

Mise au point

Variabilité de la réponse plaquettaire au clopidogrel : « résistance » biologique ?

Variable extent of platelet responsiveness to clopidogrel inhibition: “clopidogrel resistance”?

O. Morel ^{a,b,*}, P. Ohlmann ^a, L. Jesel ^a, N. Morel ^c, C. Ridard ^a, A. Faure ^a,
L. Grunebaum ^d, F. Toti ^b, P. Bareiss ^a

^a Fédération de cardiologie des hôpitaux universitaires de Strasbourg, France

^b Institut d'hématologie et d'immunologie, faculté de médecine, Strasbourg, France

^c Service d'anesthésie et de réanimation chirurgicale, Bordeaux, France

^d Unité d'hémostase, CHU de Strasbourg, France

Reçu le 9 février 2005 ; accepté le 31 mai 2005

Disponible sur internet le 23 juin 2005

Résumé

L'association thienopyridine–aspirine a considérablement facilité le développement de l'angioplastie coronaire percutanée en diminuant de manière importante le risque de thrombose de stent. Cette bithérapie permet une réduction marquée de l'activation plaquettaire au cours de l'angioplastie coronaire. Il persiste néanmoins, chez une large proportion de patients traités, une hyperagrégabilité plaquettaire intense sous clopidogrel, pouvant faire évoquer l'existence d'une véritable « résistance biologique ». Cette non-réponse au clopidogrel est associée à distance des procédures de revascularisation à un accroissement important du risque de récurrence thrombotique (thrombose de stent notamment). Une biodisponibilité moindre, un polymorphisme du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP (haplotype H2), des anomalies des voies de transduction du signal intraplaquettaire, l'état d'activation plaquettaire préalable, la présentation clinique initiale, le diabète pourraient rendre compte de l'extrême hétérogénéité de la réponse individuelle au clopidogrel. Plutôt qu'une « résistance » biologique vraie, il existe, chez un grand nombre de patients une inadéquation entre l'intensité de l'activation plaquettaire et les capacités inhibitrices du clopidogrel employé aux doses recommandées. Le dépistage précoce des patients les plus à risque pourrait avoir d'importantes conséquences thérapeutiques. En effet, chez ces patients présentant une hyperactivation plaquettaire persistante sous traitement, des doses accrues de clopidogrel pourraient permettre de réduire considérablement la proportion de patients « non-répondeurs ».

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

During percutaneous coronary angioplasty, platelet inhibition by clopidogrel and aspirin has drastically decreased the risk of thrombotic occlusion of the stented vessels. However, despite the widespread use of these drugs, the incidence of acute or subacute stent thrombosis remains elevated, concerning 1 to 2% of the treated patients. Considerable differences in the responsiveness to clopidogrel could be observed, suggesting a possible underlying biological resistance. « Clopidogrel resistance » has recently been associated to an increased risk of thrombotic events following coronary angioplasty. Variations in enteric absorption, biotransformation in the liver by the CYP3A4, changes in the ADP receptor P2Y₁₂, abnormalities of intraplatelet signal transduction, extent of platelet activation, class angina, diabetes mellitus may account for the considerable interindividual response variability widely reported. In this view, laboratory tests evaluating « clopidogrel resistance »

* Auteur correspondant. Service de cardiologie, hôpital de Haute-pierre, 1, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France.

Adresse e-mail : Olivier.Morel@chru-strasbourg.fr (O. Morel).

might be useful tools for the identification and follow-up of patients at higher thrombotic risk. Indeed, in these patients, further platelet inhibition can be achieved by higher doses of clopidogrel.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Angioplastie coronaire ; Thienopyridine, ADP ; Activation plaquettaire

Keywords : Angioplasty; Thienopyridine; Platelet activation; ADP receptor

1. Introduction

L'activation plaquettaire joue un rôle fondamental au cours des syndromes coronariens aigus. Les plaquettes activées et les microparticules (MP) qu'elles émettent [1] constituent une surface phospholipidique supplémentaire permettant l'assemblage des complexes enzymatiques de la coagulation et la génération de thrombine, favorisant ainsi la constitution de thrombi intracoronaires. L'angioplastie coronaire au ballon ou avec stent (endoprothèse coronaire) est à l'origine d'une fracture contrôlée de la plaque d'athérome. Ces procédures instrumentales s'accompagnent d'une activation plaquettaire supplémentaire [2,3], probablement liée à la mise en contact du contenu hautement thrombotique de la plaque (facteur tissulaire et MP procoagulantes) [4,5] avec les facteurs de la coagulation et les plaquettes circulantes. Au cours de l'angioplastie, l'inhibition de l'activation plaquettaire sous bi-(clopidogrel–aspirine) ou trithérapie (clopidogrel–aspirine–anti-GPIIb/IIIa) permet une réduction marquée de l'activation plaquettaire [3] et à distance, une réduction des événements cardiovasculaires [6]. L'association thienopyridine–aspirine a ces dernières années permis le développement de l'angioplastie coronaire percutanée en diminuant de manière importante le risque de thrombose de stent. Néanmoins, en dépit de l'usage croissant d'une bi- ou d'une trithérapie antiplaquettaire, la thrombose aiguë ou subaiguë de stent demeure une complication dramatique touchant près de 1 à 2 % des patients [7].

Plusieurs équipes ont récemment démontré dans une proportion élevée de patients de cardiologie interventionnelle, la persistance sous clopidogrel d'une agrégabilité plaquettaire intense, témoin d'une variabilité très marquée de la réponse individuelle au clopidogrel. Cette variabilité très importante pourrait s'apparenter, chez certains patients, à une véritable « résistance » biologique au traitement. L'impact clinique de cette réponse biologique inadaptée a longtemps été difficile à établir, les causes de récurrences athérotrombotiques étant largement plurifactorielles [8,9]. Néanmoins, deux travaux récents suggèrent un lien entre la « non-réponse » biologique au traitement et la survenue de récurrences thrombotiques [10,11]. Dans ce contexte, l'identification des patients « non-répondeurs » constitue un enjeu thérapeutique majeur. En effet, l'optimisation du traitement antithrombotique (dose de charge plus importante de clopidogrel, préparation plus prolongée, adjonction systématique d'un anti-GPIIb/IIIa ou d'une antithrombine...) pourrait permettre une réduction significative de l'état prothrombotique résiduel et une amélioration du pronostic cardiovasculaire [12–14].

2. Inhibition de l'activation plaquettaire par le clopidogrel

Le clopidogrel est un inhibiteur sélectif et irréversible du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP. Chez l'homme, le clopidogrel est métabolisé dans sa forme active par le cytochrome hépatique P450 (CYP 3A4). Il bloque indirectement l'activation ADP dépendante de la GPIIb/IIIa. Cette glycoprotéine membranaire (GPIIb/IIIa) a dans sa conformation active, le fibrinogène comme principal ligand. La liaison du fibrinogène à la GPIIb/IIIa aboutit à l'activation de nombreuses voies de signalisation intraplaquettaire (*outside-in signalling*), conduisant :

- à l'agrégation plaquettaire ;
- au remodelage membranaire (exposition d'aminophospholipides procoagulants) et à la libération de MP procoagulantes ;
- à la sécrétion du contenu des granules denses et alpha, susceptible de pérenniser l'activation plaquettaire.

En pathologie humaine, la génération de telles MP procoagulantes d'origine plaquettaire est inhibée après traitement par clopidogrel [15]. L'activation plaquettaire à l'ADP du récepteur P2Y₁₂ est à l'origine d'une inhibition de l'adénylate cyclase via une protéine Gi, d'une diminution des taux d'AMP cyclique intraplaquettaire, d'une diminution de l'activation de plusieurs protéines kinases AMP cyclique dépendantes et d'une diminution de la phosphorylation de la protéine VASP (*Vasodilator-stimulated phosphoprotein*) [16,17]. En présence d'une protéine VASP non phosphorylée, la glycoprotéine GPIIb/IIIa est en conformation active, lie le fibrinogène et permet la formation d'agrégats plaquettaires. Au contraire, la protéine VASP phosphorylée (VASP-P) témoigne d'une moindre activation plaquettaire, associée à une conformation inactive de la GPIIb/IIIa (absence de liaison au fibrinogène) [11] (Fig. 1). La protéine VASP, présente à des concentrations très importantes dans les plaquettes humaines est associée aux intégrines et aux protéines du cytosquelette [18]. In vitro, des corrélations étroites ont été démontrées entre la phosphorylation de la protéine VASP, l'inhibition de la liaison du fibrinogène à l'intégrine GPIIb/IIIa d'une part et à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire d'autre part [17,19].

3. Évaluation de la réponse plaquettaire au clopidogrel

L'effet du clopidogrel sur les plaquettes est classiquement évalué par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9157182>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9157182>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)