



G. DUCROCQ, D. HIMBERT, L. FELDMAN
Service de Cardiologie,
Hôpital Bichat-Claude Bernard, PARIS.

L'arrêt du clopidogrel est une situation clinique fréquente. Elle fait toujours craindre un phénomène de "rebond", c'est-à-dire une période d'activité hyperthrombotique entraînant un surrisque d'événements ischémiques. Les données cliniques, bien qu'elles suggèrent l'existence de ce phénomène, restent limitées. Des études prospectives seraient nécessaires afin de démontrer une relation de cause à effet entre l'arrêt du clopidogrel et un surrisque d'événements ischémiques; des stratégies d'arrêt du clopidogrel seraient alors à mettre en place.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Y a-t-il un effet "rebond" à l'arrêt du clopidogrel?

Le clopidogrel est un antiagrégant plaquettaire qui a prouvé son efficacité dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus [1-3] et après angioplastie avec implantation d'un stent [4]. Les recommandations européennes ESC 2005 [5] sont donc de le poursuivre, en association avec l'aspirine, 9 à 12 mois après un syndrome coronaire aigu. Dans un contexte d'angor stable, il est recommandé [5] de le poursuivre 3 à 4 semaines après l'implantation d'un stent nu et 6-12 mois après l'implantation d'un stent actif.

L'arrêt du traitement par clopidogrel peut être décidé soit parce que la durée de traitement recommandé est atteinte, soit avant cette date pour des raisons diverses (saignement, intervention chirurgicale). L'arrêt du clopidogrel fait toujours craindre un phénomène de "rebond", c'est-à-dire une période d'activité hyperthrombotique entraînant un surrisque d'événements ischémiques. Ce surrisque existe-t-il vraiment? Quels sont ses mécanismes potentiels?

■ DONNEES EX VIVO

Angiolillo *et al.* [6] ont montré que l'arrêt du clopidogrel chez les patients diabétiques s'accompagnait d'une augmentation significative des marqueurs de l'inflammation (CRPus, P Selectin) et de l'agrégation plaquettaire (*fig. 1*). Ces données apportent des arguments biologiques à l'hypothèse d'un "rebond" de l'agrégation plaquettaire à l'arrêt du clopidogrel et ouvrent des perspectives sur la compréhension de son mécanisme en montrant que ce "rebond" pourrait être médié par des phénomènes inflammatoires.

■ DONNEES CLINIQUES

Un surrisque d'événements thrombotiques a été décrit à l'arrêt de l'aspirine [7]. Il serait tentant de penser que ce surrisque s'applique également au clopidogrel. Néanmoins, le clopidogrel appartient à une classe d'antiagrégants plaquettaires différente de celle de l'aspirine, ce qui rend difficile toute extrapolation.

Le clopidogrel, contrairement à l'aspirine, est prescrit pour une durée limitée. La situation clinique d'arrêt du clopidogrel est donc très fréquente et l'identi-

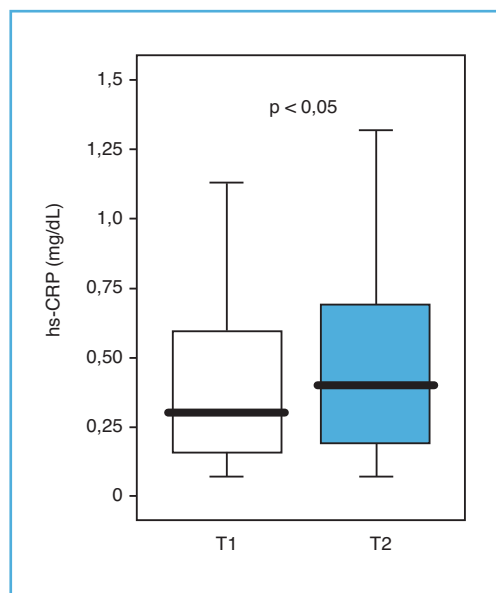


Fig. 1 : CRP ultra-sensible (hs-CRP) avant (T1) et un mois après (T2) l'arrêt du clopidogrel.

fication d'un surrisque à son arrêt serait donc cruciale afin de mettre en place des stratégies adaptées.

Des événements ischémiques ont été décrits à l'arrêt du clopidogrel dans le contexte particulier de l'implantation de stents actifs [8, 9]. Il a même été décrit [10] des cas de thromboses tardives de stent actif survenues plus de 300 jours après l'implantation des stents au décours de l'interruption du traitement antiagrégant plaquettaire. Un registre [11] de 2 229 patients a par ailleurs montré que l'arrêt du clopidogrel était le premier facteur de risque de thrombose de stent actif. Les stents actifs ont donc soulevé une inquiétude sur le risque de thrombose tardive et sur ses relations avec l'arrêt du clopidogrel. Toutefois, si les stents actifs inhibent efficacement le phénomène de resténose, ils entraînent également un retard de ré-endothélialisation pouvant majorer le risque thrombotique. Les cas de thrombose de stent actif survenant après l'arrêt du clopidogrel ont donc probablement une étiologie multifactorielle, et dans ce contexte particulier, il est difficile de savoir si le facteur prépondérant est un retard d'endothélialisation ou un rebond d'activité plaquettaire.

Pour tenter d'éliminer le facteur confondant lié à l'implantation d'un stent, Ho *et al.* [12] ont étudié une cohorte rétrospective de 3 137 patients traités pour un syndrome coronaire aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST. 1 568 patients étaient traités médicalement (c'est-à-dire sans angioplastie) et 1 569 avaient bénéficié d'une angioplastie (fig. 2). Le critère d'évaluation utilisé était le taux de mortalité de toute cause ou d'infarctus du myocarde après arrêt du clopidogrel. La durée moyenne de traitement par clopi-

- Les études cliniques suggèrent qu'il existe une recrudescence d'événements ischémiques à l'arrêt du clopidogrel.
- Les preuves cliniques restent toutefois limitées.
- Ce phénomène pourrait être médié par des phénomènes inflammatoires.
- Si cette recrudescence était confirmée, des stratégies de sevrage du clopidogrel seraient à mettre en place.

dogrel chez les patients traités médicalement a été de 302 jours. Dans ce groupe, les auteurs ont observé 17,1 % d'événements avec 60,8 % des événements survenant entre 0 et 90 jours après l'arrêt du clopidogrel, 21,3 % entre 91 et 180 jours et 9,7 % entre 181 et 270 jours. La période des 90 premiers jours était associée à un surrisque statistiquement significatif. De façon similaire, chez les patients traités par angioplastie, il a été noté 7,9 % d'événements dont 58,9 % se produisaient entre 0 et 90 jours. Là encore, le surrisque était statistiquement significatif.

CONCLUSION

Les études cliniques suggèrent l'existence d'un surrisque d'événements ischémiques à l'arrêt du clopidogrel. L'étude de Ho *et al.* [12], en étudiant une cohorte de patients traités médicalement pour un syndrome coronaire aigu, permet d'éliminer les facteurs confondants liés au stent. Elle présente

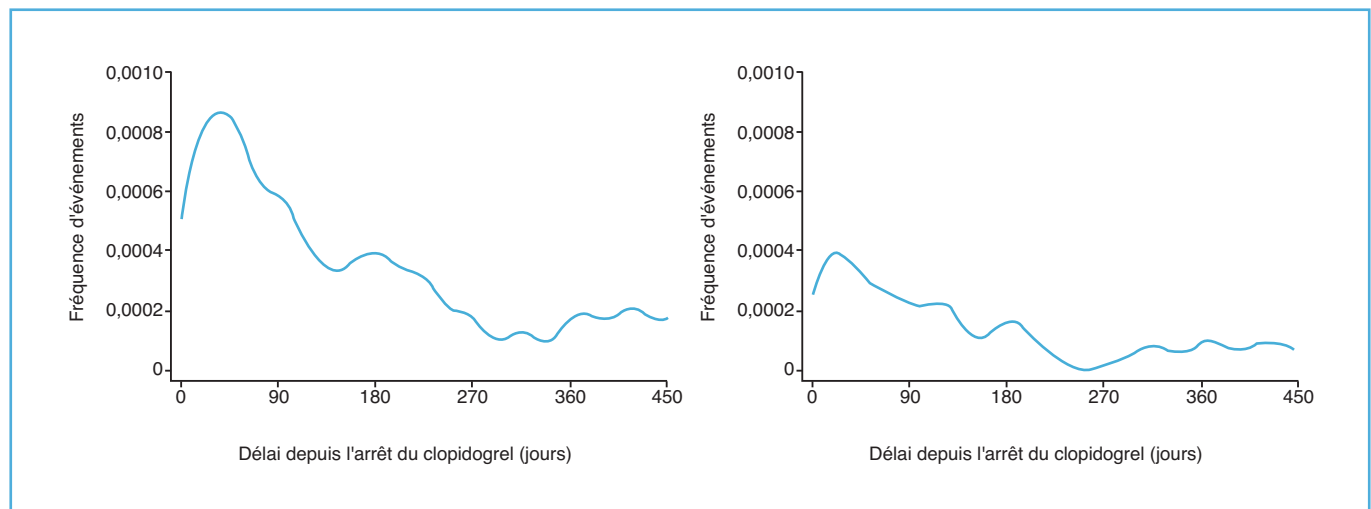


Fig. 2 : Incidence d'événements survenus après l'arrêt du clopidogrel en fonction du temps dans le groupe des patients traités médicalement (à gauche) et par angioplastie (à droite). D'après Ho et al. [12].

néanmoins des limitations du fait de son caractère rétrospectif, ce qui nous empêche d'établir un lien de causalité entre l'arrêt du clopidogrel et le surrisque d'événements observé. Seules des études prospectives pourraient répondre définitivement à la question.

Si la notion de "rebond" était confirmée, les stratégies d'arrêt du traitement par clopidogrel mériteraient d'être reconsidérées.

>>> Faudrait-il poursuivre le clopidogrel indéfiniment ? Néanmoins, comme l'a montré l'étude CHARISMA [13], le surrisque hémorragique lié à une telle stratégie est à prendre en considération.

>>> Faudrait-il poursuivre le clopidogrel pour une durée plus longue, puis l'interrompre ? Une étude observationnelle [14] a montré chez des patients porteurs de stents actifs que, sur une période de 24 mois, l'utilisation du clopidogrel était associée à un taux d'événements significativement moins important. Des études randomisées de poursuite du clopidogrel après un an de traitement sont actuellement en cours pour tenter de répondre définitivement à cette question.

>>> Faudrait-il établir des stratégies d'arrêt du clopidogrel ? (diminution progressive des doses, substitution transitoire par une autre molécule, augmentation des doses d'aspirine).

>>> Peut-on identifier a priori les sujets susceptibles de présenter un phénomène de "rebond" par le biais de tests biologiques d'évaluation des fonctions plaquettaires ? Ce type de test, réalisé à la fin du traitement recommandé, pourrait permettre de sélectionner les patients les plus à risque et de poursuivre chez eux le traitement par clopidogrel. ■

Bibliographie

1. YUSUF S, ZHAO F, MEHTA SR, CHROLAVICIUS S, TOGNONI G, FOX KK. 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.
2. MEHTA SR, YUSUF S, PETERS RJ *et al*. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001 ; 358 : 527-33.
3. STEINHUBL SR, BERGER PB, MANN JT *et al*. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002 ; 288 : 2411-20.
4. BHATT DL, BERTRAND ME, BERGER PB *et al*. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 39 : 9-14.
5. SILBER S, ALBERTSSON P, AVILES FF *et al*. Guidelines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005 ; 26 : 804-47.
6. ANGIOLILLO DJ, FERNANDEZ-ORTIZ A, BERNARDO E *et al*. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes*, 2006 ; 55 : 780-4.
7. BIONDI-ZOCCAI GG, LOTRIONTE M, AGOSTONI P *et al*. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2006 ; 27 : 2667-74.
8. HOLMES DR, KEREIAKES DJ, LASKEY WK *et al*. Thrombosis and drug-eluting stents: an objective appraisal. *J Am Coll Cardiol*, 2007 ; 50 : 109-18.
9. VALGIMIGLI M, CAMPO G, ARCOZZI C *et al*. Two-year clinical follow-up after sirolimus-eluting versus bare-metal stent implantation assisted by systematic glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Infusion in patients with myocardial infarction: results from the STRATEGY study. *J Am Coll Cardiol*, 2007 ; 50 : 138-45.
10. MCFADDEN EP, STABILE E, REGAR E *et al*. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*, 2004 ; 364 : 1519-21.
11. IAKOVOU I, SCHMIDT T, BONIZZONI E *et al*. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 2005 ; 293 : 2126-30.
12. HO PM, PETERSON ED, WANG L *et al*. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*, 2008 ; 299 : 532-9.
13. BHATT DL, FOX KA, HACKE W *et al*. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006 ; 354 : 1706-17.
14. EISENSTEIN EL, ANSTROM KJ, KONG DF *et al*. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*, 2007 ; 297 : 159-68.