

# Clopidogrel

Bernhard Lauterburg

Institut für Klinische Pharmakologie, Universität Bern

Dans la rubrique «Nova Retard», des médicaments sont commentés quelques années après l'admission sur le marché.

## Prévisions lors de l'admission sur le marché

Après activation métabolique par les enzymes du cytochrome P-450, le clopidogrel<sup>1</sup> se lie irréversiblement au récepteur P2Y<sub>12</sub> sur les thrombocytes. Il empêche ainsi l'activation des plaquettes dépendant de l'ADP et a donc un autre site d'action que l'acide acétylsalicylique (AAS). Lors de l'introduction du clopidogrel, le bénéfice clinique de ce mécanisme d'action était connu de la ticlopidine, de structure semblable, mais il promettait un meilleur profil bénéfice-risque qui s'est d'ailleurs confirmé par la suite.

## Expériences actuelles

Comparativement à l'AAS, le clopidogrel en monothérapie, en prévention secondaire chez les patients souffrant d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, offre un bénéfice supplémentaire pour ce qui est des complications ischémiques mais pas de la mortalité. Chez les patients souffrant d'une pathologie vasculaire cérébrale et ceux ayant une cardiopathie ischémique, le clopidogrel n'est pas meilleur que l'AAS même en présence d'autres facteurs de risques. Même en prévention primaire, la double inhibition plaquettaire par AAS et clopidogrel n'est pas supérieure à l'AAS seul.

De nombreuses études cliniques se sont intéressées à l'optimisation de l'utilisation du clopidogrel dans le syndrome coronarien aigu, l'infarctus du myocarde et avant interventions percutanées sur les coronaires. En association à l'AAS et/ou d'autres inhibiteurs de la fonction plaquettaire ou de la coagulation sanguine, le clopidogrel diminue les complications ischémiques mais augmente le risque d'hémorragies. Le rapport bénéfice-risque d'un traitement de longue durée par clopidogrel plus AAS est positif surtout pour les patients ayant un syndrome coronarien aigu sans surélévation du segment ST.

L'importance de l'inhibition de l'adhésivité plaquettaire mesurée *ex vivo* après clopidogrel est variable, ce qui fait qu'une partie des patients n'en profite pas. Des études pharmacocinétiques et -dynamiques ont donné de nouvelles recommandations posologiques pour obtenir une entrée en action plus rapide, en quelques heures, de même que pour mieux comprendre le rôle des enzymes activateurs, leur influence par des facteurs génétiques et les interactions avec d'autres médicaments.

C'est tout spécialement l'interaction avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), recommandés en raison du risque d'hémorragies gastro-intestinales lors de l'administration parallèle d'AAS et de clopidogrel, qui a fait l'objet d'une grande attention ces derniers temps, car les IPP pourraient diminuer la synthèse du métabolite actif du clopidogrel. L'importance clinique de cette interaction

est cependant incertaine d'après des études prospectives. En raison des mécanismes d'interaction connus et si l'indication est donnée, il semble malgré tout indiqué d'utiliser un IPP ayant un plus faible potentiel d'interaction que l'oméprazole et de le prendre à plusieurs heures d'intervalle du clopidogrel.

## Intérêt actuel et futur

Le clopidogrel reste un élément très bien documenté de la prophylaxie pharmacologique des complications ischémiques dans ses indications reconnues. Une adaptation individuelle de la dose en fonction de l'inhibition de l'adhésivité plaquettaire mesurée *ex vivo* pourrait éventuellement améliorer les résultats cliniques, et ceci malgré le fait que les premières grandes études cliniques ne se soient pas avérées très prometteuses.

Le prasugrel, un tout nouveau représentant de la même classe de principes actifs, mais par conséquent moins bien documenté, a probablement un potentiel d'interaction plus faible que le clopidogrel et lui est supérieur dans des collectifs de patients strictement définis, au prix cependant d'un plus grand risque d'hémorragies. De nouvelles substances comme ticagrélor, cangrélor et élinogrel sont en phase de développement et pourraient donner une inhibition de l'adhésivité moins variable et plus puissante. Mais le dilemme de l'inhibition de l'adhésivité plaquettaire devrait rester: plus elle est importante, plus l'effet clinique recherché est bon mais plus le risque d'hémorragies est élevé, ce qui annule une partie du plus grand bénéfice.

### Correspondance:

Prof. Bernhard Lauterburg  
Institut für Klinische Pharmakologie  
Universität Bern  
Murtenstrasse 25  
CH-3010 Bern  
[blauterburg@ikp.unibe.ch](mailto:blauterburg@ikp.unibe.ch)

### Références recommandées

- Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010; 122(24):2619–33.
- Squizzato A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD005158.

L'auteur n'a pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

1 Noms commerciaux: Plavix®, Clopidrax®, Clopidogrel-Mepha®, etc.