati A, Wiecek A, et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J* 2007;28:1814-9.
- 23 Fontana P, Senouf D, Mach F. Biological effect of increased maintenance dose of clopidogrel in cardiovascular outpatients and influence of the cytochrome P450 2C19*2 allele on clopidogrel responsiveness. *Thromb Res* 2007; sous presse.

* à lire

** à lire absolument