



HAL
open science

Prévalence de la résistance au Clopidogrel dans une population de patients âgés de plus de 75 ans hospitalisés en médecine gériatrique

Lilian Pedemanaud-Lafon

► **To cite this version:**

Lilian Pedemanaud-Lafon. Prévalence de la résistance au Clopidogrel dans une population de patients âgés de plus de 75 ans hospitalisés en médecine gériatrique. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02975431

HAL Id: dumas-02975431

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02975431>

Submitted on 22 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement le 08 septembre 2020

Par Lilian PEDEMANAUD-LAFON

Né le 23 Février 1987 à Pau (64)

Prévalence
de la résistance au clopidogrel
dans une population de patients âgés de plus de 75 ans
hospitalisés en médecine gériatrique

DIRECTEUR DE THÈSE : Professeur Claire Roubaud-Baudron

RAPPORTEUR DE THÈSE : Professeur Eric Pautas

JURY : Professeur Nathalie SALLES, Présidente
Professeur Muriel RAINFRAY
Professeur Claire ROUBAUD-BAUDRON
Docteur Geneviève PINGANAUD
Docteur Anne RYMAN
Docteur Louis MAISONABE

REMERCIEMENTS

Au **Professeur Nathalie Salles**, Présidente du jury. Vous avez été à l'origine de ce sujet d'étude et vous me faites aujourd'hui l'honneur de présider le jury. Je vous en remercie et vous exprime mon plus profond respect.

Au **Professeur Muriel Rainfray**, Membre du jury. Je suis honoré de votre présence afin de juger ce travail. Soyez assurée de mon entière reconnaissance.

Au **Professeur Eric Pautas**, Rapporteur de thèse. Votre travail de rapporteur a honoré cette thèse. Soyez remercié des précieux conseils que vous avez bien voulu me donner.

Au **Professeur Claire Roubaud-Baudron**, Directrice de thèse. Tu as accepté de m'accompagner durant ce long chemin. J'ai pu bénéficier de tes nombreux conseils, de ton implication sans faille, ainsi que de ton apprentissage en stage. Je t'en suis infiniment reconnaissant et t'en remercie vivement.

Au **Docteur Geneviève Pinganaud**, Membre du jury. J'ai pu bénéficier de votre enseignement quotidien durant 6 mois et en tire une aide précieuse quotidienne. Veuillez être assurée de ma plus profonde gratitude.

Au **Docteur Anne Ryman**, Membre du jury. Vous m'avez apporté, durant ce travail, de précieux conseils de méthodes et un soutien logistique indispensable. Merci pour votre expertise .

Au **Docteur Louis Maisonabe**, Membre du jury. Tu me fais l'honneur de juger ce travail aujourd'hui, en plus de me faire celui d'intégrer le cabinet de Parentis. Sois assuré, Louis, de mes sincères remerciements. Longue vie à cette entente !

JE DÉDIE CETTE THÈSE

À **ma femme Anne-Laure**, à **mes filles Madeleine et Bertille**. Vous êtes mon bonheur et ma source d'émerveillement quotidien. Anne-Laure, tu as été, dès notre rencontre, un soutien indéfectible. Tu es devenue la femme de ma vie et tu a donné vie à nos deux joyaux. A tout ce que nous avons fait et à ce qu'il nous reste à faire. Je vous aime.

À **mes parents Véronique et Jean Pierre**, à **mon frère Tomas**. Vous m'avez accompagné du début à la fin de ce long parcours et je vous en serai éternellement reconnaissant. Vous avez toujours cru en moi, même dans les moments inespérés ! Je ne vous en remercierai jamais assez. A l'amour que vous me portez et à celui que je vous porte.

À **ma grand-mère Paulette**, pour tes encouragements permanents, ta gentillesse et ta prévenance. A **ma grand-mère Jacqueline**, dont les rires et les conversations égayaient ma vie. Tu aurais du être avec nous. **A ma marraine, mes cousins** et au reste de ma famille, pour nos repas épiques !

À **ma belle-famille**, qui a eu la gentillesse de m'adopter ! Merci pour ces grands moments de partage. Un remerciement particulier à **mamie Marie-Anne** pour son intérêt dans ce travail et son soutien, ainsi qu'à **Claire** pour ses beaux schémas !

À **mes amis**, pour ces innombrables moments de bonheur et ceux à venir, et notamment, le retour des Taïwanais !

Au **cabinet de médecine générale** de Parentis en Born. Philippe, Alain, Sophie D, Camille, Louis, Sophie A, Muriel et Sandrine. Vous allez devoir me supporter longtemps !

À l'ensemble des **personnels médicaux, paramédicaux et administratifs**, des services de médecine interne à Libourne, gériatrie aiguë au CHU de Bordeaux, urgences et SMUR à La Teste de Buch, Pneumologie à l'HIA Robert Picqué, centre de des dépistage des maladies sexuellement transmissibles de la Gironde. Ainsi qu'aux **Dr Fillastre et Dr Vaugelade**, maîtres de stage de médecine générale. Vous avez été une source d'apprentissage infinie. Vous m'avez soutenu durant ces années d'internat et m'avez permis de me construire en tant que médecin.

Aux **médecins et aux internes** de l'ensemble des services de gériatrie du CHU de Bordeaux, pour leur aide dans la réalisation des tests biologiques de cette étude.

À **mes patients**, passés, présents et futurs. Notre quotidien est fait de belles histoires, parfois cocasses, parfois douloureuses. J'ai le devoir de rester humble à vos côtés et de vous accompagner. Que je puisse réussir dans ma tâche.

Ce travail est le fruit et l'aboutissement d'un parcours débuté en 2006. Je pose aujourd'hui un regard nostalgique sur cette période, sur cette partie du livre de la vie, à refermer. C'est un rêve d'enfant qui est réalisé ce jour. Et l'émotion sera immense au moment de prêter serment. Tant d'images défilent dans mes yeux, celles qui ont bâties l'homme que je suis aujourd'hui. Ensemble on a rigolé, on a voyagé, on a pleuré, on s'est marié, on a donné la vie. Et ensemble on ouvrira un nouveau chapitre.

À Louis, Gaston, Hugo, Philippe, Pascal, Jacqueline.

TABLE DES MATIÈRES

ABREVIATIONS.....	8
INTRODUCTION.....	9
I. Plaquettes et clopidogrel.....	11
1. Fonctionnement des plaquettes et rôle dans l'hémostase.....	11
2. Le récepteur plaquettaire P2Y12.....	13
3. Le clopidogrel.....	14
a. Pharmacocinétique et pharmacodynamie.....	14
b. Effets indésirables et interactions médicamenteuses.....	16
4. Indications du clopidogrel :.....	20
a. Pathologies cardio-vasculaires.....	20
b. Recommandations de la Haute Autorité de Santé, contre-indications.....	23
II. La résistance au clopidogrel.....	26
1. Généralités.....	26
2. Méthodes d'étude des fonctions plaquettares.....	26
3. Causes de résistance au clopidogrel.....	28
a. Polymorphisme génétique.....	28
b. Facteurs cliniques.....	29
c. Facteurs médicamenteux.....	30
4. Événements cardio-vasculaires secondaires à la résistance.....	31
5. Un outil d'aide à la prédiction de la résistance : le STIB score.....	32
III. Sujet âgé et médication.....	33
1. Particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du sujet âgé.....	33
a. Modifications pharmacocinétiques.....	33
b. Modifications pharmacodynamiques.....	34
2. Interactions médicamenteuses et polymédication du sujet âgé.....	34
3. Conséquences.....	36
4. Optimisation thérapeutique.....	38
IV. Prévalence de la résistance au clopidogrel dans une population de patients âgés de 75 ans et plus, hospitalisés en médecine gériatrique.....	41
1. Introduction.....	41
2. Méthodologie.....	42
<i>Objectifs, critères de jugement</i>	42
<i>Population étudiée</i>	42
<i>Critères d'inclusion, critères d'exclusion, recueil de données</i>	43
<i>Nombre de sujets nécessaires</i>	43
<i>Cadre réglementaire et éthique</i>	44
<i>Méthode d'analyse des test de mesure d'activité plaquettaire</i>	44
<i>Méthode statistique</i>	45
3. Résultats.....	45
<i>Caractéristiques de la population</i>	45
<i>Prévalence de la résistance au clopidogrel et facteurs de résistance</i>	48
<i>Adéquation entre les prescriptions et les recommandations des autorités de santé</i>	50

<i>Attitude des prescripteurs devant une résistance biologique au clopidogrel dans le cadre de l'étude</i>	51
4. Discussion.....	52
5. Conclusion.....	57
BIBLIOGRAPHIE	59

INDEX DES FIGURES

Figure A: L'hémostase primaire.....	13
Figure B: Mécanismes moléculaires de l'agrégation plaquettaire.....	14
Figure C: Mécanisme d'action du clopidogrel sur l'agrégation plaquettaire.....	16
Figure D: Altération de l'endothélium conduisant à la rupture d'une plaque d'athérome.....	22

INDEX DES TABLEAUX

Tableau A: Description de la population.....	46
Tableau B: Comparaison de variables qualitatives entre les groupes résistants et non-résistants.....	49
Tableau C: Comparaison de variables quantitatives entre les groupes résistants et non-résistants.....	50
Tableau D: Adéquation des prescriptions vis à vis des recommandations et détail des indications.....	51
Tableau E: Suivi des prescriptions devant une résistance biologique au clopidogrel...52	

ABBREVIATIONS

- ADL** : *Activities of Daily Living*
- ADP** : Adénosine Di-Phosphate
- AIT** : Accident Ischémique Transitoire
- AMPc** : Adénosine Mono Phosphate cyclique
- AOMI** : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
- ATP** : Adénosine Tri Phosphate
- AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- CRP** : Protéine C Réactive
- CY** : Cytochrome
- GP1b** : Glycoprotéine 1b
- GPIIbIIIa** : Glycoprotéine IIb/IIIa
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- HBA1C** : Hémoglobine Glyquée
- IMC** : Indice de Masse Corporelle
- IPP** : Inhibiteur de Pompe à Proton
- LDLc** : *Low Density Lipoprotein Cholesterol*
- MDRD** : *Modification of Diet in Renal Disease*
- MMS** : *Mini Mental State*
- PFA-100** : *Platelet Function Analyzer-100*
- PFA-200** : *Platelet Function Analyzer-200*
- PRP** : Plasma Riche en Plaquettes
- P2Y12-R** : Récepteur plaquettaire P2Y12
- P2Y1-R** : Récepteur plaquettaire P2Y1
- SMR**: Service Médical Rendu
- TxA2** : Thromboxane A2
- VASP** : *Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein*

INTRODUCTION

Le clopidogrel est à l'heure actuelle un médicament important dans la prise en charge des maladies cardio-vasculaires. Il participe à la réduction des événements liés à l'athérosclérose chez les malades présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, d'infarctus du myocarde ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) établie [1].

La résistance au clopidogrel a fait l'objet d'articles publiés pour la première fois au début des années 2000. Elle est estimée, dans la population générale, entre 16% et 50%, variant selon les études et méthodes de détection [2].

Cette résistance pourrait être secondaire à un polymorphisme génétique, des interactions médicamenteuses ou à la présence de comorbidités comme le diabète [3] [4] [5].

La présence d'une résistance peut être dangereuse pour le patient, d'une part par l'absence d'efficacité pouvant conduire à la survenue de nouveaux événements cardio-vasculaires graves, voire fatals, et d'autre part, par la survenue d'effets indésirables, une polymédication et des interactions médicamenteuses particulièrement délétères chez le sujet âgé [6] [7].

A notre connaissance, il existe peu de données sur la résistance au clopidogrel dans la population gériatrique (sujets âgés de 75 ans et plus) et pourtant celle-ci présente de multiples facteurs associés à cette résistance : polymédication, diabète, hypertension artérielle... Par ailleurs, peu d'éléments sont disponibles sur les modalités de prescription du clopidogrel par rapport aux recommandations émises par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Ainsi, notre hypothèse est que la prévalence de la résistance au clopidogrel est plus importante dans la population gériatrique que dans la population générale, constatant que les facteurs de risque de résistance sont plus fréquents dans cette population âgée.

Pour tester cette hypothèse nous avons mené une étude descriptive,

observationnelle, prospective, monocentrique, de prévalence de la résistance au clopidogrel chez des sujets de 75 ans et plus, hospitalisés dans un service de gériatrie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux.

L'introduction de cette thèse aborde tout d'abord les données disponibles sur le clopidogrel, en particulier son mode d'action sur les plaquettes, puis la résistance au clopidogrel de manière générale, mécanismes, causes et conséquences et, enfin, la problématique de la polymédication chez le sujet âgé. A la suite de cette introduction, mon travail de recherche est présenté sous la forme d'un article.

I. Plaquettes et clopidogrel

1. Fonctionnement des plaquettes et rôle dans l'hémostase

Les plaquettes sont des fragments de cellules anucléées, qui ont une forme discoïde caractéristique et un diamètre de 1 à 3 μm . Elles sont formées à partir du cytoplasme de leur précurseur cellulaire, les mégacaryocytes, qui résident dans la moelle osseuse.

Pour aboutir aux plaquettes, les mégacaryocytes deviennent polyploïdes par endomitose et subissent un processus de maturation, qui permet à leur cytoplasme d'être divisé en de multiples processus, appelés pro-plaquettes, et à leur noyau d'être extrudé.

Un mégacaryocyte donne 10 à 20 pro-plaquettes qui s'allongent au fil du temps et forment les plaquettes à leurs pointes.

La formation des plaquettes peut être schématiquement divisée en deux phases :

- La première phase dure quelques jours et requiert des facteurs de croissance mégacaryocytaires. Durant cette période, on observe une prolifération nucléaire massive, un élargissement du cytoplasme des mégacaryocytes, l'apparition de protéines du cytosquelette, de granules plaquettaires et d'une membrane intracytoplasmique.
- La deuxième phase dure quelques heures et consiste à la réorganisation du cytoplasme des mégacaryocytes, afin de générer les pro-plaquettes puis les pré-plaquettes et enfin, par scission, les plaquettes.

L'ensemble de ces phases aboutissant à la formation des plaquettes et dure environ 5 jours chez l'humain.

Une fois dans la circulation sanguine, la durée de vie des plaquettes est d'environ 7 à 10 jours. Leur taux plasmatique est généralement compris entre 150 000 /

mm³ et 400 000 / mm³ [8].

Les plaquettes sont impliquées dans l'hémostase primaire. Celle-ci est déclenchée par l'apparition d'une solution de continuité au niveau de l'endothélium vasculaire.

Le sous-endothélium exposé offre alors aux plaquettes un composant fibrillaire composé de collagène et de microfibrilles.

A la surface de ce composant, se trouve le facteur Von Willebrand auquel les plaquettes adhèrent par un récepteur : la glycoprotéine Ib (GP1b). Ainsi se forme le « tapis plaquettaire ».

Outre la composante fibrillaire, l'activation plaquettaire est également liée à la thrombine et à d'autres substances comme l'adénosine di-phosphate (ADP) des globules rouges, l'ADP des plaquettes, la noradrénaline, des toxines bactériennes, etc.

La biochimie de l'activation est cependant dominée par la synthèse de prostaglandines intra-plaquettaire : phospholipase A₂, cyclo-oxygénase, thromboxane-synthétase (qui permet de produire le thromboxane A₂ (TxA₂)), etc.

Le TxA₂ est la substance la plus agrégante. Après fixation sur des récepteurs intra ou extra-plaquettaires, il mobilise du calcium qui permet le relargage et l'activation du récepteur de l'agrégation : la glycoprotéine IIb/IIIa (GPIIb/IIIa).

Les plaquettes activées se regroupent alors en amas de plus en plus volumineux par l'intermédiaire de ponts de fibrinogène.

Dans le même temps, les plaquettes sécrètent le contenu de leurs grains par leur système canalaire : les grains très denses libèrent ADP et calcium permettant un phénomène d'auto-accélération de l'agrégation plaquettaire. Les granules alpha permettent l'adhésion et l'agrégation de nouvelles plaquettes.

Des fibres de fibrine s'entremêlent aux agrégats pour, d'une part limiter l'extension du caillot plaquettaire, et d'autre part, éviter que l'agrégation plaquettaire ne s'emballe [9] **[Figure A]**.

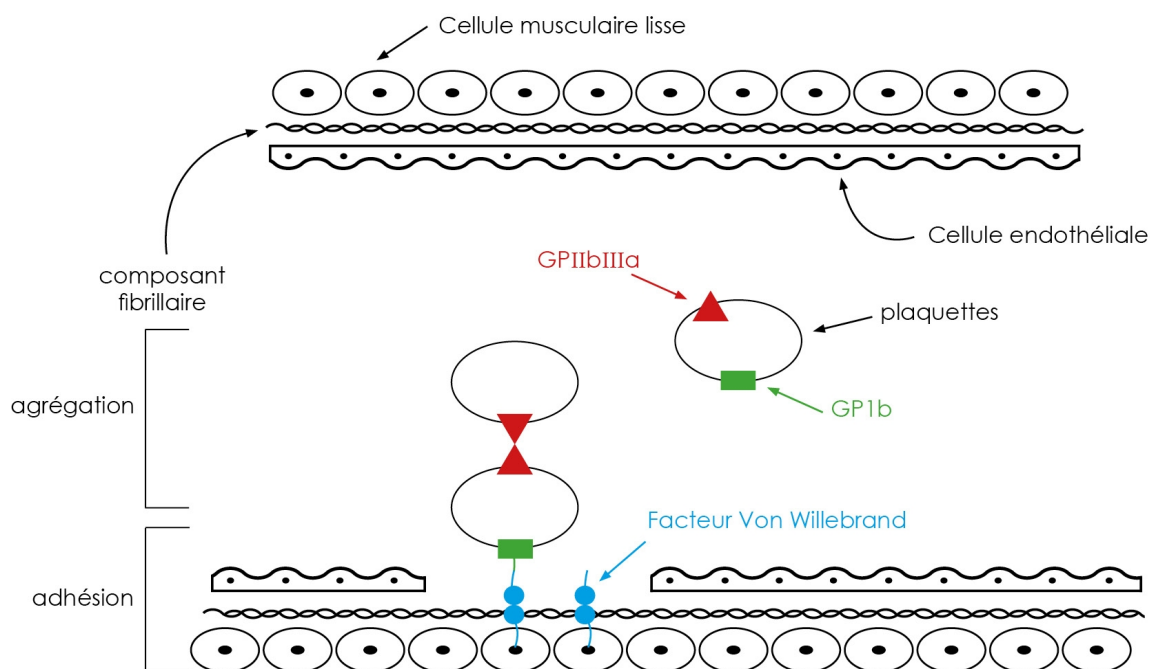


Figure A: L'hémostase primaire. Lors d'une lésion vasculaire, le facteur Von Willebrand exposé à la lumière du vaisseau adhère aux plaquettes par l'intermédiaire du GP1b. Les plaquettes s'agrègent ensuite entre elles grâce au GPIIbIIIa,

2. Le récepteur plaquettaire P2Y12

Le récepteur plaquettaire P2Y12 (P2Y12-R) est d'une importance fondamentale dans la compréhension du mode d'action du clopidogrel, comme cela sera abordé plus loin.

Ces récepteurs, situés à la surface des plaquettes, sont des récepteurs à sept domaines trans membranaires couplés aux protéines G. Ils sont activés par des nucléotides issus, soit de cellules endommagées, soit de mécanismes non lytiques lors d'une inflammation, ou de conditions hypoxiques et ischémiques [10].

Les P2Y12-R sont responsables de l'amplification et de la stabilisation de l'agrégation plaquettaire, qui est initiée par l'activation des récepteurs P2Y1 (P2Y1-R) [11].

L'ADP, en se fixant sur le P2Y12-R, active la protéine Gi2 qui inhibe l'adényl

cyclase empêchant la transformation d'adénosine tri phosphate (ATP) en adénosine mono phosphate cyclique (AMPC), qui est responsable d'une inhibition de l'agrégation plaquettaire.

L'activation du P2Y12-R permet par ailleurs l'activation de plusieurs kinases, permettant l'amplification de l'agrégation plaquettaire [12] **[Figure B]**.

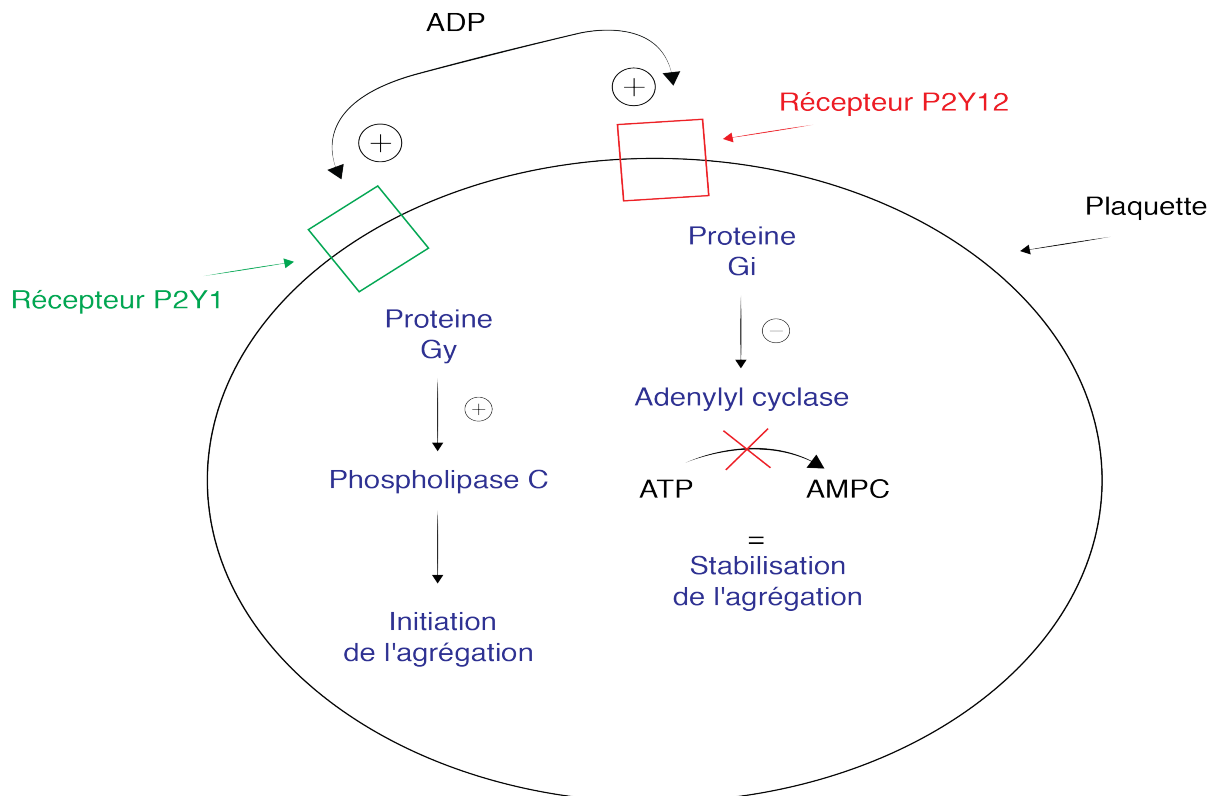


Figure B: Mécanismes moléculaires de l'agrégation plaquettaire. L'ADP libéré par les plaquettes active le récepteur P2Y1 qui libère la protéine Gy, activant elle même la phospholipase C, à l'origine de l'initiation de l'agrégation. L'ADP active également le récepteur P2Y12 libérant la protéine Gi qui, en inhibant l'Adénylyl cyclase ne permettant pas la transformation d'ATP en AMPC et stabilise ainsi l'agrégation plaquettaire.

3. Le clopidogrel

a. Pharmacocinétique et pharmacodynamie [13]

Le clopidogrel existe sous la seule forme orale aux doses de 75 milligrammes et 300 milligrammes.

C'est une pro-drogue dont l'un des métabolites est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire.

Les concentrations plasmatiques maximales moyennes sont obtenues environ 45 minutes après l'administration et le taux d'absorption est au moins égal à 50%.

La bio-transformation du clopidogrel est réalisée au niveau hépatique selon deux principales voies de transformation.

La première, par l'intermédiaire des estérases, aboutissant à un métabolite inactif, représentant 85% des métabolites circulants.

La deuxième, par l'intermédiaire des cytochromes (CY) P450, principalement le CYP2C19 (mais aussi les CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4), aboutissant au métabolite actif.

La demi-vie d'élimination du clopidogrel est de 6 heures environ. 50% environ de la dose de clopidogrel est éliminée dans les urines et 46% dans les selles, dans les 120 heures suivant l'administration.

Le métabolite actif du clopidogrel inhibe de façon sélective la fixation de l'adénosine di-phosphate à son récepteur plaquettaire P2Y₁₂, bloquant ainsi l'activation du complexe GPIIb/IIIa et donc l'absence d'entretien de l'agrégation plaquettaire [**Figure C**].

Cette fixation est irréversible : le fonctionnement des plaquettes est donc modifié pour le restant de leur durée de vie, soit 7 à 10 jours.

Ne se fixant pas sur le P2Y₁-R, l'administration de clopidogrel n'empêche pas l'initiation de l'agrégation plaquettaire [4].

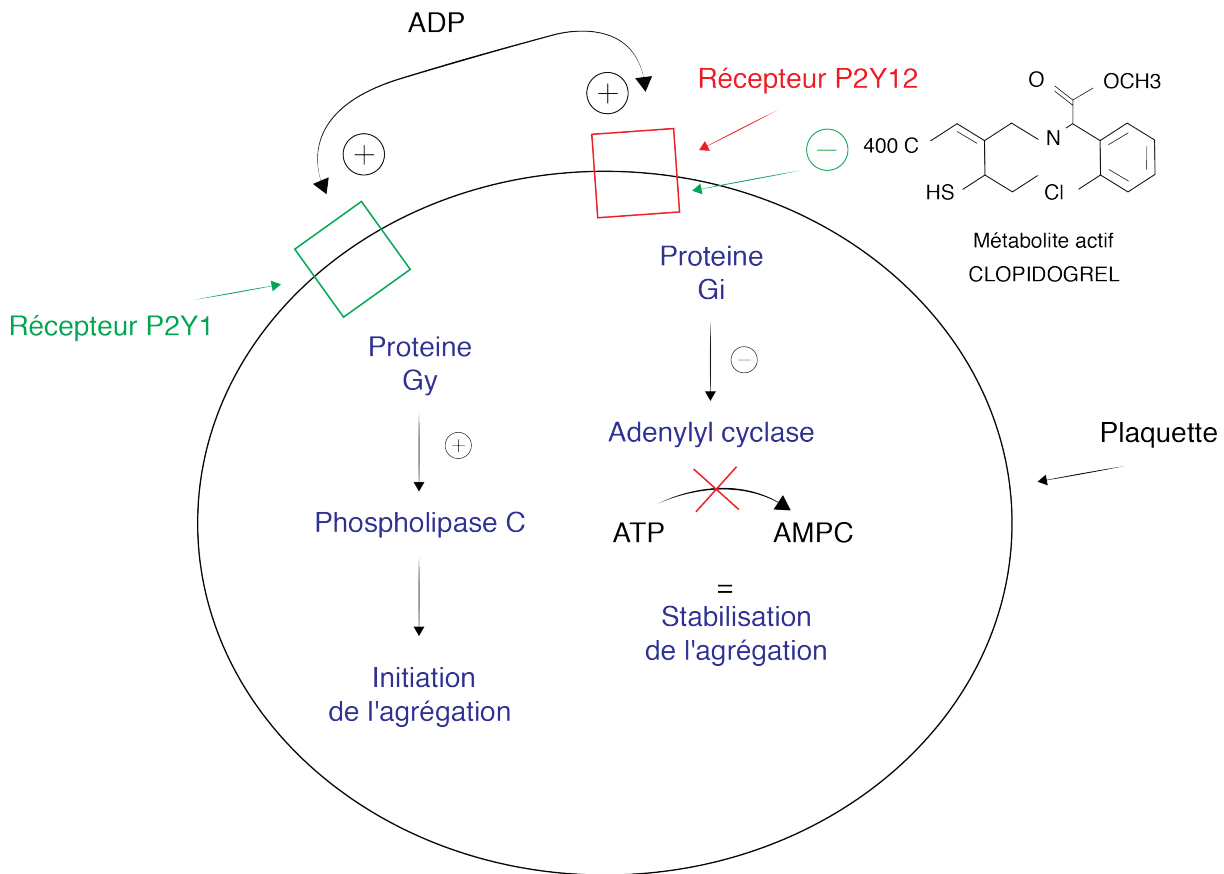


Figure C: Mécanisme d'action du clopidogrel sur l'agrégation plaquettaire. Le métabolite actif du clopidogrel inhibe la fixation de l'ADP sur le récepteur P2Y12 et permet ainsi l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

b. Effets indésirables et interactions médicamenteuses

Plusieurs essais cliniques rendent compte des effets indésirables liés à la prise de clopidogrel. Ils sont en particulier rapportés par une étude de phase 4, l'étude CAPRIE, portant sur 9599 patients et qui comparait clopidogrel et aspirine dans la réduction du risque d'évènements cardiovasculaires [14].

On retrouve des évènements hémorragiques et de la coagulation (7,4 % dont 1,3 % d'évènements graves, comme les hémorragies intracrâniennes (0,33%)), comme la survenue de purpura, ecchymoses ou épistaxis. La fréquence des thrombopénies graves était de 0,2% et celle des neutropénies graves de 0,04%. Un cas d'anémie aplasique a été observé lors de l'étude.

Des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, gastrite) ont été observés chez 27,1% des patients, conduisant à une fréquence

d'abandon du traitement de 3,2% des patients.

Des troubles hépatiques et biliaires, comme une augmentation des transaminases et de la bilirubine, ont été rencontrés chez 3,5% des patients, ainsi que des affections cutanées (15,8 % dont 1,7 % de cas graves et 1,5 % d'abandons de traitement).

Aucun effet indésirable d'importance clinique autre que ceux observés durant l'essai CAPRIE n'a été signalé à une fréquence supérieure à 2,5% lors des essais comparatifs CURE (étude de phase 4, prospective comparative portant sur 12562 patients, étudiant les effets du clopidogrel dans la prévention des récurrences d'évènements ischémiques chez des patients ayant un angor instable), CLARITY (étude de phase 4, prospective, comparative portant sur 3491 patients, étudiant les effets de l'addition du clopidogrel à l'aspirine et à la fibrinolyse dans la prise en charge des infarctus du myocarde avec élévation du segment ST), ACTIVE A (étude de phase 4, prospective, comparative, portant sur 7554 patients, étudiant l'addition du clopidogrel à l'aspirine chez des patients ayant une fibrillation auriculaire) et COMMIT (étude de phase 4, prospective, comparative, portant sur 45852 patients, évaluant l'addition du clopidogrel à l'aspirine chez des patients ayant un infarctus du myocarde) [15] [16] [17] [18].

D'autres effets indésirables (par exemple syndrome de Kounis, fièvre, etc) ont été signalés après commercialisation du clopidogrel, mais l'imputabilité n'a pas été clairement établie. La fréquence de ces effets indésirables ne peut être établie à partir des données disponibles [19].

Les interactions entre le clopidogrel et d'autres médicaments sont les suivantes :

- Acide acétylsalicylique: L'étude CURE, publiée en 2001 a montré une augmentation significative du risque hémorragique (hémorragies gastro-intestinales, saignement aux points de ponction) dans le groupe clopidogrel associé à l'aspirine par rapport au groupe placebo associé à l'aspirine. Cependant, il n'y a pas eu d'excès d'hémorragie fatale, nécessitant une

intervention chirurgicale ou entraînant un état de choc [20].

- Inhibiteurs de la GPIIb/IIIa (tirofiban, reopro, eptifibatide) : antiagrégants plaquettaires intraveineux à usage hospitalier. Le risque de saignement est significativement augmenté, notamment au niveau des points de ponction artériels [21].
- Inhibiteurs du CYP2C19 : ce sont par exemple les inhibiteurs de pompe à proton (IPP) (omeprazole, lansoprazole, esomeprazole), la cimetidine, le kétoconazole, la fluoxétine,...

L'interaction médicamenteuse avec le clopidogrel est attendue du fait que le clopidogrel est principalement métabolisé par le CYP2C19. Ainsi, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de ce cytochrome pourrait entraîner la diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel.

Cette interaction a fait l'objet de nombreuses études pharmacodynamiques. Ces études montrent dans la majorité des cas une interaction pharmacodynamique mais variable entre différentes molécules d'une même classe (par exemple, l'omeprazole est unanimement reconnu comme interagissant avec le clopidogrel à contrario du pantoprazole car il a une inhibition plus forte du CYP2C19) [22]. Cependant, les études cliniques sont plus discordantes [22]. La méta-analyse de Kwok a inclus 19 études rétrospectives (n=4693) qui évaluaient les effets des IPP sur la fonction plaquettaire chez des patients sous clopidogrel. Les critères de jugement étaient la mortalité et la survenue d'évènements secondaires. Cette méta-analyse ne conclut pas à une interaction certaine et souligne une hétérogénéité importante des différentes études et des problèmes de méthodologie [23].

A contrario, deux études prospectives randomisées, qui évaluaient, respectivement, le risque de récurrence d'ulcère peptique (clopidogrel seul *versus* clopidogrel associée à de l'esomeprazole) et le risque de saignements gastro-intestinaux chez de patients atteints de maladies coronariennes

(clopidogrel seul ou associé à l'omeprazole), ont montré un bénéfice des inhibiteurs de pompe à proton avec la moindre survenue de saignement gastro-intestinaux sans augmentation d'événement cardio-vasculaire [24] [25].

Une dernière méta-analyse publiée en 2019 incluait 15 études et 50 366 patients atteints d'une cardiopathie ischémique. Après angioplastie percutanée, les groupes de patients prenant du clopidogrel seul ou du clopidogrel associé à un IPP étaient comparés. Elle montrait dans le groupe clopidogrel sans association d'IPP, une diminution du risque d'évènement cardiovasculaire secondaire. La mort toute cause, les saignements et la mort par cause cardiovasculaire ne comportait pas de différence significative entre le groupe clopidogrel seul et le groupe clopidogrel associé à un IPP [26].

Ainsi, il n'existe pas à ce jour de preuve d'une interaction formelle sur l'efficacité du clopidogrel.

- Inhibiteurs du CYP3A4 [27]: on retrouve dans cette catégorie, par exemple, les inhibiteurs calciques, dont quelques études ont montré une réduction de l'efficacité du clopidogrel [28]. Cependant, il existe une grande variabilité des études quant aux résultats, ne permettant pas d'établir une association claire entre la résistance et la prise concomitante d'inhibiteurs calciques et de clopidogrel [29].
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens :il a été montré que la prise de clopidogrel associée à celle de naproxène, augmente le risque de saignement gastro-intestinal induit par les anti-inflammatoires [30].
- Anticoagulants oraux: une méta-analyse réalisée en 2008 a montré que tous les anti-agrégants plaquettaires augmentaient le risque de saignement quand ils étaient associés à des anticoagulants oraux [31].
- Repaglinide : le clopidogrel ralentit la métabolisation hépatique par

l'intermédiaire du cytochrome CYP2C8 du repaglinide, augmentant alors son taux plasmatique, à l'origine d'un risque majoré d'hypoglycémie. Cette association est contre-indiquée [32].

- Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine: l'association de ces médicaments avec le clopidogrel a montré une majoration du risque de saignement, la sérotonine étant un agoniste plaquettaire faible et un potentialisateur des agonistes plaquettaire forts [33].

4. Indications du clopidogrel :

a. Pathologies cardio-vasculaires

Le clopidogrel est prescrit dans des pathologies fréquentes et graves. Les AVC représentent, en France, en 2013, la première cause de décès chez les femmes avec 18 343 décès et la troisième cause de mortalité chez l'homme avec 13 003 décès pour une incidence annuelle de 100 000 à 145 000 AVC [34]. Ils représentent la première cause de handicap et de dépendance. A la suite d'un AVC, un tiers des personnes présentent une dépendance fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne [35].

Sur le plan financier le coût de l'AVC en 2013 est d'environ 3,5 milliards d'EURO remboursés par l'Assurance Maladie [36].

On estime, en France, en 2010, une incidence de syndrome coronarien aigu comprise en 80 000 et 100 000 nouveaux cas, cependant sous évaluée par les cas de mort subite extra-hospitaliers non référencés [37]. Cette incidence globale est en diminution depuis le début des années 2000 (sauf chez la femme de 35 à 54 ans [38]), toutefois, le syndrome coronarien aigu reste une pathologie grave avec une morbi-mortalité élevée. Selon l'étude GRACE qui étudiait les conséquences tardives d'un syndrome coronarien aigu, 5 ans après la survenue d'une telle pathologie, traitée selon les recommandations, 20% des patients sont décédés, 9% ont eu un nouvel infarctus,

8% ont eu un AVC et 17% ont été ré-hospitalisés pour une revascularisation myocardique [39].

- Rappels physiopathologiques :

Athérome : des lésions (provoquées par une hypertension artérielle, une hypoxie, des radicaux libres, un diabète, des virus ou bactéries, etc) ou de simples dysfonctions de l'endothélium vont augmenter la perméabilité de celui-ci et permettre l'entrée du Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDLc) sanguin dans la paroi artérielle.

Le LDLc va alors être oxydé et devenir cytotoxique pour l'endothélium.

L'endothélium lésé va alors recruter des monocytes qui se transforment en macrophages après avoir phagocytés le LDLc oxydé. Les macrophages vont entretenir au sein de la plaque une réaction inflammatoire, formant alors une plaque d'athérome, et vont sécréter des métallo-protéases qui peuvent être à l'origine de la rupture de plaques [**Figure D**].

Les cellules musculaires lisses migrent de la média vers l'intima, sécrètent du collagène et de la matrice extra-cellulaire pour former la chape fibreuse de la plaque.

Les lipides vont s'accumuler dans le milieu extra-cellulaire et former le noyau lipidique.

Les propriétés anti-thrombogènes de l'endothélium sont modifiées au bénéfice de substances pro-thrombogènes : TxA₂, facteur plaquettaire 4, etc) [40].

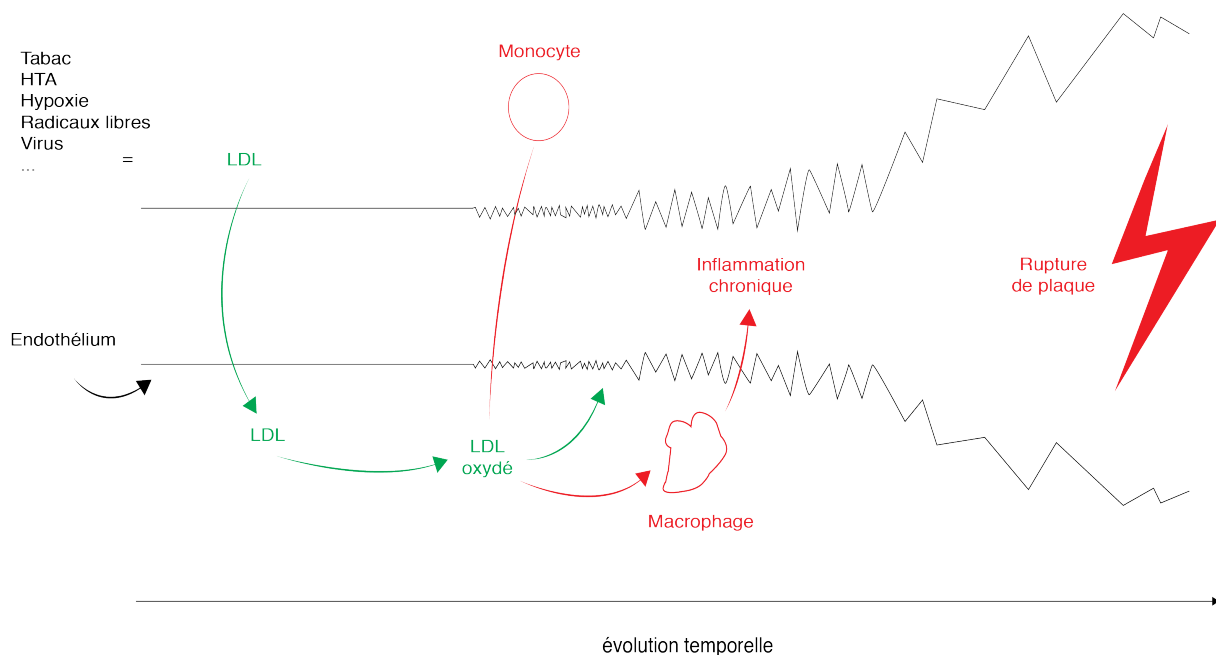


Figure D: Altération de l'endothélium conduisant à la rupture d'une plaque d'athérome. Des facteurs d'agression externes permettent le passage dans l'endothélium, qui est oxydé par des monocytes. Ce LDL oxydé, associé à l'effet direct des macrophages entraîne une inflammation chronique conduisant à une rupture de plaque d'athérome et à un accident cardio-vasculaire.

Évolution naturelle : en se développant au cours de la vie, la plaque d'athérome réduit progressivement la lumière artérielle, entraînant alors l'apparition de symptômes, en général lorsque la sténose représente 50% de la lumière : accident ischémique transitoire (AIT), drop-attack, angor d'effort, anévrisme de l'aorte abdominale, angor mésentérique, sténose de l'artère rénale (insuffisance rénale, œdème aiguë du poumon flash), claudication intermittente des membres inférieurs.

La transformation d'une plaque simple en plaque compliquée est liée à des phénomènes inflammatoires locaux qui vont entraîner une thrombose aiguë : AIT ou AVC constitué, syndrome coronarien aigu, angor instable, ischémie aiguë en aval de l'anévrisme de l'aorte abdominale, ischémie mésentérique, thrombose des artères rénales, ischémie aiguë des membres inférieurs [40].

Elle peut survenir par :

- Ulcération de plaque : adhésion plaquettaire sur l'érosion du tissu

endothélial.

- Rupture ou fissure de plaque : par des phénomènes mécaniques et chimiques, elle entraîne la mise en contact du noyau lipidique avec la circulation sanguine entraînant une activation de l'adhésion plaquettaire et de la coagulation.
- Hémorragie intra-plaque : brutale augmentation du volume de la plaque.

b. Recommandations de la Haute Autorité de Santé, contre-indications [41]

Le clopidogrel, commercialisé sous le nom de Plavix© a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché le 15 Juillet 1998.

La prise de clopidogrel à la dose de 75 mg est indiquée dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez les patients adultes, souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un AVC ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une AOMI établie [13].

Chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne peuvent être traités par anticoagulant et qui présentent un faible risque de saignement, le clopidogrel est indiqué, en association avec l'aspirine, dans la prévention des événements athéro-thrombotiques et thrombo-emboliques, incluant l'AVC [13].

Cependant, une synthèse d'avis de la commission de transparence de la HAS, paru en janvier 2016, établie que le service médical rendu (SMR) est insuffisant dans cette indication et donne un avis défavorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital [42].

Par ailleurs, la HAS a publié en Juin 2012 un guide de « Bon usage des agents antiplaquettaires » [43].

Elle recommande la prise de clopidogrel à la dose de 75 mg en mono-thérapie si

contre-indication à l'aspirine après AVC ou AIT ou en cas de maladie coronarienne stable ou d'AOMI symptomatique.

Elle préconise également la prise en bithérapie, avec l'aspirine, après infarctus du myocarde durant la première année, ou après pose de stent cardiaque (1 mois pour un stent nu, 6 à 12 mois pour un stent actif) ou d'angioplastie au ballon (1 mois) hors contexte d'infarctus du myocarde.

La bithérapie est aussi recommandée durant la première année après pontage coronarien en contexte d'infarctus du myocarde, puis le clopidogrel peut être prescrit au long cours en mono-thérapie dans cette indication, en alternative à l'aspirine.

On associe aspirine et clopidogrel après angioplastie carotidienne (1 mois), angioplastie intracrânienne (1 à 3 mois), après traitement interventionnel d'un foramen ovale perméable (3 mois).

La Haute Autorité de Santé confirme également l'absence d'indication de la prescription de clopidogrel dans la prise en charge des troubles du rythme supra-ventriculaires et notamment de la fibrillation auriculaire,

De plus, les recommandations cardiologiques européennes sur la fibrillation auriculaire, préconisent d'éviter l'association d'antiagrégants plaquettaires avec les anticoagulants dans le cadre d'une fibrillation auriculaire associée à une cardiopathie ischémique ou une AOMI, chez des patients âgés de plus de 80 ans [44].

Enfin, le clopidogrel est indiqué en association avec l'aspirine et pour une durée de 3 à 6 mois après pose de valve aortique par cathétérisme [45].

Le clopidogrel est contre-indiqué en cas d'allergie au médicament ou à l'un de ses composants, en cas d'hémorragie cérébrale active ou d'ulcère gastro-duodéal actif, d'insuffisance hépatique sévère [13].

Dans les cas suivants, la prescription nécessite une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque : antécédent d'ulcère gastro-duodéal, trouble de la coagulation, blessure récente grave, intervention chirurgicale récente ou dans les 7 jours à venir, y compris dentaire (dans ce cas de figure, on peut s'aider des recommandations de la HAS pour la gestion du risque péri-opératoire ou de celles de

la société française d'anesthésie réanimation), survenue d'un AVC ischémique de moins de sept jours, maladie hépatique ou rénale [13] [43] [46].

II. La résistance au clopidogrel

1. Généralités

La résistance ou « non-réponse » au clopidogrel est décrite depuis le début des années 2000 avec un pic de citation en 2009 et 2013, avec 97 articles référencés [47].

Cette résistance se définit sur le plan clinique par la survenue d'événements cardio-vasculaires lors de la prise de clopidogrel sans biais d'observance ou sur le plan biologique par diverses méthodes de détection.

De nombreuses études ont été publiées concernant la prévalence dans la population générale, les mécanismes impliqués, la récurrence d'événements cardio-vasculaires et la prise en charge des patients non répondeurs [48].

L'objectif de ce chapitre est de faire un rapide relevé des méthodes de détection de la résistance au clopidogrel, des mécanismes impliqués, des récurrences d'événements cardio-vasculaires et de présenter un outil d'aide à la prédiction d'une non-réponse.

2. Méthodes d'étude des fonctions plaquettaires

Le test d'agrégation plaquettaire ou test d'agrégation par méthode photométrique est considéré comme le test de référence (*gold standard*) pour l'évaluation des fonctions plaquettaires [49].

La technique consiste à obtenir un plasma riche en plaquettes (PRP) après centrifugation à faible vitesse d'un prélèvement sanguin d'un patient, dans un tube contenant du citrate de sodium. On ajoute alors plusieurs agonistes plaquettaires puis on mesure l'agrégation par méthode photométrique d'absorption [50].

La préparation de l'échantillon et des réactifs est manuelle, donc potentiellement dépendante des compétences du technicien. C'est pourquoi, en 2008, le *Clinical and*

Laboratory Standard Institute a publié des recommandations sur les procédures à utiliser afin d'uniformiser les pratiques des laboratoires [51]. De plus, cette technique est considérée comme chronophage et d'interprétation difficile [50].

Le temps d'occlusion veineux (*Platelet Function Analyzer* 100 (PFA100) et *Platelet Function Analyzer* 200 (PFA200)) mesure le temps d'occlusion d'un orifice artificiel par fixation au collagène. Plus ce temps est long, plus l'agrégation plaquettaire est faible [52].

Seule la méthode PFA-100 est recommandée pour l'étude des fonctions plaquettaires induites par les anti-agrégants plaquettaires [52].

La mesure de l'activité plaquettaire par impédancemétrie se fait au moyen d'électrodes sur lesquelles se fixent les plaquettes du prélèvement sanguin. L'agrégation est provoquée par l'adjonction d'agonistes plaquettaires. On détecte une augmentation de la résistance électrique proportionnelle au nombre de plaquettes du prélèvement veineux qui s'agrègent sur les électrodes. En pratique, on utilise maintenant le *Multiple Electrode Agregometry* qui présente 5 canaux permettant une étude de différents agonistes ou prélèvements simultanés [52].

La thromboélastographie concerne la coagulation au sens large et permet d'évaluer cette dernière par des mesures de résistance du caillot sanguin.

Différentes versions de cette méthode ciblent plus précisément le rôle des plaquettes dans l'agrégation plaquettaire. Une résistance abaissée du clou plaquettaire correspondra à une diminution du nombre ou des fonctions plaquettaires [52].

Les méthodes de cytométrie en flux utilisent la capacité spécifique d'anticorps à se fixer à des protéines présentes sur la membrane cellulaire ou à l'intérieur des plaquettes. La quantité de plaquette est corrélée à la fluorescence détectée, un fluorochrome étant fixé sur les anticorps. Ainsi, plus la quantité de plaquette est importante, plus l'agrégation est forte. La cytométrie en flux est utilisée par exemple

dans l'étude de la phosphorylation de *vasodilator-stimulated phosphoprotein* (VASP), protéine intra-plaquettaire, qui permet un monitoring spécifique de l'activité plaquettaire et donc de l'efficacité ou inefficacité du clopidogrel [52].

La méthode *VerifyNow* mesure la capacité des plaquettes à se lier au fibrinogène après induction d'ADP. Plus l'agrégation plaquettaire est réduite plus la liaison avec le fibrinogène est faible. Cela est mesuré, de façon proportionnelle, grâce à une méthode de transmission lumineuse [52].

L'étude des fonctions plaquettaires par méthode d'agrégation bénéficie d'une prise en charge financière dans les cas de syndrome hémorragique dont l'étiologie supposée est plaquettaire ou dans les cas de thrombopénie induite par l'héparine de type II [53].

3. Causes de résistance au clopidogrel

a. Polymorphisme génétique

Plusieurs études ont montré une association entre un polymorphisme génétique des récepteurs P2Y12 et la résistance au clopidogrel. Réalisées chez des sujets sains afin d'éviter tout biais lié à la prise de traitement ou à l'existence de maladies cardiovasculaires, elles ont montré que les sujets homozygotes mutés pour l'haplotype H 2 du gène de P2Y12 présentaient une absence de réponse au clopidogrel [54] [55]. On estime que ce variant homozygote H2H2 du gène de P2Y12 est présent chez environ 3% de la population générale [56].

Par ailleurs, la responsabilité des polymorphismes génétiques a également été observée au niveau des CYP450, qui permettent la production du métabolite actif du clopidogrel. L'expression et l'activité de ces CYP450 sont très variables selon les individus et cette variation est principalement d'origine génétique.

Plusieurs des variants génétiques identifiés dans le gène CYP2C19 entraînent une perte de fonction de la protéine. Le variant génétique CYP2C19*2, qui code une enzyme CYP2C19 instable, est ainsi responsable d'une perte de fonction intermédiaire chez les hétérozygotes mutés et totale chez les homozygotes mutés.

Vingt-cinq à trente pourcents de la population caucasienne est porteuse d'au moins une copie de cet allèle dans son génome, cette fréquence étant encore plus élevée dans la population asiatique. D'autres variants génétiques sont associés à une perte de fonction du CYP2C19 mais sont beaucoup plus rares [57].

Il a été montré que l'allèle CYP2C19*2 est significativement associé à une diminution de la sensibilité au clopidogrel chez le sujet ayant un allèle muté [58]. Plusieurs travaux sur différentes cohortes l'ont confirmé [59] [60].

Enfin, plusieurs travaux ont mis en évidence l'association des allèles TT et CT du gène *ATP-binding cassette sub-family B member 1* et une augmentation du risque de résistance au clopidogrel, comparé à l'allèle CC, responsable d'une moindre absorption du clopidogrel au niveau de la barrière intestinale [61].

Plusieurs études ont été réalisées afin d'estimer l'intérêt d'un génotypage pré-thérapeutique des patients afin d'identifier les potentiels mutés et résistants. Elles ne recommandent pas le génotypage pré-thérapeutique en routine. En effet, la connaissance actuelle des variants mutés, leur importance dans le mécanisme de résistance au clopidogrel, les autres mécanismes suspectés, ne permettent pas d'établir un protocole clair de dépistage et de prise en charge [62] [63].

b. Facteurs cliniques

Un grand nombre d'études ont montré l'implication de plusieurs facteurs cliniques associés à la résistance au clopidogrel.

Le sexe féminin, l'intolérance au glucose, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, un surpoids ou une obésité et un taux de plaquettes élevé ont été décrits

comme des facteurs associés à la résistance au clopidogrel [64] [65].

On peut également citer comme facteur clinique impliqué dans cette résistance, la présence d'une inflammation systémique et d'une insuffisance cardiaque aiguë ou chronique symptomatique [66] [67].

Il a été aussi montré dans deux études l'existence d'un paradoxe du fumeur, la prévalence de la résistance au clopidogrel est moins importante chez les patients fumeurs que chez les non fumeurs [68] [69].

Toutefois, une méta-analyse, des variables impliquées dans la résistance au clopidogrel, incluant 233 285 patients, publiée en 2015, vient contredire certains de ces résultats. En effet, cette étude ne retrouve pas d'association entre le diabète, le sexe, le poids ou indice de masse corporelle, et un risque de résistance au clopidogrel majoré [70].

c. Facteurs médicamenteux

Les cytochromes hépatiques jouent un rôle majeur dans le métabolisme de nombreux médicaments. Il paraît donc logique qu'il puisse exister une interaction entre le clopidogrel et d'autres médicaments métabolisés par les mêmes cytochromes. Les deux les plus étudiés étant le cytochrome 3A4 (CYP3A4) et le CYP2C19.

Le CYP3A4 joue un rôle dans la bio-activation du clopidogrel. C'est aussi le cas pour les inhibiteurs calciques. Une méta-analyse publiée en 2014 incluant 22 études, dont les critères de jugement principaux étaient la mesure de la résistance au clopidogrel ou la survenue d'évènements secondaires, a montré une variabilité importante des résultats, ne pouvant aboutir à des recommandations et préconisait la réalisation d'études prospectives randomisées [29].

Le CYP3A4 intervient également dans le métabolisme des statines. Aucune étude n'a montré d'associations entre la survenue d'évènements cardiovasculaires et la prise concomitante de statines et clopidogrel [71].

Les interactions médicamenteuses concernant le CYP2C19 concerne les IPP. Il s'agit de l'interaction la plus étudiée. Néanmoins, les résultats sont variables et il n'existe pas à ce jour de contre indication à l'association entre le clopidogrel et un IPP. [Voir supra].

Enfin, certaines publications ont retrouvé une association entre la résistance au clopidogrel et la prise de beta bloquants ou d'inhibiteur des récepteurs à l'angiotensine mais sans que cela ne soit vérifié de façon systématique dans les études ultérieures [72] [73].

4. Événements cardio-vasculaires secondaires à la résistance

Comme nous l'avons vu précédemment, le clopidogrel est utilisé principalement en prévention secondaire d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. Son utilisation ayant pour objectif de diminuer le risque de récurrence, la résistance au clopidogrel devrait se manifester cliniquement par un risque de récurrence accru.

De nombreux travaux réalisés tendent à confirmer cette hypothèse. Déjà en 2004, une étude prospective, incluant 60 patients présentant un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST traité par angioplastie, montrait que l'incidence d'un nouvel événement cardiovasculaire était de 40% chez les patients résistants au clopidogrel et seulement de 6,7% chez les patients non résistants [74].

Récemment, une méta-analyse de 52 études incluant 8364 patients avec AVC ou AIT montrait que la résistance aux antiagrégants plaquettaires était associée à une augmentation significative du risque de récurrence d'AVC ischémique ou d'AIT (RR 1.81 95%CI: 1.30-2.52; $p < 0.001$) [75].

Concernant l'influence des polymorphismes génétiques dans la récurrence

d'événements cardio-vasculaires, une publication incluant 408 patients avec maladie coronaire stable (un mois après angioplastie coronaire percutanée), montrait une augmentation du risque d'événement secondaire cardio-vasculaire, chez des patients ayant au moins une perte de fonction d'un allèle du gène CYP2C19 [76].

Une autre étude récente a montré l'augmentation du risque de récurrence d'événements cardio-vasculaires chez des patients aux antécédents d'AVC ischémique corrélé à des sites de méthylation épigénétiques plus courts sur le promoteur du gène du récepteur P2Y12 [77].

Cependant, les données de l'étude ADRIE (*Antiplatelet Drug Resistances and Ischemic Events*), portant sur 771 patients suivis sur 3 ans, stables sur le plan cardio-vasculaires mais ayant un antécédent ischémique montraient qu'une diminution de la réponse aux anti-agrégants plaquettaires ne permettait pas de prédire un risque plus important d'événement cardio-vasculaire secondaire majeur [78].

De même, une publication incluant 99 patients ayant bénéficié de la pose d'un stent pour anévrisme intracrânien non rompu, n'a pas montré d'augmentation significative d'événement thrombo-embolique secondaire chez les patients ayant une résistance aux anti-agrégants plaquettaires [79]

5. Un outil d'aide à la prédiction de la résistance : le STIB score

L'étude STIB (*Stent Thrombosis in Belgium*), réalisée en 2015, retrouvait une résistance au clopidogrel chez 424 des 844 patients inclus [80][81].

A partir de l'analyse multivariée des facteurs associés à la résistance au clopidogrel, les auteurs ont établis un « *STIB score* » prenant en compte un taux d'hémoglobine inférieure à 13.9 g/dl, un indice de masse corporelle supérieur à 28 kg/m² et la présence d'un diabète. La présence de deux facteurs de risque au moins est retrouvée chez les deux tiers des patients résistants de l'étude.

III. Sujet âgé et médication

1. Particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du sujet âgé

a. Modifications pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'un médicament est définie comme l'étude de son devenir dans l'organisme, schématiquement divisée en quatre phases : **absorption, diffusion, métabolisation et élimination.**

Le vieillissement est associé à des modifications de toutes ces phases, principalement par une perte de fonction progressive des organes [82].

L'absorption est légèrement diminuée par plusieurs facteurs : augmentation du pH gastrique, retard de vidange gastrique, diminution du volume circulatoire splanchnique, diminution de la surface gastrique d'absorption [82].

Concernant la **distribution**, l'augmentation de la masse grasseuse et la réduction de la masse maigre entraînent une augmentation du volume de distribution et de la demi-vie des molécules pharmaceutiques lipophiles.

La réduction du volume hydrique est responsable d'une augmentation de la concentration plasmatique des molécules hydro-solubles, alors que la réduction de l'albumine sérique majore la fraction libre plasmatique des médicaments [82].

La **métabolisation** est modifiée par une réduction du flux sanguin hépatique et par l'augmentation de la masse hépatique. Cela diminue l'efficacité de la métabolisation hépatique des médicaments, notamment la phase I comprenant entre autre une oxydation par le cytochrome P450 [82].

Enfin, **l'élimination**, est diminuée par la réduction du flux sanguin rénal et par la réduction du débit de filtration glomérulaire [82].

b. Modifications pharmacodynamiques

La pharmacodynamie est définie comme les effets biochimiques et physiologiques du médicament sur le site d'action. Elle dépend de plusieurs paramètres comme, par exemple, la concentration du médicament au niveau des récepteurs ou les interactions d'autres médicaments avec les récepteurs.

Les modifications liées à l'âge sont difficiles à identifier, elles dépendent aussi de la pharmacocinétique et les études faisant référence à ce sujet sont marquées par des biais importants et concernent surtout des molécules agissant sur le système nerveux central et sur le système cardio-vasculaire [83].

Par exemple, concernant les molécules du système cardio-vasculaire, on observe une majoration des effets anti-hypertenseurs des inhibiteurs calciques par altération de l'affinité au récepteur et diminution de la réponse des barorécepteurs, ou encore une réduction de l'effet des diurétiques par altération de la sécrétion tubulaire du médicament [82].

2. Interactions médicamenteuses et polymédication du sujet âgé

Les interactions médicamenteuses sont définies par les effets d'un médicament, de l'alcool, ou de la nourriture sur un autre médicament, pouvant entraîner des modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques [84].

Elles représentent chez le sujet âgé un important problème de santé publique.

Leur incidence et prévalence sont difficiles à déterminer.

Les interactions médicamenteuses déconseillées ou contre-indiquées représentent 13% des erreurs de prescription ambulatoires chez la personne âgée et

46 % chez le sujet hospitalisé [84] [85].

Juarez-Cedillo *et al.* ont mené une étude portant sur 100 patients hospitalisés, à propos de l'importance clinique des interactions médicamenteuses. Soixante-neuf présentaient au moins une interaction médicamenteuse sur une ordonnance moyenne de 6 traitements (+/- 2,7). Cinq interactions étaient contre-indiquées, 31 potentiellement sévères et 178 nécessitaient un avertissement au prescripteur [86].

Enfin, une autre publication portant sur 2712 patients de plus de 65 ans hospitalisés dans 70 services de médecine interne italiens, a montré une augmentation significative de la mortalité à 3 mois chez les patients exposés à au moins deux interactions médicamenteuses sévères [87].

Les conséquences de ces interactions médicamenteuses sont plus importantes chez les sujets âgés, notamment à cause des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge, ou encore à la polymédication qui augmente le risque d'interactions [88].

La polymédication est définie par la plupart des auteurs par la prise d'au moins cinq médicaments différents [89]. Elle est particulièrement répandue en gériatrie et en augmentation lors de la dernière décennie [90].

Elle est essentiellement causée par l'augmentation du nombre de pathologies chroniques avec l'âge [91].

Une méta-analyse de 44 publications a montrée que les facteurs associés à la polymédication étaient une sortie récente d'hospitalisation, des prescripteurs différents et la présence de maladies chroniques chez le patient [92].

Lutter contre la polymédication, remettre en cause la prescription initiale si des bénéfices ne sont plus attendus sont devenus la règle depuis le développement de la médecine gériatrique. Il est également important de raisonner et prioriser les prescriptions : une étude concernant les habitudes de prescriptions, incluant des patients ayant un syndrome démentiel sévère, en établissement pour personnes âgées dépendantes, a montré que l'utilisation de médicaments hypo-lipémifiants et des

inhibiteurs de pompe à proton était sensiblement la même un an avant la mort du patient, qu'une semaine avant (20,9% / 18,3% et 9% / 7,9% respectivement) alors que la prescription d'opioïdes à but antalgique restait particulièrement basse toute la dernière semaine de vie. Cette étude relève la difficulté d'adapter la prescription des traitements en fonction de leur pertinence au cours du temps [93].

Il est également important de signaler l'existence d'une sous prescription problématique en gériatrie, notamment liée à une peur des effets secondaires ou à l'absence de preuves scientifiques dans cette population spécifique, qui peut parfois avoir des conséquences plus néfastes que la « sur-prescription » [94].

3. Conséquences

La population gériatrique est particulièrement exposée et vulnérable aux multiples risques liés à la prise de médicaments.

Les personnes âgées sont ainsi plus à même de développer des effets secondaires ou encore d'être plus ou moins sensibles à l'effet thérapeutique du médicament. Cela est la conséquence, comme cité plus haut, des modifications pharmacodynamiques, pharmacocinétiques, du risque majoré d'interactions médicamenteuses (« **misuse** ») et de l'existence fréquente d'une polymédication (« **overuse** ») ou d'une sous médication (« **underuse** »).

Une étude réalisée en 2009 prenant en compte 506 patients de 65 ans et plus hospitalisés dans 11 services de médecine a observé l'évolution de la dépendance par mesure des activités de la vie quotidienne en fonction de l'existence de prescriptions inappropriées (interactions médicamenteuses, erreur de dosage,...). A l'admission 104 patients avaient dans leur ordonnance une prescription inappropriée et 49 se sont vus attribuer une prescription erronée durant l'hospitalisation. La perte d'au moins un point d'activité de la vie quotidienne a été observée chez 9,6% des patients ayant une ordonnance avec prescription inappropriée à l'entrée, 16,3% chez ceux ayant eu ce problème de prescription durant l'hospitalisation et enfin, 8,5% chez ceux ayant une

ordonnance sans anomalie de prescription. Il existe une association significative entre l'existence de prescription inappropriée sur une ordonnance d'une personne âgée hospitalisée et une majoration de dépendance dans les limites d'une puissance faible de cette étude [95].

Une autre publication plus récente a analysé les consultations pour iatrogénie dans 58 services d'urgences des États-Unis en 2013 et 2014. Il a été estimé que la iatrogénie concernait 4 consultations pour 1000 individus et que 27,3% de ces consultations nécessitaient une hospitalisation.

Trente quatre pourcents des consultations pour iatrogénie surviennent chez des patients âgés de plus de 65 ans, chez qui le taux d'hospitalisation est plus élevé : 43,6%.

Dans cette population gériatrique 59,9% de la iatrogénie concernait 3 classes thérapeutiques : les anticoagulants, les anti diabétiques et les opioïdes analgésiques.

Plus spécifiquement en ce qui concerne les antagonistes des récepteurs P2Y12, ceux ci étaient responsables de 4,6% des consultations d'urgence iatrogénique dans la population générale et nécessitaient 47,8% d'hospitalisation. Dans la population gériatrique le clopidogrel est responsable de 9,9% de consultations d'urgence liées à la iatrogénie [96].

En France, la iatrogénie concernerait 10% des hospitalisations de la personne âgée et même 20% chez les plus de 80 ans.

La consommation journalière moyenne des personnes de plus de 65 ans est de 3,6 médicaments. 4,6 médicaments pour les plus de 85 ans.

Quatre vingt cinq pourcents des plus de 65 ans consomment au moins un médicament par mois [97].

Les patients en institution consomment plus de médicaments, 5,2 en moyenne par jour selon l'enquête PAQUID [98].

Une étude française prospective sur 2815 patients âgés de 70 ans et plus hospitalisés retrouve plus de 500 effets indésirables liés aux médicaments présents à

l'admission [99].

Au domicile l'incidence des accidents iatrogéniques a été évaluée à 50 pour 1000 personnes années, dont 27,6% seraient évitables [100].

4. Optimisation thérapeutique

Il s'agit d'abord d'identifier les anomalies de prescriptions afin d'aboutir à la prescription optimale. L'optimisation thérapeutique comprend, entre autre, l'identification, dans l'ordonnance d'un patient, de médicaments inappropriés (*misuse* et *overuse*) et de médicaments indiqués et pourtant absents (*underuse*).

« *Underuse* » : correspond à l'absence d'instauration d'un traitement efficace, chez les sujets ayant une pathologie, pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité.

Il existe chez la personne âgée une réelle sous prescription, l'étude de Wright *et al.* réalisée en 2009 sur des patients de plus de 65 ans montrent que 64% des patients sont sous traités [104].

Une étude canadienne a observé les conséquences d'une politique de diminution de la polymédication chez le sujet âgé, *via* une participation financière accrue des malades. Elle a porté sur 93 950 patients âgés. Il a été observé une diminution d'utilisation de 9% de médicaments dits essentiels et une diminution de 15% de médicaments dits moins essentiels. Dans le même temps, il a été observé une augmentation 14,2 pour 10 000 personnes-mois d'admissions dans les services d'urgence, dans la population de personne âgée ayant eu une réduction des thérapeutiques essentielles [105].

On peut citer comme exemple, les beta bloquants et l'aspirine dans les cardiopathies ischémiques ou bien les bisphosphonates dans l'ostéoporose fracturaire.

Afin de palier à cette problématique, nous pouvons utiliser les critères START.

« *Overuse* » : correspond à l'utilisation de médicaments ayant un service

médical rendu (SMR) insuffisant ou faible (SMR III, IV et V) ou à l'utilisation de médicaments dont l'indication n'est pas adaptée au patient. Les inhibiteurs de la pompe à protons sont souvent prescrits sans indication, par exemple.

L'utilisation de médicaments inutiles entraîne polymédication, risque d'effet secondaire et risque d'hospitalisation.

« *Misuse* » est l'utilisation de molécules dont les risques sont supérieurs aux bénéfices.

Les anti-histaminiques sont anticholinergiques et leur introduction peut facilement induire une confusion. Ils sont souvent utilisés comme inducteur du sommeil, d'autres classes thérapeutiques sont plus adaptées.

La conciliation médicamenteuse a pour objectif de prendre en compte tous ces éléments en vue d'une optimisation thérapeutique [106].

Plusieurs outils ont été développés afin d'identifier ces erreurs :

- La liste de médicaments potentiellement inappropriés de Laroche: comprend 34 classes de médicaments ou d'association de médicaments inappropriés à la pratique médicale française, tout particulièrement chez les patients de plus de 75 ans [101].

- Les critères START (*Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) qui sont un outil listant des actions à débiter en fonction de situations cliniques. Il référence donc des prescriptions appropriées [102].

- Les critères STOPP (*Screening Tool of Older Persons" potentially inappropriate Prescription*) qui suggèrent l'arrêt de certains médicaments inappropriés chez les personnes de plus de 65 ans en considérant également les interactions médicamenteuses et les comorbidités [103].

Cette introduction a permis de mettre en lumière que le clopidogrel est un médicament important dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires et le phénomène de résistance peut induire un risque de récurrence d'accident cardiovasculaire et la prise d'un médicament de fait inefficace mais pourvoyeur d'interaction

médicamenteuse..

La population âgée est particulièrement exposée aux pathologies cardiovasculaires mais aussi au risque d'interaction médicamenteuse.

Nous avons donc émis l'hypothèse que la résistance au clopidogrel pouvait être plus élevée dans cette classe d'âge car elle présente plusieurs facteurs de risques décrits dans la littérature. Nous avons ainsi réalisé une étude afin de répondre : « quelle est la prévalence de la résistance au clopidogrel dans une population de patients âgés de 75 ans et plus, hospitalisés en médecine gériatrique. »

ÉTUDE

IV. Prévalence de la résistance au clopidogrel dans une population de patients âgés de 75 ans et plus, hospitalisés en médecine gériatrique

Auteurs : Pédemanaud-Lafon Lilian, Ryman Anne, Duc Sophie, Pinganaud Geneviève, Fossaert Romain, Cressot Véronique, Foucaud Carine, Budnikova Yana, Riboux Sophie-Charlotte, Salles Nathalie, Roubaud-Baudron Claire.

1. Introduction

Les interactions médicamenteuses et la polymédication sont fréquentes dans la population âgée et responsables de nombreuses conséquences individuelles, par la morbidité et mortalité qu'elles entraînent, mais aussi collectives par le coût qu'elles représentent. Une attention particulière doit donc être portée par les prescripteurs hospitaliers ou de ville sur l'ordonnance des sujets âgés. En particulier, les médicaments sans bénéfice attendu doivent être arrêtés [101] [103].

Depuis quelques années, la résistance au clopidogrel a été décrite. Elle est estimée, dans la population générale, entre 16% et 50%, variant selon les études et méthodes de détection [2]. Elle induit d'une part, un risque de récurrence d'événement cardiovasculaire par son inefficacité et, d'autre part, un risque d'interactions médicamenteuses. Plusieurs facteurs de risque de résistance ont été décrits et sont particulièrement présents dans la population âgée (diabète, polymédication...) [3] [4] [5].

Il n'existe que peu de données sur la prévalence de la résistance au clopidogrel chez les patients âgés [116]. Ce travail avait pour objectif de déterminer ce taux au travers d'une étude prospective menée dans la population âgée hospitalisée dans le

pôle de gériatrie clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux.

Notre hypothèse était que cette prévalence était plus élevée que dans la population générale (en se basant sur les données disponibles de la littérature) du fait de la présence de multiples facteurs de risque de résistance liés à l'âge. Nous avons également recherché les facteurs cliniques, biologiques ou médicamenteux associés à la résistance au clopidogrel. Enfin nous avons étudié des prescriptions de clopidogrel en comparaison des recommandations de la Haute Autorité de Santé.

2. Méthodologie

Objectifs, critères de jugement

L'objectif principal de cette étude était de déterminer la prévalence de la résistance au clopidogrel dans la population âgée. Le critère de jugement principal était la mesure de la résistance ou sensibilité au clopidogrel par test de mesure de l'activité plaquettaire.

Les objectifs secondaires étaient d'établir des facteurs cliniques, biologiques ou médicamenteux associés à la résistance au clopidogrel et de déterminer la pertinence des prescriptions de clopidogrel. Les critères de jugement secondaires étaient, parmi les patients résistants, la présence de diabète, hypertension artérielle, insuffisance rénale, fibrillation auriculaire, sexe féminin, antécédent d'AVC, démence documentée, prise d'anticoagulant préventif ou curatif, inhibiteur calcique, antagoniste de récepteurs à l'angiotensine II, IPP, aspirine, mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), créatinine, plaquettes, volume plaquettaire, hémoglobine, hémocrite, protéine C réactive (CRP), albumine et recueil des motifs de prescription.

Population étudiée

L'étude s'est déroulée entre octobre 2015 et décembre 2019 dans différents

services du CHU de Bordeaux : Médecine gériatrique (60 lits), Soins de Suite et de Réadaptation (80 lits), Unité de soins longue durée - Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (240 lits) sur le site de Xavier Arnozan et Lormont et les unités de Post Urgences Gériatriques des sites de Saint André et Pellegrin (23 lits).

Critères d'inclusion, critères d'exclusion, recueil de données

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patient âgés de 75 ans ou plus
- Hospitalisés dans un service ciblé depuis au moins 5 jours
- Prise de clopidogrel depuis au moins 5 jours

Les critères d'exclusions étaient en miroir.

Le recueil de données a été réalisé à partir du dossier médical du patient, renseigné par le médecin responsable du service d'hospitalisation. Il comprenait des données démographiques (âge, sexe, lieu de vie), cliniques (antécédents médicaux et chirurgicaux, comorbidités, prescriptions médicamenteuses à l'entrée et pendant l'hospitalisation, autonomie habituelle et en cours d'hospitalisation, état cognitif, taille, poids) et biologiques (test de mesure de l'activité plaquettaire, numération formule sanguine, taux et volume plaquettaire, créatinine avec mesure de la clairance calculée par la formule de Cockcroft et Gault, protéine C réactive, hémoglobine glyquée, albumine).

Un screening était réalisé une fois par semaine. Quand un patient répondait aux critères d'inclusion, il était testé et on réalisait le recueil de données.

Nombre de sujets nécessaires

Il s'agissait d'une étude descriptive, observationnelle, prospective et monocentrique. Le nombre de sujets nécessaires a été calculé en fonction de notre

hypothèse de départ qui était une prévalence de la résistance au clopidogrel à 50 % dans la population âgée, contre environ 30 % dans la population générale, selon la littérature. Nous avons choisi un risque alpha à 0,05 et une puissance à 95 %. Le nombre de sujets nécessaires était de 59 patients.

Cadre réglementaire et éthique

Le projet de recherche a été examiné le 30 septembre 2015 par le Comité de Protection des Personnes Sud Ouest et Outre-Mer III. La conclusion rendue est que le projet est hors du champ des dispositions du code de la santé publique régissant la recherche biomédicale et du soin courant.

Une déclaration au Comité National Informatiques et Libertés a été réalisée le 5 Novembre 2015 sous le numéro suivant : 1900499 v 0. Cela concerne le recueil de données anonymisé informatisé à partir du logiciel médical du CHU de Bordeaux.

Une note informative était remise au patient.

Méthode d'analyse des tests de mesure de l'activité plaquettaire

Dans le cadre du soin courant, une recherche de résistance au clopidogrel a été prescrite par le médecin prenant en charge le patient. Ce test de mesure de l'activité plaquettaire était réalisé sur deux laboratoires d'hématologie et hémostase du CHU de Bordeaux, utilisant chacun une méthode de mesure de l'activité plaquettaire différente :

- Les patients hospitalisés sur les sites de Lormont, Saint André et Pellegrin, dépendaient du laboratoire d'hématologie de Pellegrin et ont bénéficié de la méthode *Multiplate® ADP test*.
- Les patients hospitalisés sur le site de Xavier Arnoz dépendaient du laboratoire d'hématologie du Haut Lévêque et ont bénéficié de la méthode *VerifyNow®*

Le fonctionnement du test *Multiplate®* est le suivant: un réactif contenant de

l'ADP induit une activation de l'adhésion plaquettaire dans le tube prélevé. Les plaquettes actives adhèrent aux capteurs du Multiplate et y forment un agrégat, augmentant la résistance entre les câbles capteurs. Cette augmentation est mesurée en unités sélectionnables Au*min : plus la résistance augmente, plus les agrégats sont importants et donc moins le patient est répondeur au traitement. Le test nécessite le prélèvement de trois tubes plasmatiques [107].

De son côté le test *VerifyNow*® permet de mesurer l'activité plaquettaire de la façon suivante : chaque test repose sur la capacité des récepteurs GP IIb/IIIa sur les plaquettes activées à lier les billes recouvertes de fibrinogène. Lorsque les plaquettes activées par un réactif ADP sont exposées aux billes recouvertes de fibrinogène, l'agrégation se produit en proportion au nombre de récepteurs de plaquettes disponibles. L'appareil est conçu pour mesurer cette agrégation comme une augmentation de la transmission lumineuse. Le test nécessite le prélèvement d'un tube plasmatique [108].

Méthode statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec l'aide du logiciel IBM SPSS statistics version 14 (IBM SPSS Inc., Chicago, USA).

Les moyennes de données quantitatives (+/- erreur standard) ont été comparées par un test t de Student en fonction du statut de résistance au clopidogrel. Les données qualitatives, exprimées en nombre et pourcentage, ont été comparées en utilisant les tests du Chi 2 ou de Fisher. Pour toutes les analyses, une différence était considérée comme significative pour une valeur de $p < 0,05$.

3. Résultats

Caractéristiques de la population

Au total, 59 patients ont été inclus dans l'étude : un peu moins de la moitié était des femmes. L'âge moyen était de $84,1 \pm 4,8$ ans. Les patients présentaient un indice de masse corporelle (IMC) moyen à $25,8 \pm 5$ kg/m² avec une autonomie altérée (*Activities of daily living* (ADL) avant hospitalisations $3,8 \pm 3,6$).

Ils présentaient de nombreuses comorbidités (score de Charlson moyen $6,8 \pm 2,1$), principalement du diabète (n=24, 40,7%), de l'hypertension artérielle (n=47, 79,7%) et une insuffisance rénale chronique (n=18, 30,5 %) définie par un débit de filtration glomérulaire (*Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)) < 60 ml/min au moment du dosage. Enfin, 10,2% des patients avaient une fibrillation auriculaire.

Sur le plan thérapeutique, 55,9% des patients étaient sous acide acétylsalicylique, 37,3% sous inhibiteur de pompe à protons (IPP), 33,9% sous inhibiteur calcique, 15,3% sous antagoniste de récepteur à l'angiotensine, 27,1% sous anti-coagulation préventive et 1,7% sous anti-coagulation curative. Les données sont détaillées dans le **Tableau A**.

Tableau A: Description de la population

	N	n	%	Écart type
Sexe féminin n%	59	28	47,5	
Age - années	59	84,1		4,8
Score de Charlson	59	6,8		2,1
Respect de l'indication n	59	48	81,4	
%				
Résistance n%	59	24	40,7	
Prise d'aspirine n%	59	33	55,9	
Prise d'IPP n%	59	22	37,3	
Prise d'inhibiteur calcique n%	59	20	33,9	
Prise d'antagoniste de récepteur à l'angiotensine n%	59	9	15,3	

Prise d'anti-coagulation préventive n%	59	16	27,1
Prise d'anti-coagulation curative n%	59	1	1,7
Diabète n%	59	24	40,7
Hypertension artérielle n %	59	47	79,7
Insuffisance rénale (MDRD<60) n%	59	18	30,5
Démence documentée n%	59	8	13,6
Antécédent d'AVC avant hospitalisation n%	59	19	32,2
Fibrillation auriculaire n %	59	6	10,2
IMC - kg/m ²	59	25,8	5
Hémoglobine glyquée - %	49	6,3	0,9
MMS	50	20,5	8,3
ADL avant hospitalisation	59	3,8	3,6
ADL après hospitalisation	59	4,6	3,9
Créatinine - µmol/L	58	82,2	45,3
Clairance selon Cockroft – ml/min	58	60,5	21,9
Clairance selon MDRD – ml/min	58	73,2	20
Taux de plaquettes - /mm ³	59	265661	96959
Volume plaquettaire – fl	59	8,8	1
CRP – mg/L	59	33,3	51,9
Hémoglobine – g/dl	59	36,1	5,1
Albumine – g/L	57	33,9	4,2

IPP : Inhibiteur de Pompe à Protons, MDRD : Modification of Diet in Renal Disease, AVC : Accident

Vasculaire Cérébral, IMC : Indice de Masse Corporelle, MMS : Mini Mental State, ADL : Activities of Daily Living, CRP : Protéine C Réactive.

Prévalence de la résistance au clopidogrel et facteurs de résistance

Dans notre étude, 24 des 59 patients présentaient un test de mesure de l'activité plaquettaire concluant à une inefficacité du traitement antiagrégant, soit une prévalence estimée à 40,7%.

Sur les 59 tests de mesure d'activité plaquettaire, 42 ont été réalisés avec le test *Multiplate*® soit 71,2 % et 17 ont été réalisés avec le test *VerifyNow*® soit 28,8 %. Concernant le test *Multiplate*®, le taux de résistance était de 38,1 %, et il était de 47,1 % dans le test *VerifyNow*®.

Cinq patients ont eu 2 tests de mesure d'activité plaquettaire lors de la même hospitalisation ou lors d'une hospitalisation ultérieure proche et avec un respect des critères d'inclusion de notre étude. Deux patients, ont eu un test sensible devenu résistant, deux patients ont eu un test résistant devenu sensible et un patient a eu un test résistant resté résistant. Tous ces tests concernaient la méthode *Multiplate*®.

Nous n'avons pas retrouvé de facteur associé à cette résistance que ce soit cliniques (Sexe, diabète, hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique, fibrillation auriculaire, indice de masse corporelle), pharmaceutiques (prise d'aspirine, inhibiteurs de pompe à protons, antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, anti-coagulation préventive, anti-coagulation curative) ou biologiques (Hémoglobine glyquée, créatinine, plaquettes, volume plaquettaire, hémoglobine, hématocrite, protéine C réactive, albumine) (**Tableau B**) (**Tableau C**).

Tableau B: Comparaison de variables qualitatives entre les groupes résistants et non-résistants

	Résistants		Non Résistants		Chi-Square	Pearson's
	N	%	N	%		
Sexe Féminin - n %	10	35,7	18	64,3	0,76	
Prise d'aspirine – n %	15	45,5	18	54,5		0,44
Prise d'IPP – n %	11	50	11	50		0,29
Prise d'antagoniste des récepteurs à l'angiotensine – n %	3	33,3	6	66,7		0,73
Prise d'inhibiteur calcique – n %	10	50	10	50		0,4
Prise d'anti-coagulation préventive – n %	7	43,8	9	56,3		0,78
Prise d'anti-coagulation curative – n %	1	100	0	0		0,41
Diabète – n %	14	58,3	10	41,7		0,32
Hypertension artérielle – n %	22	46,8	25	53,2		0,98
Insuffisance rénale chronique – n %	10	55,6	8	44,4		0,16
Fibrillation auriculaire – n %	1	16,7	5	83,3		0,39
Démence documentée – n %	1	12,5	7	87,5		0,13
Antécédent d'AVC	10	52,6	9	47,4		0,26

avant hospit – n %

IPP : Inhibiteur de Pompe à Proton, AVC : Accident Vasculaire Cérébral.

Tableau C: Comparaison de variables quantitatives entre les groupes résistants et non-résistants

	Résistants	St derivation	Non résistants	St derivation	Sig 2 (tailed)
	moyenne		moyenne		
IMC - kg/m²	25,2	4,2	26,1	5,6	0,56
Hémoglobine glyquée - %	6,3	0,7	6,3	1,1	0,92
Créatinine - μmol/L	92,6	62,9	75,3	27,7	0,16
Plaquettes - /mm³	269042	81617	263343	107810	0,83
Volume plaquettaire - fl	9	1	8,7	0,9	0,19
Hémoglobine - g/dl	11,8	1,78	12,2	1,78	0,39
Hématocrite - %	35,4	5	36,6	5,2	0,38
Protéine C réactive - mg/L	34,5	58,8	32,5	51,9	0,89
Albumine - g/L	34,1	3,7	33,8	4,6	0,81

IMC : Indice de Masse Corporelle

Adéquation entre les prescriptions et les recommandations des autorités de santé

D'après les recommandations pour la prescription du clopidogrel par la Haute Autorité de Santé et le dictionnaire VIDAL® pour la prescription médicamenteuse, 48 des patients de l'étude avaient une prescription en adéquation avec ces recommandations, soit 81 % [13] [41].

Parmi les prescriptions injustifiées, on retrouvait : cardiomyopathie stentée

depuis plus d'un an, angor d'effort, AOMI non stentée, sténose carotidienne non opérée, infarctus du myocarde datant de plus de une année.

Parmi les prescriptions justifiées, 11 patients, soit 23 %, avaient des indications multiples. Les indications les plus fréquentes étaient l'AVC (n=38), la pose d'un stent coronarien < 1an ou réalisation d'un pontage coronarien < 1 an (n=10) et enfin un infarctus du myocarde < 1 an (n=5) (**Tableau D**).

Tableau D: Adéquation des prescriptions vis à vis des recommandations et détail des indications

	N	%
Prescription conforme aux recommandations dont :	48	81
Indications multiples	11	23
Infarctus du myocarde	5	10
Stent ou pontage coronarien	10	21
AVC	38	79
AOMI	3	6
Angioplastie de la carotide	3	6
Endoprothèse vasculaire hors contexte d'athérome	2	4
Contre indication à l'aspirine	3	6
Fermeture de foramen ovale perméable	0	0

AVC : Accident Vasculaire Cérébral, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Attitude des prescripteurs devant une résistance biologique au clopidogrel dans le cadre de l'étude

Notre étude n'étant pas interventionnelle, elle n'influençait pas la conduite à tenir en fonction du résultat du test de mesure d'activité plaquettaire. Il était suggéré au prescripteur de demander l'avis d'un cardiologue ou neurologue en fonction de la

pathologie du patient.

Concernant l'attitude des prescripteurs devant un test de mesure d'activité plaquettaire résistant, la majorité (15 soit 62,5%) a maintenu la prescription de clopidogrel à la même dose. Dans 1 cas, il a été maintenu une dose dans un contexte de prescription qui n'était pas justifiée par les recommandations.

Huit, soit 33,3 %, ont arrêté le clopidogrel devant une résistance, dont 4 l'ont remplacé par de l'aspirine (dont 1 car le prescripteur s'est rendu compte de l'absence d'indication du clopidogrel chez son patient, après le test), 2 par du ticagrelor, 1 par une anti-coagulation orale et 1 n'a pas été remplacé par un médicament antiagrégant ou anticoagulant (**Tableau E**).

Enfin, un patient a bénéficié d'un doublement de la dose de clopidogrel sans que nous ayons observé de test de mesure d'activité plaquettaire de contrôle par la suite.

Tableau E: Suivi des prescriptions devant une résistance biologique au clopidogrel

24 patients résistants	N	%
Majoration de dose	1	4,2
Maintien du clopidogrel même dose	15	62,5
Arrêt du clopidogrel	8	33,3

4. Discussion

Notre étude avait pour objectif de déterminer la prévalence de la résistance au clopidogrel dans une population âgée de 75 ans et plus. Nos résultats ont montrés une prévalence de 40,7 % dans cette population spécifique.

Il s'agit à notre connaissance d'une des rares études concernant la prévalence dans ce groupe d'âge et dont les indications de prescription du clopidogrel étaient hétérogènes et non ciblées à une pathologie ou intervention thérapeutique.

Les taux de résistances publiés sont très variables. Une étude, publiée en 2012, portant sur 1027 patients dont 148 âgés de plus de 75 ans, retrouvait, dans cette catégorie, une prévalence de la résistance de 38,2 %. Il existe des différences avec

notre étude, concernant le recrutement des patients (centre de cardiologie *vs* services de gériatrie), leurs pathologies (cardiopathies ischémiques principalement *vs* pathologies neurovasculaires principalement) et leurs caractéristiques générales (âge 80,2 ans \pm 4 *vs* 84,1 ans \pm 4,9, sexe féminin 29 % *vs* 48 %, diabète 23 % *vs* 41 %, clairance de créatinine $<$ 60ml/min 76 % *vs* 31 %, prise d'inhibiteur calcique 59 % *vs* 34 %, prise d'IPP 63 % *vs* 37%) [116].

Une méta-analyse publiée en 2012, incluant 171 études et 45 664 patients, retrouvait des valeurs de prévalence entre 15,9 % et 49,5 % dans la population générale. Les auteurs de l'étude attribuaient cette variabilité aux méthodes de détection, aux valeurs seuils de ces méthodes et à des facteurs de variabilité non identifiés [2]. La majorité des études retrouvait une prévalence de la résistance entre 4 % et 30 %.

Notre résultat montre une valeur de prévalence élevée. Dans la population âgée, la rationalisation de nos prescriptions est fondamentale, tant cette classe d'âge est affectée par la polymédication et les effets secondaires des médicaments. Ce résultat montre que près d'une personne âgée sur deux sous clopidogrel, est à risque d'un traitement inefficace et s'expose au risque de récurrence d'une maladie cardiovasculaire ou neurovasculaire.

Les tests de mesure de l'activité plaquettaire ne sont pas réalisés en routine en gériatrie ou en médecine générale.

Cette forte prévalence nous incite à une réflexion sur une pratique plus systématique de cet examen. Cependant, deux questions importantes sont soulevées.

La première concerne la pertinence clinique de ces résultats. En effet les données de la littérature sont contradictoires sur le lien entre le résultat biologique d'une résistance et leur conséquence clinique sur la récurrence d'événements cardiovasculaires. En 2004, une étude prospective, incluant 60 patients ayant subi une angioplastie percutanée, montrait que l'incidence d'un nouvel événement cardiovasculaire était de 40% chez les patients résistants au clopidogrel et seulement de 6,7% chez les patients non résistants [74]. Plus récemment, une méta-analyse de 52 études incluant au total 8364 patients, a montré que les patients non répondeurs aux

anti-agrégants plaquettaires avaient une augmentation significative du risque de récurrence d'AVC ischémique ou d'AIT (RR 1.81 95%CI: 1.30-2.52; $p < 0.001$) [75].

Cependant, les données récupérées de l'étude ADRIE, portant sur 771 patients suivis sur 3 ans, ont retrouvé qu'une diminution de réponse aux anti-agrégants plaquettaires ne permettait pas de prédire un risque plus important d'événement cardio-vasculaire secondaire majeur [78]. De même, une publication incluant 99 patients ayant bénéficié de la pose d'un stent pour anévrisme intracrânien non rompu, n'a pas montré d'augmentation significative d'événement thrombo-embolique secondaire chez les patients ayant une résistance aux anti-agrégants plaquettaires [79].

Le deuxième problème soulevé est la variabilité des résultats chez une même personne testée à deux reprises à quelques semaines d'intervalle. Pour s'affranchir d'un risque d'inobservance, la recherche de résistance était réalisée après cinq jours d'hospitalisation. Dans notre étude, quatre patients ont eu deux tests discordants à quelques semaines d'intervalle.

Notre travail n'a pas permis de définir un profil de patient plus à risque de présenter une résistance au clopidogrel. En effet, nous n'avons pas retrouvé d'association entre la résistance au clopidogrel et des facteurs cliniques, médicamenteux ou biologiques.

Les données de la littérature sont contradictoires sur les facteurs de risque de résistance au clopidogrel. En effet, certaines études retrouvent le sexe féminin, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, un indice de masse corporelle élevé, un taux de plaquette élevé comme facteurs associés à la résistance [64] [65]. Toutefois, une méta-analyse de 2015 incluant 233 285 participants, ne retrouvait pas d'association entre le diabète, le sexe, le poids ou indice de masse corporelle, et un risque de résistance au clopidogrel majoré [70].

De même, concernant les facteurs médicamenteux, de nombreuses publications ont étudié ces interactions, notamment des médicaments interagissant avec le CYP3A4 et CYP2C19. Aucune des études n'a pu démontrer un lien établi entre une résistance au clopidogrel et ces interactions médicamenteuses [23] [71] [72] [73].

Enfin, nous avons montré que 81 % des prescriptions de clopidogrel de l'étude étaient conformes aux recommandations françaises. La part importante d'AVC s'explique par notre recrutement majoritairement réalisé dans un service de soins de suite et réadaptation post-AVC. Les prescriptions non justifiées semblaient facilement repérables en respectant les délais (pose de stent cardiaque datant de plus de un an, infarctus du myocarde datant de plus de un an) par un suivi minutieux régulier mais aussi en étant rigoureux sur les indications (confusion entre angor d'effort et infarctus myocardique ou encore AOMI non compliquée et AOMI stentée,...).

Notre étude n'était pas interventionnelle et une information avait été donnée aux médecins prenant en charge le patient de demander l'avis d'un cardiologue ou neurologue en fonction de la pathologie du patient, en cas de résistance. Dans la majorité des cas (62,5%), nous avons constaté que la prescription n'était pas modifiée. Le recours à un avis spécialisé n'a été réalisé que dans 2 cas sur les 24 patients avec un test de mesure de l'activité plaquettaire en faveur d'une résistance au clopidogrel.

Il n'y a eu qu'un seul cas de majoration de dose de clopidogrel. Dans la littérature, cette dernière option a fait l'objet de plusieurs publications. Une méta-analyse de 2015, incluant 8 essais randomisés et 3865 patients, a montré une réduction du risque de récurrence cardiovasculaire après intervention coronarienne par voie percutanée chez des patients résistants au clopidogrel, après avoir majoré la dose [109]. Une autre étude, prospective, concernant 77 patients, a montré une diminution de l'agrégation plaquettaire chez les patients ayant vu leur dose de clopidogrel doublée après un premier test d'agrégation résistant [110]. Néanmoins, il n'existe pas, au moment de l'étude, de consensus concernant la conduite à tenir en cas de test de mesure d'activité plaquettaire résistant.

La force principale de cette étude repose sur l'originalité des résultats. En effet, elle est une des premières à rapporter le taux de prévalence de la résistance au clopidogrel dans cette population spécifique des personnes âgées de 75 ans et plus,

polypathologiques et dépendants. De plus, l'étude minutieuse des dossiers médicaux a permis de comprendre l'attitude des prescripteurs devant une résistance au clopidogrel qui semble, pour cette dernière, généralement peu connue. L'absence de consensus sur l'attitude à adopter a entraîné une absence de réaction dans la majorité des cas.

Il existe plusieurs limites à ce travail. La principale est son effectif faible qui a pu rendre difficile la détermination des facteurs associés à la résistance. De plus, l'étude a été étalée sur une période de 4 ans et 3 mois mais le profil de patients et les recommandations n'ont pas évolué pendant la période de l'étude. Par ailleurs, il a été utilisé deux méthodes de test de mesure de l'activité plaquettaire, dont l'utilisation est validée, mais pouvant être à l'origine de différence de résultats. Enfin, dans l'étude des facteurs associés à la résistance au clopidogrel, nous n'avons pas pu prendre en compte les facteurs génétiques.

Nous avons montré que le taux de résistance au clopidogrel est élevé dans une population de patients âgés hospitalisés. La perspective de ce travail serait de réaliser une étude prospective interventionnelle pour tester l'hypothèse qu'une modification thérapeutique devant la découverte d'une résistance au clopidogrel (remplacement ou majoration de la posologie) permettrait de diminuer l'incidence d'accident iatrogène et d'événement cardiovasculaires. La confirmation de cette hypothèse encouragerait la généralisation des tests de mesure de l'activité plaquettaire en ville et à l'hôpital, de façon systématique après introduction de clopidogrel ou en cas de récurrence d'accident cardiovasculaire ou neurovasculaire chez un patient sous clopidogrel. Nous n'avons pas retrouvé d'étude prospective randomisée et d'effectif suffisant permettant de juger de l'intérêt de test de mesure d'activité plaquettaire en routine.

Il existe des alternatives au clopidogrel qui ont des taux de résistance plus faibles.

Le ticagrelor, dont une étude randomisée en double aveugle, incluait 18 624 patient avec un syndrome coronarien aigu, montrait une diminution significative de la mortalité par cause cardiovasculaires sans augmentation du taux de saignements

majeurs chez les patients traités par ticagrelor par rapport aux patients traités par clopidogrel [111]. De même, dans une méta-analyse publiée en 2018, incluant 10 études, le ticagrelor a montré une efficacité similaire au clopidogrel dans la prise en charge des syndromes coronariens aigus et des AVC ainsi qu'un risque de saignement similaire [112]. Enfin, concernant la prise en charge des artériopathies symptomatiques, un essai randomisé en double aveugle, publié en 2017, incluant 13885 patients, n'a pas montré d'infériorité du ticagrelor sur le clopidogrel dans la réduction du risque d'évènement cardiovasculaire, et le risque de saignement majeur était similaire pour les deux molécules [113]. La résistance au ticagrelor est estimée entre 3 et 15 % [114].

Le prasugrel, dont la littérature comparative est moins fournie que le ticagrelor. Néanmoins, une méta-analyse de 2018 a montré une meilleure efficacité du prasugrel sur le clopidogrel dans la réduction d'évènements cardiovasculaires chez des patients avec syndrome coronarien aigu. La résistance au prasugrel est estimée entre 0 et 3 % [115].

Enfin, il est nécessaire de rappeler que la règle dans l'usage de l'utilisation des anti-plaquettaire est, hors contre indication, d'utiliser l'aspirine en monothérapie ou associéE en bithérapie [43].

5. Conclusion

La prévalence de la résistance au clopidogrel dans une population gériatrique dépendante et poly-pathologique est estimée à 41%, ce qui se situe dans les valeurs hautes de résistance dans la population générale. Il n'a été retrouvé aucun facteur de risque clinique, biologique ou médicamenteux associé à cette résistance. La grande majorité des prescriptions de clopidogrel était conformes aux recommandations.

Il semble nécessaire, dans les suites de cette étude, de réaliser un essai prospectif à grande échelle dans la population âgée afin de confirmer cette tendance à une « sur-résistance » et d'évaluer les conséquence clinique de cette résistance. La diffusion des connaissances sur la résistance au clopidogrel doit être réalisée auprès

des prescripteurs et il conviendra d'uniformiser les pratiques d'adaptation de prescription ou de choix d'alternatives thérapeutiques en cas de résistance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence du 6 Mars 2002. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct021007.pdf>. Consulté le 6 Octobre 2015.
2. Mallouk N, Labruyère C, Reny JL, *et al.* Prevalence of poor biological response to clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2012 Mar;107(3):494-506.
3. Hulot JS, Burat A, Villard E, *et al.* Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood.* 2006 Oct 1;108(7):2244-7.
4. Bura A, Bachelot-Loza C, Dali Ali F, Aiach M, Gaussem P. Role of the P2Y12 gene polymorphism in platelet responsiveness to clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Haemost.* 2006 Sep;4(9):2096-7.
5. Hurst NL, Nooney VB, Raman B, Chirkov YY, De Caterina R, Horowitz JD. Clopidogrel « resistance » : pre- vs post-receptor determinants. *Vascular Pharmacology.* 2013 Nov-Dec;59(5-6):152-61.
6. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, *et al.* Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004 Jun 29;109(25):3171-5.
7. Cho S, Lau SW, Tandon V, Kumi K, Pfuma E, Abernethy DR. Geriatric drug evaluation : where are we now and where should we be in the future ? *Arch Intern Med.* 2011 May 23;171(10):937-40.

8. Machlus K.R, Italiano Jr JE. The incredible journey : from megakaryocyte development to platelet formation. *J Cell Biol.* 2013 Jun 10; 201(6): 785–796.
9. Boisseau MR. Hémostase et endothélium vasculaire. In : Guenard H, editor. *Physiologie humaine.* 3Ème ed. Pradel ; 2001 : 511-527.
10. Jacobson KA, Deflorian F, Mishra S, Costanzi S. Pharmacochimistry of the platelet purinergic receptors. *Purinergic Signal.* 2011 Sep;7(3):305-24.
11. Cattaneo M. P2Y12 receptors : structure and function. *J Thromb Haemost.* 2015 Jun;13 Suppl 1:S10-6 .
12. Gachet C. Les mécanismes moléculaires de l'activation plaquettaire. *Bull. Acad. Natle Méd.* 2013 ; 197, no2, 361-373.
13. Dictionnaire VIDAL®. 90° éd. Paris: Ed, du Vidal, 2014, 1914p.
14. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996 Nov 16 ; 348 (9038) : 1329-39.
15. Mehta SR, Yusuf S, CURE study investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J.* 2000 Dec;21(24):2033-41.
16. Sabatine M, Cannon C, Gibson M, *et al.* Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med.* 2005; 352:1179-1189.

17. The Active A investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 360:2066-2078.
18. 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 Nov 5;366(9497):1607-21.
19. Monographie de produit SANOFI-AVENTIS. Plavix®. 2016 Dec 7. [En ligne] : Disponible sur : <http://products.sanofi.ca/fr/plavix.pdf>. Consulté le 3 Février 2017.
20. 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 Aug 16;345(7):494-502.
21. Klinkhardt U, Kirchmaier CM, Westrup D, *et al.* Ex vivo-in vitro interaction between aspirin, clopidogrel, and the glycoprotein IIb/IIIa inhibitors abciximab and SR121566A. *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Mar 67 ; (3): 305-13.
22. Szymezak J, Gaussem P. Inhibiteurs de la pompe à proton et clopidogrel : une liaison dangereuse ? *La revue de médecine interne.* Vol 34, Issue 2, February 2013, Pages 99-104.
23. Kwok CS, Loke YK. Effects of proton pump inhibitors on platelet function in patients receiving clopidogrel: a systematic review. *Drug Saf.* 2012;35:127–39.
24. Hsu PI, Lai KH, Liu CP. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis. *Gastroenterology.* 2011 Mar;140(3):791-8.

25. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, *et al.* Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010 Nov 11;363(20):1909-17.
26. Pang J, Wu Q, Zhang Z, *et al.* Efficacy and safety of clopidogrel only vs. clopidogrel added proton pump inhibitors in the treatment of patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019 Apr 2;23:100317.
27. Hurst NL, Nooney VB, Raman B, Chirkov YY, De Caterina R, Horowitz JD. Clopidogrel « resistance » : pre vs post-receptor determinants. *Vascular Pharmacology.* 2013 Oct; 59:152-161.
28. Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *BMC Pharmacol.* 2008; 8(Suppl 1): A47.
29. Aggarwal S, Loomba RS, Arora RR. Effects of Concurrent Calcium Channel Blocker on Antiplatelet Efficacy of Clopidogrel Therapy: A Systematic Review. *American Journal of Therapeutics.* 23, e29–e36 (2016).
30. Van Hecken A, Depré M, Wynants K, *et al.* Effect of clopidogrel on naproxen-induced gastrointestinal blood loss in healthy volunteers. *Drug Metabol Drug Interact.* 1998 ; 14(3) : 193-205.
31. Tay KH, Lane DA, Lip GY. Bleeding risks with combination of oral anticoagulation plus antiplatelet therapy : is clopidogrel any safer than aspirin when combined with warfarin ? *Thromb Haemost.* 2008 Dec;100(6):955-7.
32. Health Canada – Government of Canada. *Gluconorm (repaglinide) - New Contraindication for Concomitant Use with Clopidogrel.* [En Ligne] Disponible sur:

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/54454a-eng.php>

Consulté le 5 Mars 2017.

33. Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *CMAJ*. 2011 Nov 8; 183(16): 1835–1843.
34. Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, *et al.* L'accident vasculaire cérébral en France : patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. 21 Février 2017 ; n°5 84-94.
35. de Peretti C, Grimaud O, Tuppin P, Chin F, Woimant F. Prévalence des accidents vasculaires cérébraux et de leurs séquelles et impact sur les activités de la vie quotidienne: apports des enquêtes déclaratives Handicap-santé-ménages et Handicap-santé-institution, 2008-2009. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. 2012, n°. 1, p. 1-6.
36. Tuppin P, Riviere S, Rigault A, *et al.* Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance schema database. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(6-7):399-401.
37. Danchin N, Puymirat E, Aissaoui N, Adavane S, Durand E. Epidémiologie des syndromes coronaires aigus en France et en Europe. *Ann Cardiol Angeiol*, 2010; 59 Suppl 2: S37-41.
38. de Peretti C, Chin F, Tuppin P, Danchin N. Personnes hospitalisées pour un infarctus du myocarde en France : tendances 2002-2008. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. 6 Novembre 2012 ; (41) 459-465.

39. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, *et al.* Underestimated and under-recognized : the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J.* 2010 Nov ; 31(22):2755-64.
40. Attias D, Besse B, Lellouche N, editors. *Cardiologie Vasculaire*. Edition 2010. Paris: Vernazobres-Gregg ; 2010.
41. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence du 20 janvier 2016. [En ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12343_PLAVIX_PIS_RI_EPI_Avis2_CT12343.pdf. Consulté le 12 Février 2020.
42. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence du 20 Janvier 2016. [En ligne] Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12343_PLAVIX_PIS_RI_EPI_Avis2_CT12343.pdf . Consulté le 15 Janvier 2017.
43. Haute Autorité de Santé. *Bon usage des agents antiplaquettaires*. Juin 2012. [En ligne] Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/12irp06_reco_agents_antiplaquettares.pdf. Consulté le 31 Janvier 2017.
44. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. Volume 37, Issue 38, 7 October 2016, Pages 2893–2962.
45. Rodes-Cabau J, Dauerman HL, Cohen MG, *et al.* Antithrombotic Treatment in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25):2349-2359.
46. Godier A, Fontana P, Motte S, *et al.* Gestion des agents antiplaquettaires pour

une procédure invasive programmée. Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) en collaboration avec la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR). *Anesth Reanim.* 2018; 4: 548–562.

47. Données de citation d'article à la recherche clopidogrel + résistance. [En ligne] disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=clopidogrel+resistance>. Consulté le 30 Mars 2017.

48. Alquahtani A, Moe G. La résistance au clopidogrel. *Cardiologie Conférences Scientifiques.* 2008 : Volume XIII, numéro 8.

49. Harrison P. Measuring platelet function? *Hematol J.* 2004 Feb; 5 Suppl 3(supplement 3):S164-9.

50. Pacull A. Biologie des anomalies de l'hémostase : Tome III test photométrique d'agrégation plaquettaire. *Haute Autorité de Santé, Rapport d'évaluation technologique.* Juillet 2011. [En ligne]. Disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-08/biologie_anomalie_hemostase_t3_tap_-_rapport_devaluation_2011-08-10_14-55-5_343.pdf. Consulté le 23 Novembre 2017.

51. Clinical and Laboratory Standards Institute. Platelet function testing by aggregometry. Approved guideline. *CLSI : document H58-A.* Vol 28 N° 31; 2008.

52. Koltai K, Kesmarky G, Feher G, Tibold A, Toth K. Platelet Aggregometry Testing: Molecular Mechanisms, Techniques and Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2017 Aug; 18(8): 1803.

53. Table nationale de codage de Biologie. [En ligne]. Disponible sur :

http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site=AMELI.

Consulté le 30 Mars 2017.

54. Fontana P, Dupont A, Gandrille S, *et al.* Adenosine di-phosphate induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation*. 2003 Aug 26;108(8):989-95.
55. Staritz P, Kurz K, Stoll M, Giannitsis E, Katus HA, Ivandic BT. Platelet reactivity and clopidogrel resistance are associated with the H2 haplotype of the P2Y12 ADP receptor gene. *Int J Cardiol*. 2009 ;133:341-5.
56. Bura A, Bachelot-Loza C, Ali FD, Aiach M, Gaussem P. Role of the P2Y12 gene polymorphism in platelet responsiveness to clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Haemost*. 2006 Sep;4(9):2096-7.
57. Gaussem P, Hulot JS. Pharmacogénétique des antithrombotiques. *La Lettre du Cardiologue*. n° 433 - mars 2010 ; 22-27.
58. Hulot JS, Bura A, Villard E, *et al.* Cytochrome P450C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*. 2006;108:2244-7.
59. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, *et al.* Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affects the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but no prasugrel. *J Thromb Haemost*. 2007 Dec;5(12):2429-36.
60. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, *et al.* Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high-on clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bar-metal stent. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 20;51(20):1925-34.

61. Hurst NL, Nooney VB, Raman B, Chirkov YY, De Caterina R, Horowitz JD. Clopidogrel « resistance » : pre vs post-receptor determinants. *Vascular Pharmacology*. 2013 Oct; 59:152-161.
62. Oikonomou E, Papageorgiou N, Papaioannou S, *et al*. Genetic testing and antiplatelet treatment : still way to go ? *International Journal of Cardiology*. 2015 Mar; 187:63-65.
63. Ross S, Nejat S, Paré G. Use of genetic data to guide therapy in arterial disease. *J Thromb Haemost*. 2015 Jun; 13 Suppl 1(S1):S281-S289.
64. Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, *et al*. Cardiovascular death and non-fatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12 month follow-up. *Circulation* 2009 Sep; 119: 237-42.
65. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, *et al*. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a pointof- care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2008 Apr; 29: 992-1000.
66. Ge H, Zhou Y, Liu X, *et al*. Relationship between plasma inflammatory markers and platelet aggregation in patients with clopidogrel resistance after angioplasty. *Angiology*. 2012 Jan; 63(1):62-6.
67. Hurst NL, Nooney VB, Raman B, Chirkov YY, De Caterina R, Horowitz JD. Clopidogrel « resistance » : pre vs post-receptor determinants. *Vascular Pharmacology*. 2013 Oct; 59:152-161.
68. Motovska Z, Widimsky P, Petr R, *et al*. Factors influencing clopidogrel efficacy

in patients with stable coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention: statin's advantage and the smoking 'paradox'. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009 May;53(5):368-72.

69. Maruyama H, Fukuoka T, Deguchi I, *et al.* Relationship between smoking and responsiveness to clopidogrel in non-cardiogenic ischemic stroke patients. *Intern Med.* 2014 Nov ; 53: 2575-2579.

70. Zaccardi F, Pitocco D, Willeit P, Laukannen J. Efficacy and safety of P2Y12 inhibitors according to diabetes, age, gender, body mass index and body weight: systematic review and meta-analyses of randomized clinical trials. *Atherosclerosis.* 2015 Jun;240(2):439-45.

71. Fontana P, Reny JL. Clopidogrel en pratique : indications, résistance et tests biologiques chez les patients avec affections vasculaires. *Rev Med Suisse.* 2008; volume 4. 360-363.

72. Jun-Feng S, Xiao-Hui H, Cheng-Yan L. Risk factors for clopidogrel resistance in patient with ischemic cerebral infarction and the correlation with ABCB1 rs1045642 polymorphism. *Experimental and therapeutic medicine.* 2015 ; 9 : 267-271.

73. Uzun F, Biyik I, Akturk IA, *et al.* Antiplatelet resistance and the role of associated variables in stable patients treated with stenting. *Postep Kardiol Inter.* 2015; 11, 1 (39): 19–25.

74. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, *et al.* Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic event in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004 Jun;109:3171-3175.

75. Fiolaki A, Katsanos AH, Kyritsis AP, *et al.* High on treatment platelet reactivity

to aspirin and clopidogrel in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017 May 15;376:112-116.

76. Siasos G, Oikonomou E, Vavuranakis M, *et al.* Genotyping, Platelet Activation, and Cardiovascular Outcome in Patients after Percutaneous Coronary Intervention: Two Pieces of the Puzzle of Clopidogrel Resistance. *Cardiology.* 2017;137(2):104-113.

77. Gallego-Fabrega C, Carrera C, Reny JL, *et al.* TRAF3 Epigenetic Regulation Is Associated With Vascular Recurrence in Patients With Ischemic Stroke. *Stroke.* 2016 May;47(5):1180-6.

78. Reny JL, Berdague P, Poncet A, *et al.* Antiplatelet Drug Response Status Does Not Predict Recurrent Ischemic Events in Stable Cardiovascular Patients. Results of the Antiplatelet Drug Resistances and Ischemic Events Study. *Circulation.* 2012 Jun 26;125(25):3201-10.

79. Song J, Shin YS. Antiplatelet drug resistance did not increase the thromboembolic events after stent-assisted coiling of unruptured intracranial aneurysm: a single center experience of 99 cases. *Neurol Sci.* 2017 May;38(5):879-885.

80. Legrand D, Barbato E, Chenu P, *et al.* The STIB score: a simple clinical test to predict clopidogrel resistance. *Acta Cardiol.* 2015 Oct;70(5):516-21.

81. Legrand V, Cuisset T, Chenu P, *et al.* Platelet reactivity and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: the Stent Thrombosis In Belgium (STIB) trial. *EuroIntervention.* 2014 Jun;10(2):204-11.

82. Corsonello A, Pedone C, Antonelli Incalzi R. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Current Medicinal Chemistry*. 2010 Dec ; 17,571-584.
83. Bowie, M. W.; Slattum, P. W. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am. J. Geriatr. Pharmacother*. 2007 Sep;5(3):263-303.
84. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, *et al*. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003 Apr; 289:1107–16.
85. Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, *et al*. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci*. 2013 Jul;18(7):601-10.
86. Juarez Cedillo T, Martinez Hernandez C, Hernandez Constantino A, *et al*. Clinical Weighting of Drug-Drug Interactions in Hospitalized Elderly. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016 Apr;118(4):298-305.
87. Pasina L, Djade CD, Nobili A, *et al*. Drug-drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Oct;22(10):1054-60.
88. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):185-191.
89. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007; 5:345e351.
90. Franchi C, Tettamanti M, Pasina L, *et al*. Changes in drug prescribing to Italian community-dwelling elderly people: The EPIFARM-Elderly Project 2000-2010. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Jan;70:437e443.

91. Cherubini A, Corsonello A, Lattanzio F. Polypharmacy in nursing home residents : what is the way forward ? *J Am Med Dir Assoc*. 2015 Aug ;07:008.
92. Jokanovitch N, Tan EC, Dooley MJ, Kirckpatrick CM, Simon Bell J. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: A systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. Vol 6, Iss 6, 2015 Jun ; 535-547.
93. Tjia J, Rothman MR, Kiely DK, *et al*. Daily medication use in nursing home residents with advanced dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2010 May; 58(5): 880–888.
94. Cherubini A, Corsonello A, Lattanzio F. Underprescription of beneficial medicines in older people: causes, consequences and prevention. *Drugs & Aging*. 2012 Jun; 29(6):463-75.
95. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, *et al*. Potentially Inappropriate Medications and Functional Decline in Elderly Hospitalized Patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009 Jun; 57(6):1007-14 .
96. Shehab N, Lovegrove M, Geller A, Rose K, Weidle N, Budnitz D. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. *JAMA*. 2016 Nov 22; 316(20): 2115–2125.
97. Legrains S, Haute Autorité de Santé. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé : consommation, prescription, iatrogénie et observance. 2005. [En ligne]. Disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf. Consulté le 23 Février 2019.
98. Emeriau J-P, Fourrier A, Dartigues J-F, Begaud B, Pellerin D, Blondeau P. Prescription médicamenteuse chez les personnes âgées. *Bull Acad Natle Med*. Vol 182, N° 7, 1998, pages 1419-1429.

99. Doucet J, Jégo A, Noël D, *et al.* Preventable and non-preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admissions in the elderly. A prospective study. *Clin Drug Invest.* 2002 Jun;22(6):385-92.
100. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, *et al.* Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA.* 2003 Apr; 289:1107–16.
101. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Medicine Interne.* 2009 Jul;(30):592-601.
102. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment) - An evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age and Ageing.* 2007 Nov;36(6):632-8.
103. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age and Ageing.* 2008 Nov;37(6):673-9.
104. Wright RM, Sloane R, Pieper, *et al.* Underuse of indicated medications among physically frail older US veterans at the time of hospital discharge: results of a cross-sectional analysis of data from the Geriatric Evaluation and Management Drug Study. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2009 Oct;7(5):271-80.
105. Tamblyn R, Laprise R, Hanley JA, *et al.* Adverse events associated with prescription drug cost-sharing among poor and elderly persons. *JAMA.* 2001 Jan;285(4):421-9.

106. Motte C. Optimisation diagnostique et thérapeutique chez la personne âgée : application de l’outil PMSA (prescription médicamenteuse chez la personne âgée) dans un service de court séjour gériatrique d’entrée directe.[Thèse de Doctorat en médecine générale]. Faculté de Médecine de Nancy. 2016.

107. Notice d’utilisation du fabricant. [En ligne]. Disponible sur : https://www.google.com/urla=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwinvKzl67fdAhVJxxoKHVqbDmoQFjAAegQIABAC&url=http%3A%2F%2Fwww.roche-diagnostics.ch%2Fcontent%2Fdam%2Fcorporate%2Froche-dia_ch%2Fdocuments%2Fbroschueren%2Fprofessional_diagnostics%2Fcoagulation%2F07157363001_FR_EA_Product-Catalogue-Multiplate.pdf&usg=AOvVaw0eKblSICtl1N4_gTmkydfc. Consulté le 16 Février 2019.

108. Notice d’utilisation du fabricant. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.instrumentationlaboratory.com/en/verifynow-system>. Consulté le 16 Février 2019.

109. Lin L, Wang H, Chen YF, Lin WW, Wang CL, Lin CH. High maintenance dose of clopidogrel in patients with high on-treatment platelet reactivity after a percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Coron Artery Dis*. 2015 Aug;26(5):386-95.

110. Choi H, Ryu J, Seo H, Kang M, Kim E. Is a high maintenance dose of clopidogrel suitable for overcoming clopidogrel resistance in patients ? *Int J Clin Pharm*. 2015 Oct;37(5):758-61.

111. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, *et al*. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.

112. Wang D, Yang XH, Zhang JD, Li RB, Jia M, Cui XR. Compared efficacy of

clopidogrel and ticagrelor in treating acute coronary syndrome: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018 Nov 29;18(1):217.

113. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, *et al.* Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med.* 2017 Jan 5;376(1):32-40.

114. Warlo EMK, Arnesen H, Seljeflot I. A brief review on resistance to P2Y₁₂ receptor antagonism in coronary artery disease. *Thromb J.* 2019 May 20;17:11.

115. Rodriguez AE, Rodriguez-Granillo AM, Ascarrunz SD, Peralta-Bazan F, Cho MY. Did Prasugrel and Ticagrelor Offer the Same Benefit in Patients with Acute Coronary Syndromes after Percutaneous Coronary Interventions Compared to Clopidogrel? Insights from Randomized Clinical Trials, Registries and Meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2018;24(4):465-477.

116. Silvain J, Cayla G, Hulot JS, *et al.* High on-thienopyridine platelet reactivity in elderly coronary patients: the SENIOR-PLATELET study. *Eur Heart J.* 2012 May;33(10):1241-9.

RESUME

TITRE : Prévalence de la résistance au clopidogrel dans une population de patients âgés de plus de 75 ans hospitalisés en médecine gériatrique

INTRODUCTION : Le clopidogrel est utilisé principalement en gériatrie dans la prévention secondaire de la survenue d'accidents ischémiques neurovasculaires et cardiovasculaires. La résistance au clopidogrel est estimée, dans la population générale, entre 16% et 50% et peu de données spécifiques à la population âgée sont disponibles.

Nous avons fait l'hypothèse que la prévalence au clopidogrel serait importante dans la population âgée dans la mesure où celle-ci présente des facteurs associés à la résistance (diabète, polymédication...).

MÉTHODE : Les patients âgés de plus de 75 ans hospitalisés en médecine gériatrique sous clopidogrel ont été inclus prospectivement entre 2015 et 2019. Une prise de sang été réalisée au bout de 5 jours d'hospitalisation (afin de s'assurer de l'observance), comprenant une mesure de l'activité plaquettaire (*Multiplate®* et *VerifyNow®*), une numération formule sanguine, le dosage plasmatique de la créatinine, la protéine C réactive, l'hémoglobine glyquée et l'albumine. Les traitements concomitants étaient recueillis.

RÉSULTATS : 59 patients ont été inclus (âge 84,1 ans \pm 4,8 ; Score de Charlson 6,8 \pm 2,1 ; ADL avant hospitalisation 3,8 \pm 3,6). La prévalence de la résistance au clopidogrel dans la population âgée était de 40,4 %. Aucune caractéristique clinique (Sexe, diabète, hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique, fibrillation auriculaire, indice de masse corporelle), biologique (Hémoglobine glyquée, créatinine, plaquettes, volume plaquettaire, hémoglobine, hémocrite, protéine C réactive, albumine) ou médicamenteuse (aspirine, inhibiteurs de pompe à protons, antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, anti-coagulation préventive, anti-coagulation curative) étudiée n'était associée à une augmentation du risque de résistance au clopidogrel.

CONCLUSION : La prévalence de la résistance au clopidogrel dans une population gériatrique dépendante et poly-pathologique était estimée à 41%, ce qui se situait dans les valeurs hautes de résistance dans la population générale. Il n'a été retrouvé aucun facteur de risque clinique, biologique ou médicamenteux associé à cette résistance. Il conviendra à l'avenir de réaliser un essai prospectif à grande échelle dans la population âgée et de diffuser les connaissances concernant la résistance au clopidogrel.

MOTS-CLÉS : Clopidogrel, Activité Plaquettaire, Population âgée, Dépendance, Poly-pathologie, Facteurs de risque.

ABSTRACT

TITLE : Prevalence of clopidogrel resistance in a population of patients aged 75 and over hospitalized in geriatric departments

INTRODUCTION : Clopidogrel is mainly prescribed in Geriatrics for the prevention of a new episode of ischemic stroke or myocardial infarction. Clopidogrel resistance rate is estimated between 16% and 50% in adult population. Data of clopidogrel resistance in older population are scarce. We hypothesized that the prevalence of clopidogrel resistance would be higher in the older population, as resistance associated factors are frequent in this population (diabetes, polypharmacy, etc.).

METHOD: Patients aged 75 and over hospitalized in geriatric medicine treated with clopidogrel were prospectively included between 2015 and 2019. A blood test was carried out after 5 days of hospitalization (in order to ensure compliance), including a measurement of platelet activity (*Multiplate®* and *VerifyNow®*), a blood count, serum creatinine, reactive C protein, glycosylated hemoglobin and albumin. Concomitant treatments were collected.

RESULTS: 59 patients were enrolled (mean \pm SD age 84.1 years \pm 4.8; Charlson score 6.8 \pm 2.1; ADL before admission to hospital 3.8 \pm 3.6). The prevalence of clopidogrel resistance was 40.4%. No clinical (Sex, diabetes mellitus, high blood pressure, chronic renal failure, atrial fibrillation, body mass index), biological (glycosylated hemoglobin, creatinine, platelets, platelet volume, hemoglobin, hematocrit, reactive C protein, albumin) or concomitant drug (aspirin, proton pump inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, preventive anticoagulation, curative anticoagulation) data studied was associated with an increased risk of resistance to clopidogrel.

CONCLUSION: The prevalence of clopidogrel resistance in a geriatric dependent population with multimorbidities was estimated at 41%. This study did not allow determining factors associated with clopidogrel resistance. In theory this resistance may be linked to recurrence of ischemic stroke or myocardial infarction and futile drug-drug interaction.

KEYWORDS: Clopidogrel, Platelet activity, Older population, Dependence, Poly-pathology, Risk factors