

Mode d'action des antiagrégants plaquettaires et variabilité de réponse aux AAP



M. M. SAMAMA, I. ELALAMY, G. GEROTZAFAS, C. LECRUBIER
Service d'Hématologie Biologique,
Hôtel-Dieu, Paris

ANTITHROMBOTIQUES

▶ Les anticoagulants :

- HNF – HBPM
- Pentasaccharides
- Ximelagatran

▶ Les antiplaquettaires :

- Aspirine
- Dipyridamole
- Ticlopidine – Clopidogrel
- Anti-GPIIb-IIIa (ReoPro - Integrelina - Agrastat)...

▶ Les associations :

- Aspirine - Clopidogrel
- Autres : Aspirine + Dipyridamole...

Adhésion et activation plaquettaire



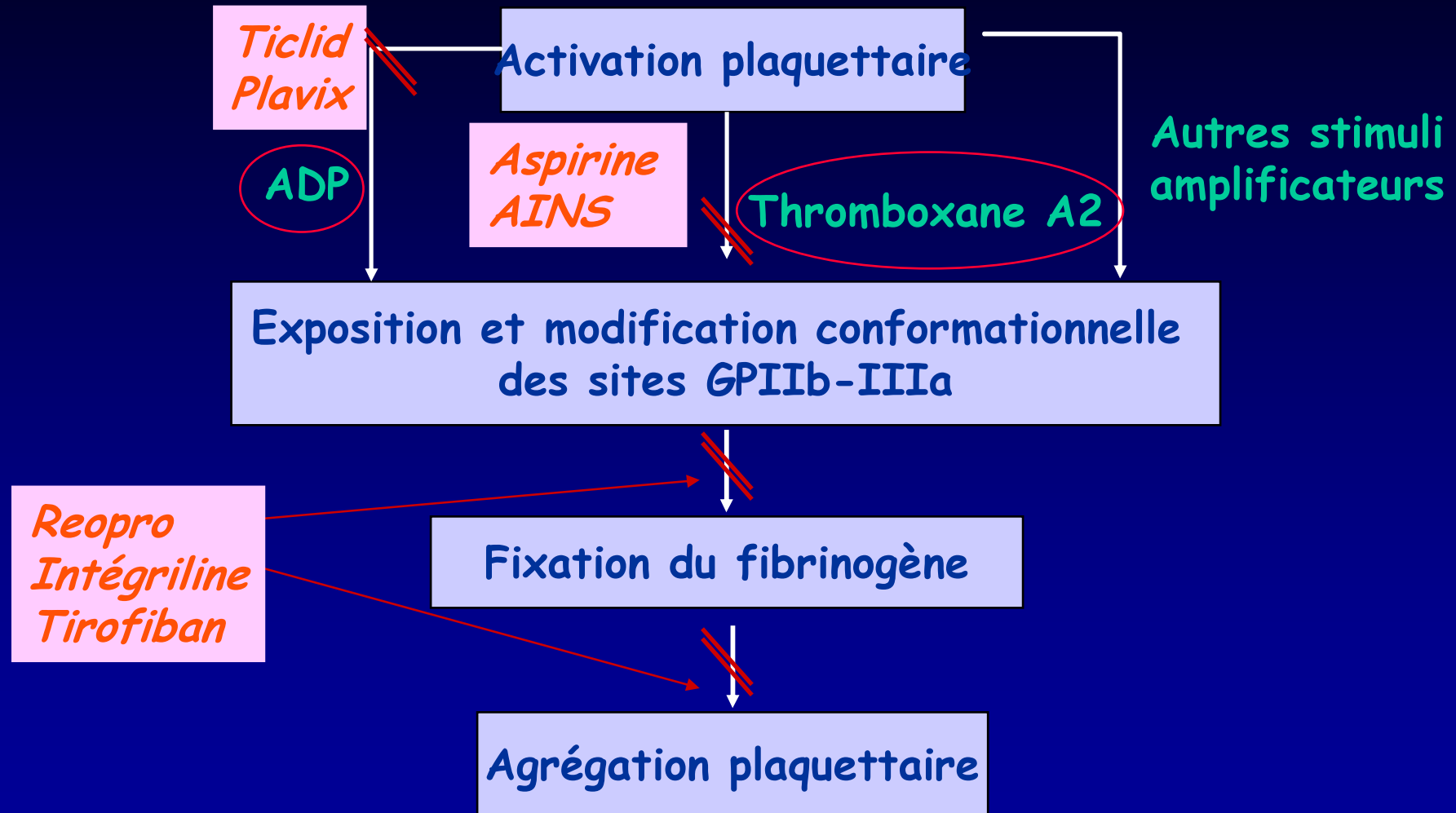
État normal

Lésion endothéliale,
adhésion puis
activation plaquettaire

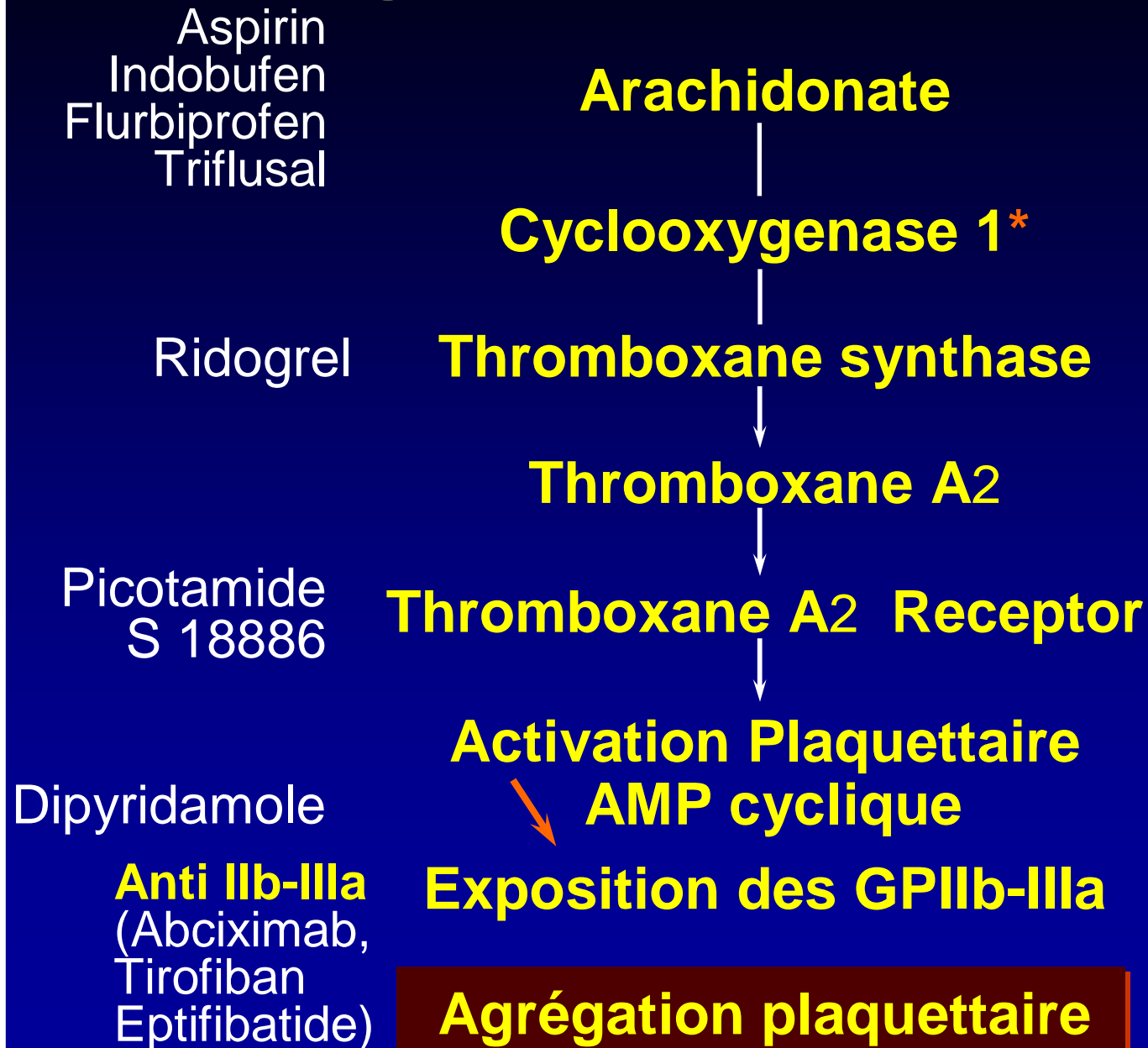
Agrégation plaquettaire :
formation du thrombus

D'après Ferguson JJ. *Antiplatelet Therapy in Clinical Practice*. London : Martin Dunitz; 2000: pp.15–35.

Stimuli: collagène
thrombine
turbulences...

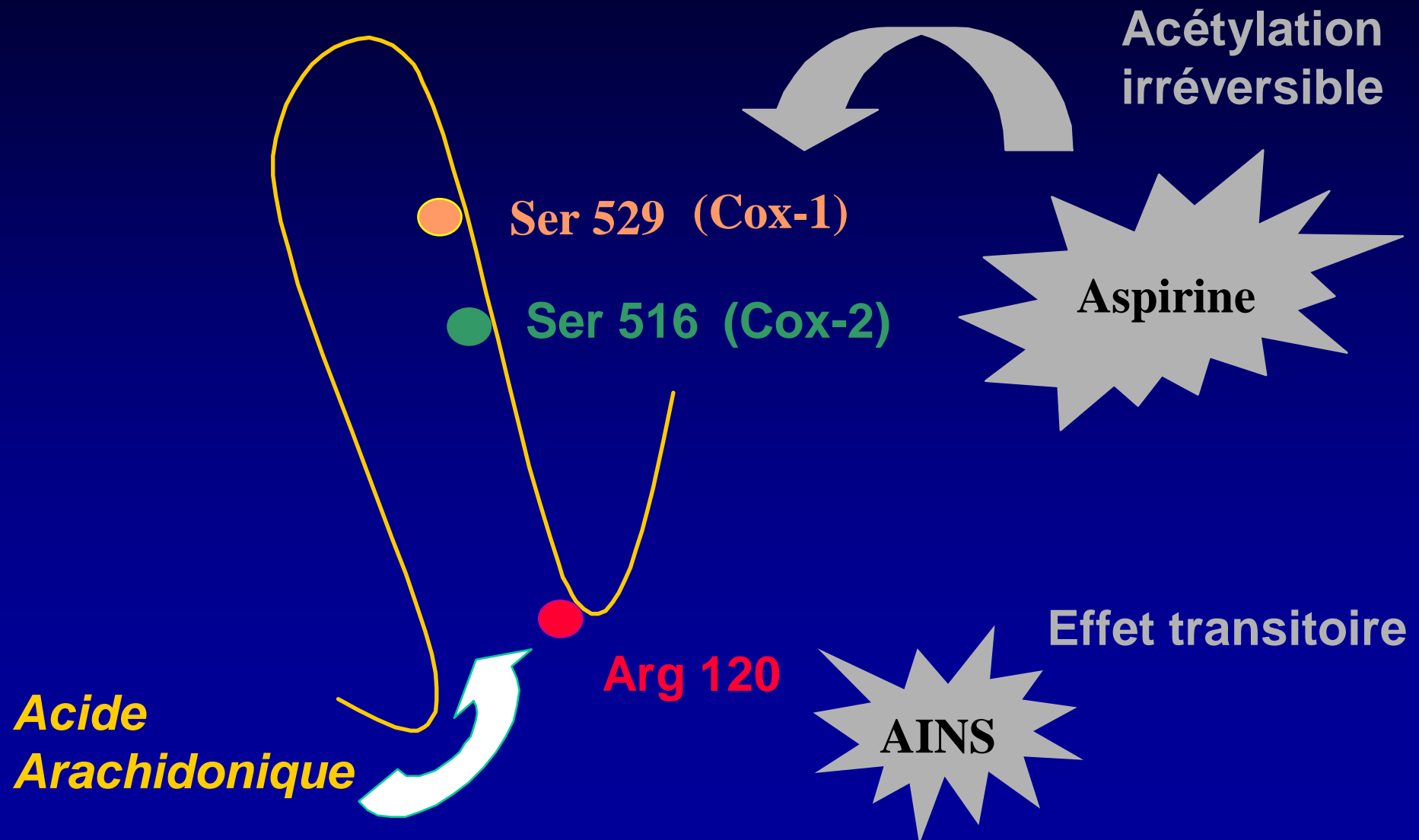


Agents Antiplaquettaires



* Cyclooxygenase 2
Inhibe formation
de prostacycline

Site actif de la cyclooxygénase



Sélectivité des AINS vis-à-vis des COX

	IC50 (μM)		ED50 (mg/kg)	
	COX-1	COX-2	COX-1	COX-2
Indométacine	0.1	1	0.1	0.2
Naproxène	32	235	0.1	1.3
Ibuprofène	38	117	0.2	2.5
Aspirine	146	1.80	3.7	30
Diclofénac	0.03	0.01	0.3	0.8
Etodolac	64	0.2	5.1	
Piroxicam	679	862	0.1	0.9
Meloxicam	1300	1700	0.7	1
Celecoxib	1.5	0.04	>200	0.2

INHIBITION DE LA FORMATION DE THROMBOXANE EN FONCTION DE LA DOSE D'ASPIRINE UTILISÉE

Métabolite urinaire Du TxA2

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

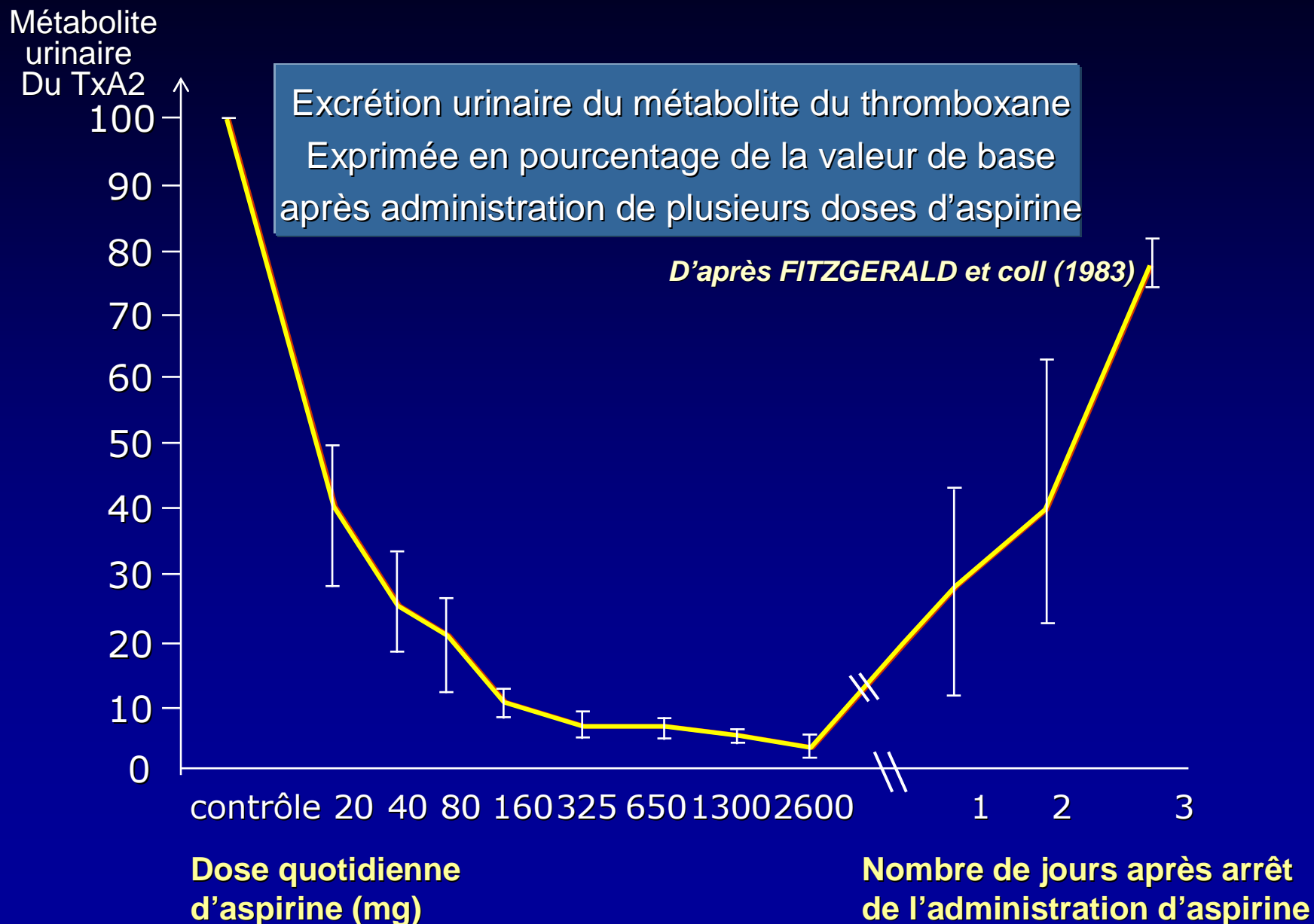
Excrétion urinaire du métabolite du thromboxane
Exprimée en pourcentage de la valeur de base
après administration de plusieurs doses d'aspirine

D'après FITZGERALD et coll (1983)

contrôle 20 40 80 160 325 650 1300 2600 // // 1 2 3

Dose quotidienne d'aspirine (mg)

Nombre de jours après arrêt de l'administration d'aspirine



SEUIL MINIMAL D'EFFICACITE DE L'ASPIRINE

$1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Inhibition de plus de 95% de la synthèse de TxA2

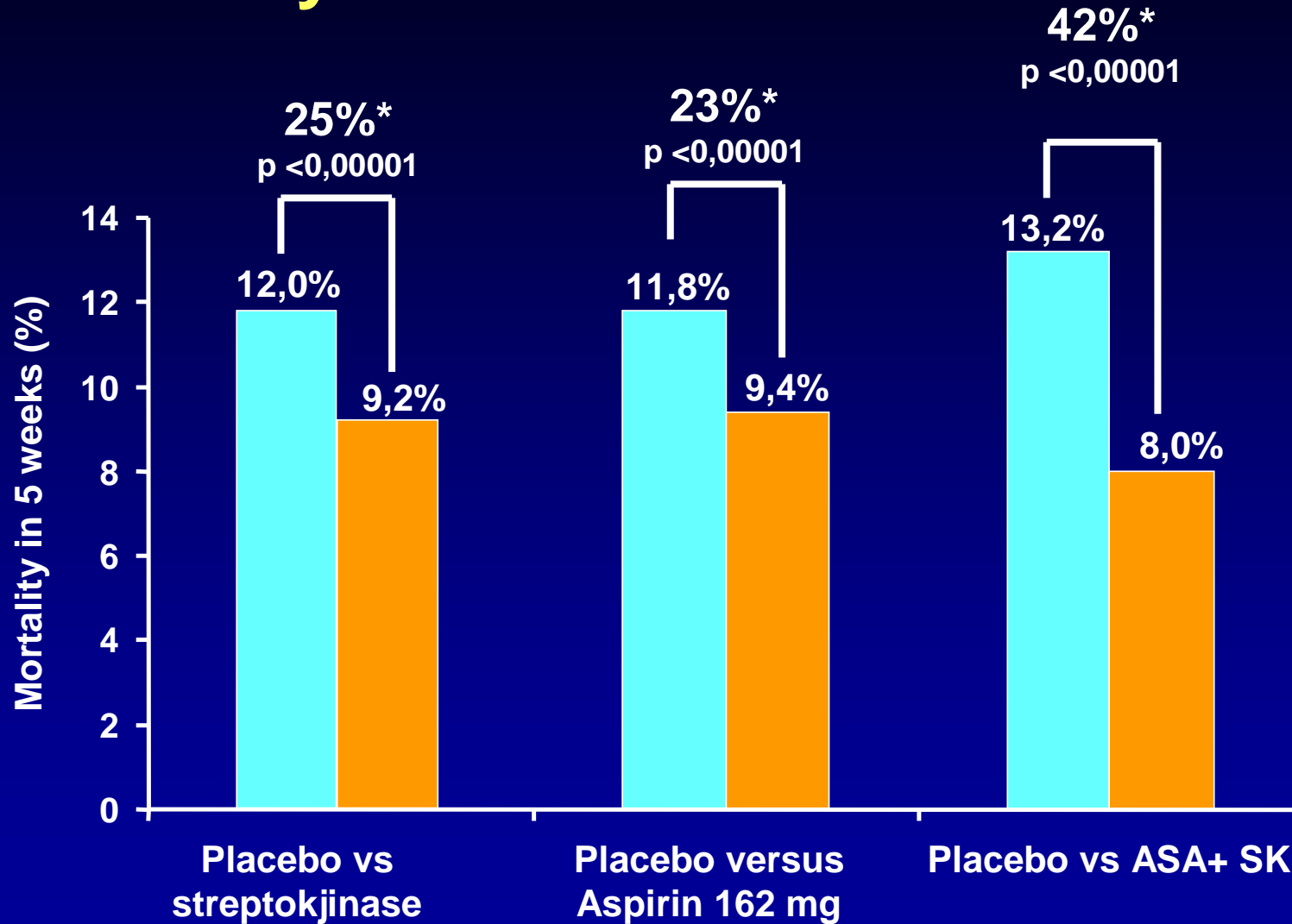
Durée d'action : 7 à 10 jours

Problèmes : variabilité interindividuelle faible
 variations pharmacodynamiques et
 pharmacocinétiques
 contexte inflammatoire ?
 dégradation dans la circulation systémique ?
 synthèse résiduelle de TxA2?
 polymorphisme génétique? (PI^{A1}/PI^{A2})

LA POSOLOGIE DE L'ASPIRINE

- L'action antiplaquettaire de l'aspirine est établie mais certains contextes particuliers sont à considérer :
 - phase aiguë inflammatoire ?
 - patients tabagiques ?...
 - besoin d'une association
(valves, patients à haut risque)
- En pratique, les posologies supérieures à 300 mg n'ont pas révélé une plus grande efficacité et elles sont moins bien tolérées sur le plan digestif

Aspirin and thrombolysis in Acute Coronary syndrome STEMI: ISIS-2¹



1. ISIS-2 Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349-360.

LIMITES DE L'ACTION DE L'ASPIRINE

- **SYNTHESE PERSISTANTE DE TxA2**

- coopération plaquettes-cellules endothéliales :
(Karim et al., 1996)

- coopération plaquettes-cellules monocytaires :
(Cippollone et al., 1997)

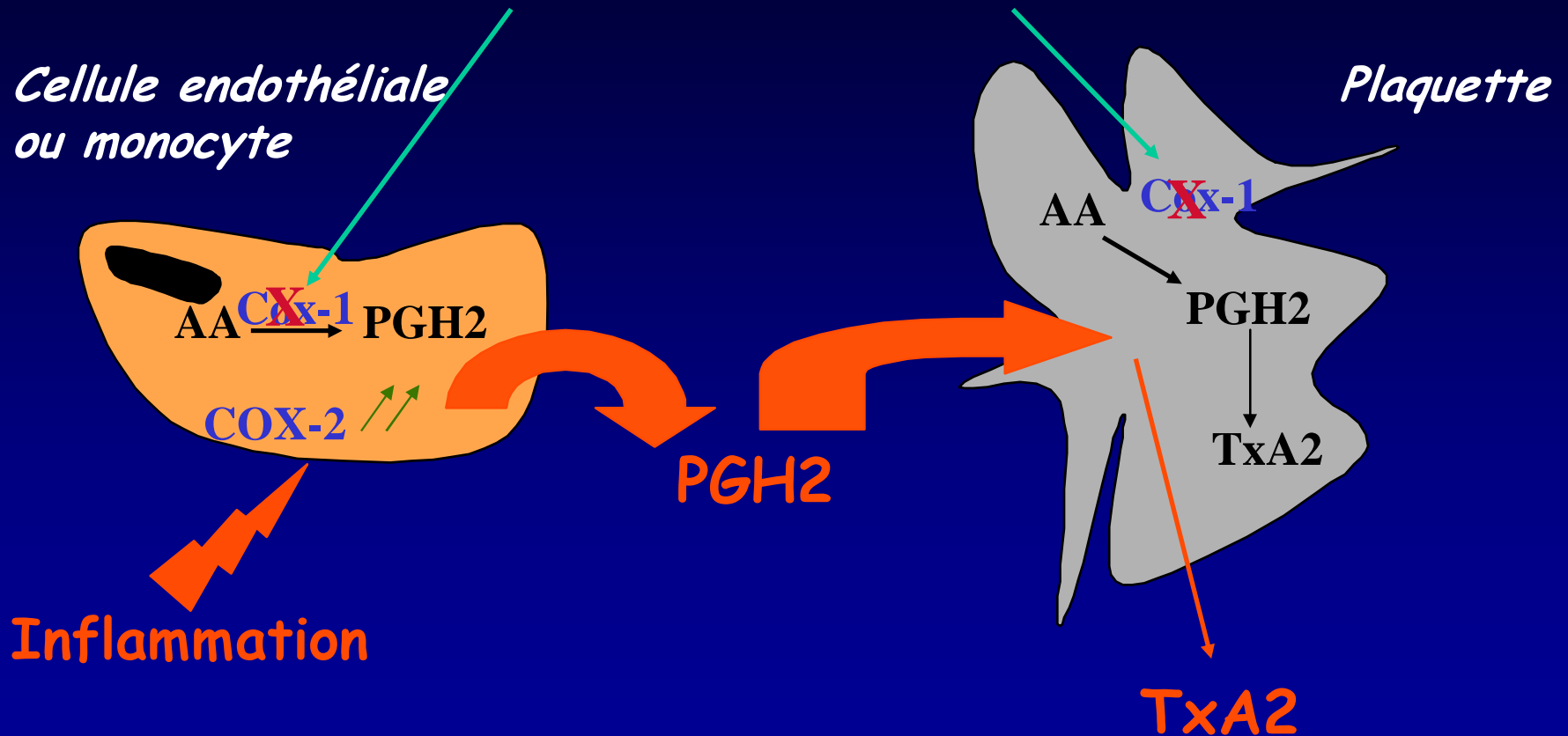
- **ACTIVATION PLAQUETTAIRE INDEPENDANTE DU TXA2**

- shear-stress, thrombine

- coopération plaquettes-érythrocytes

- (Santos et al., 1997)*

Aspirine faible dose



Eikeilboom et al, Circulation 2002, 105, 1650-1655

CLOPIDOGREL (PLAVIX®)

- Dérivé thienopyridinique
- Effet anti-agrégant >> Ticlopidine
- 75 mg/j \approx 2 x 250 mg/j ticlopidine
- Effet lié à un dérivé métabolique hépatique
- Inhibition de la prolifération myointimale
- Réduction importante du recrutement plaquettaire après lésion endothéliale

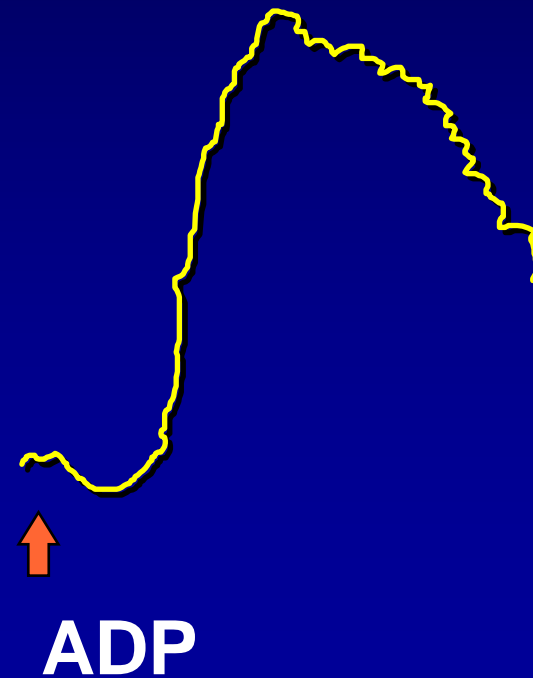
AGREGATION PLAQUETTAIRE

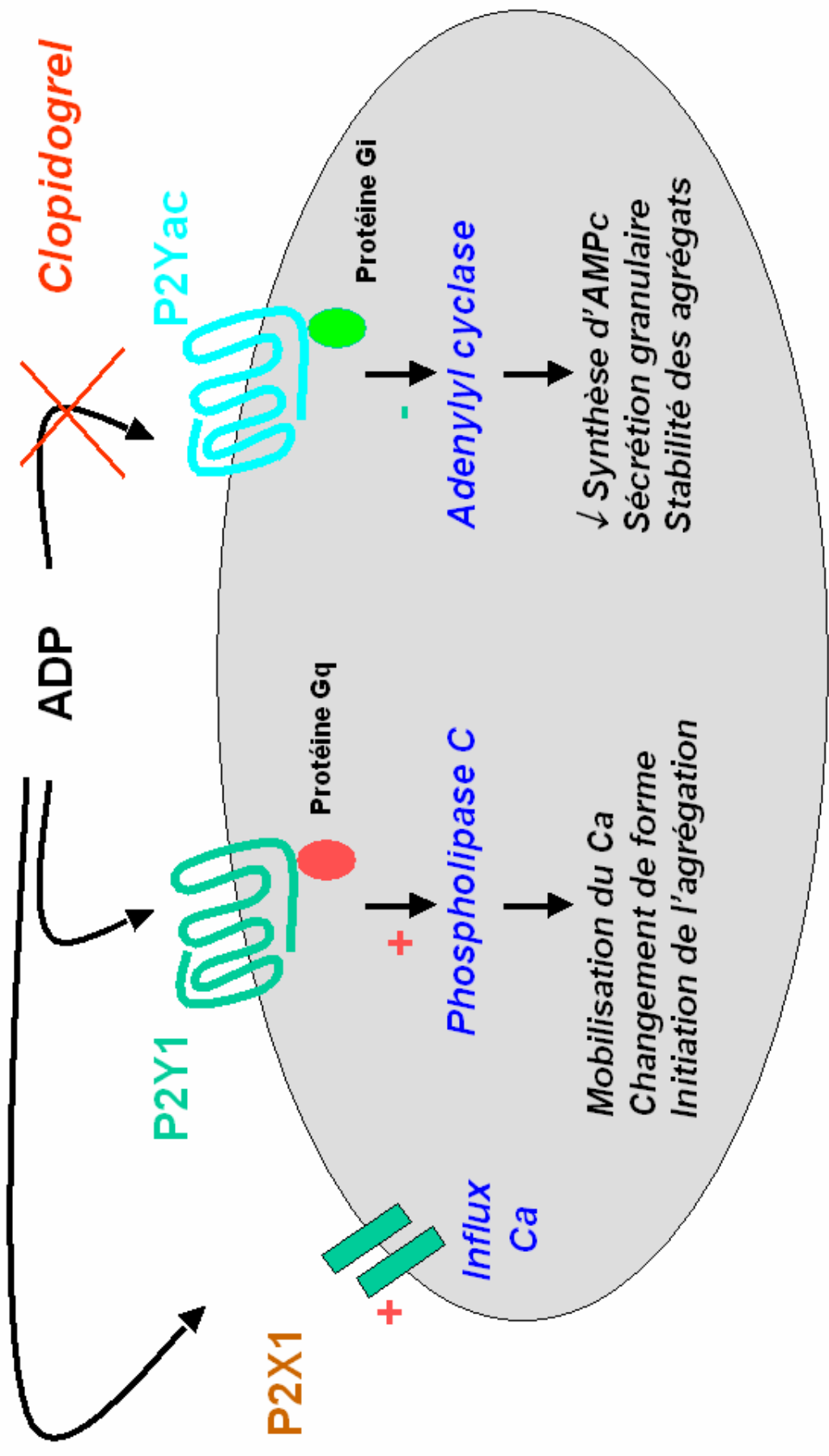
Variation optique

Avant Clopidogrel

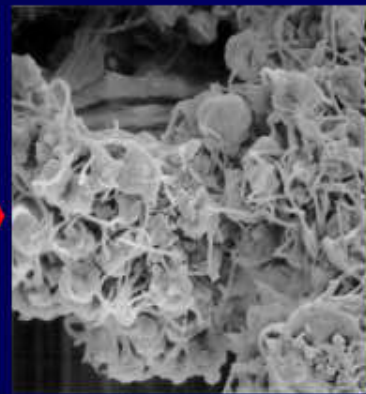
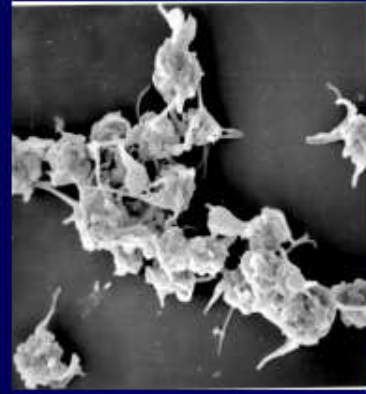
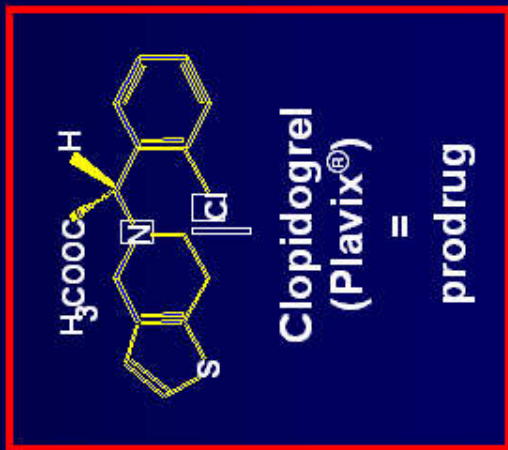
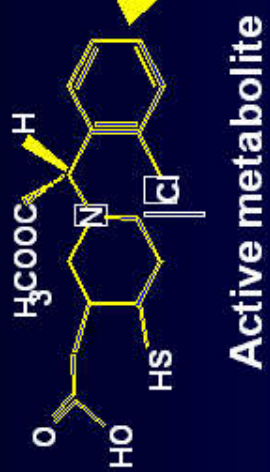
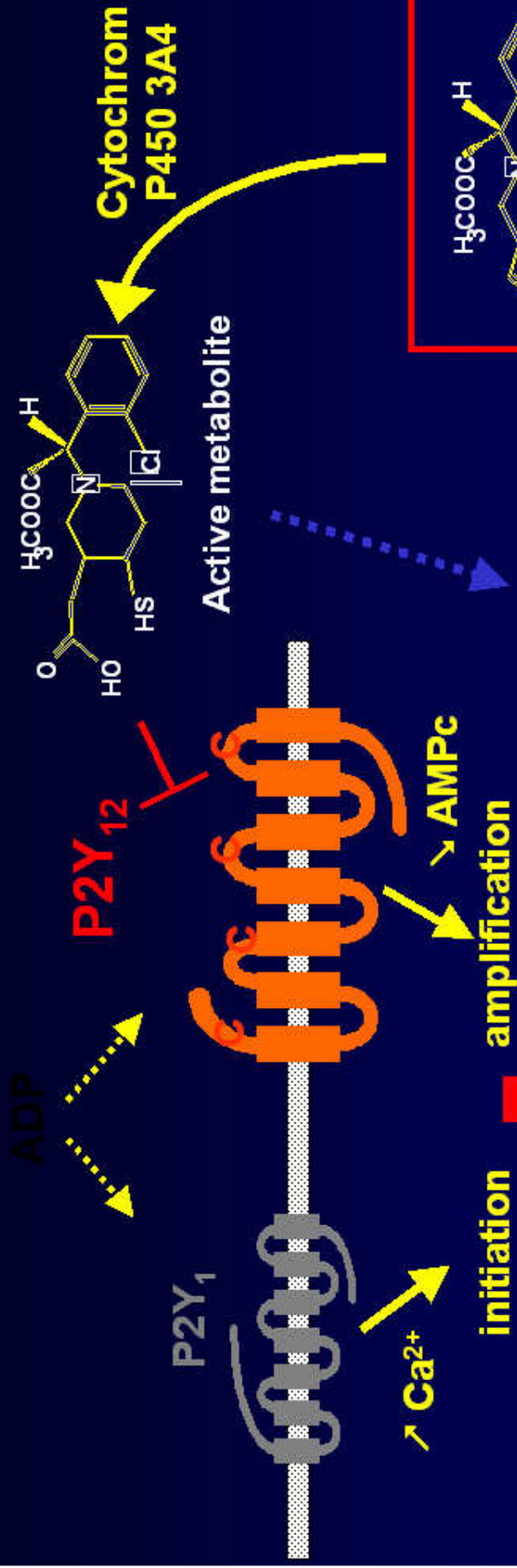


Après Clopidogrel



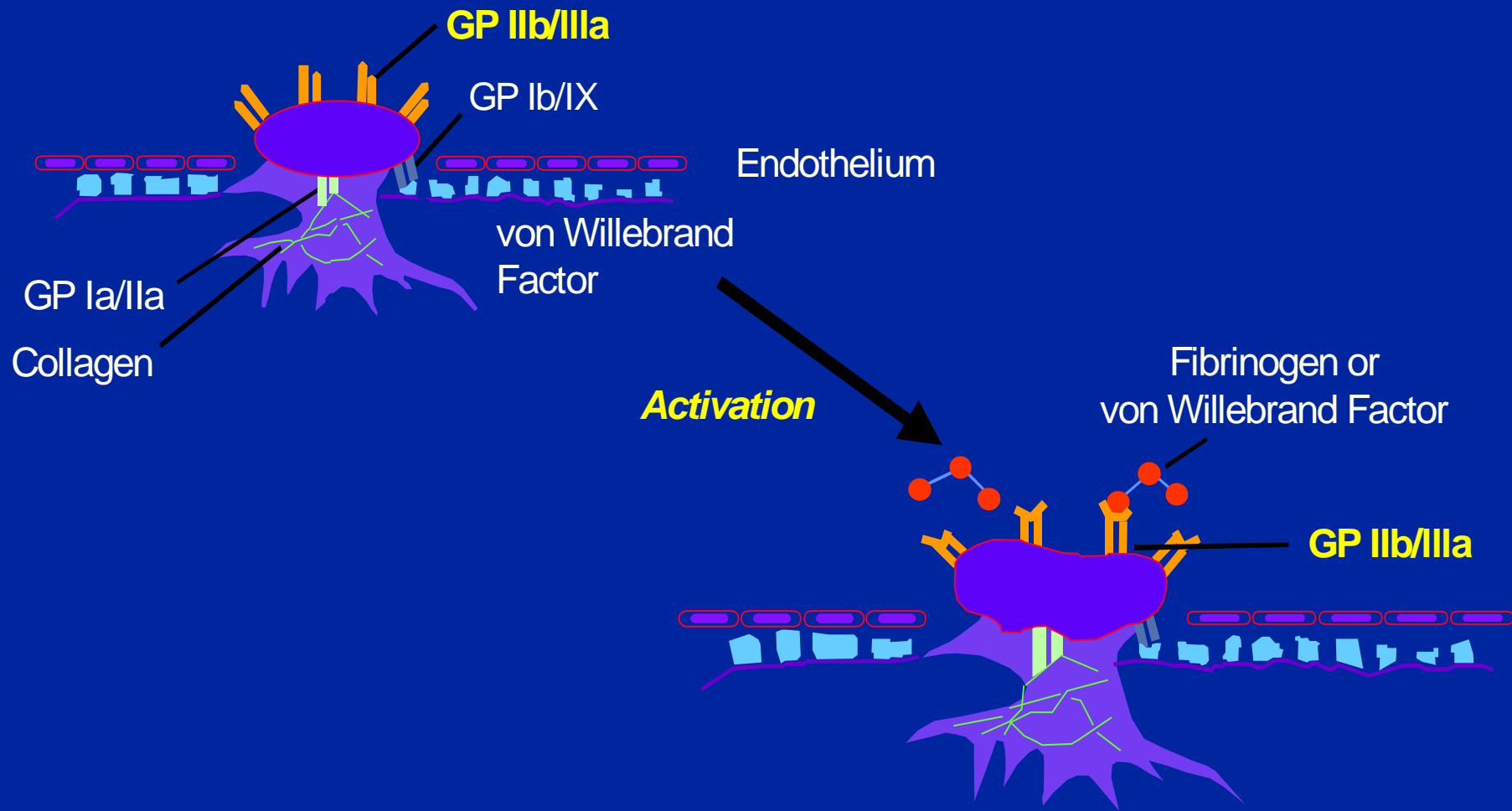


P2Y₁₂ and clopidogrel



Savi et al., Thromb Haemost 2000
 Savi et al., BBRC 2001

Platelet Adhesion and Activation



ANTAGONISTES DES RECEPTEURS GPIIbIIIa

ANTICORPS MONOCLONAL

Abciximab, c7E Fab (Reopro[®]) : anticorps chimérisé
murin/humain

PEPTIDES SYNTHETIQUES CYCLIQUES

Séquence KGD : Integrelin[®] (Eptifibatide)

MOLECULES SYNTHETIQUES NON PEPTIDIQUES

Tirofiban (Aggrastat[®])

Lamifiban

ASPIRINE - CLOPIDOGREL

Association logique mais tolérance pour traitement au long cours ?

ETUDE C U R E 2001

- 12562 patients (28 pays), suivi 3 à 12 mois
Syndrome coronarien aigu sans élévation ST

Aspirine seule vs Clopidogrel + Aspirine

- ↘ Critère combiné : 11,5 à 9,3% $p=0,0005$
- ↗ Hémorragies majeures : 2,7 à 3,6% $p=0,003$
- Hémorragies mortelles : 1,8 à 2,1% NS

« RESISTANCE » ou

Hétérogénéité de réponse

À l'aspirine ?

Au Clopidogrel ?

« Résistance » à l'Aspirine

- Définition variable selon les auteurs. Résistance clinique ou biologique ou les deux.
- Variabilité de la réponse à l'Aspirine
- Les principaux tests biologiques
 - TS (à éviter)
 - Agrégation plaquettaire (labo spécialisé ++)
 - Recours au PFA, test d'occlusion plaquettaire
 - Dosage dans l'urine du métabolite du thromboxane A₂ (en cours de validation)

« RÉSISTANCE » À L'ASPIRINE

DEFINITIONS

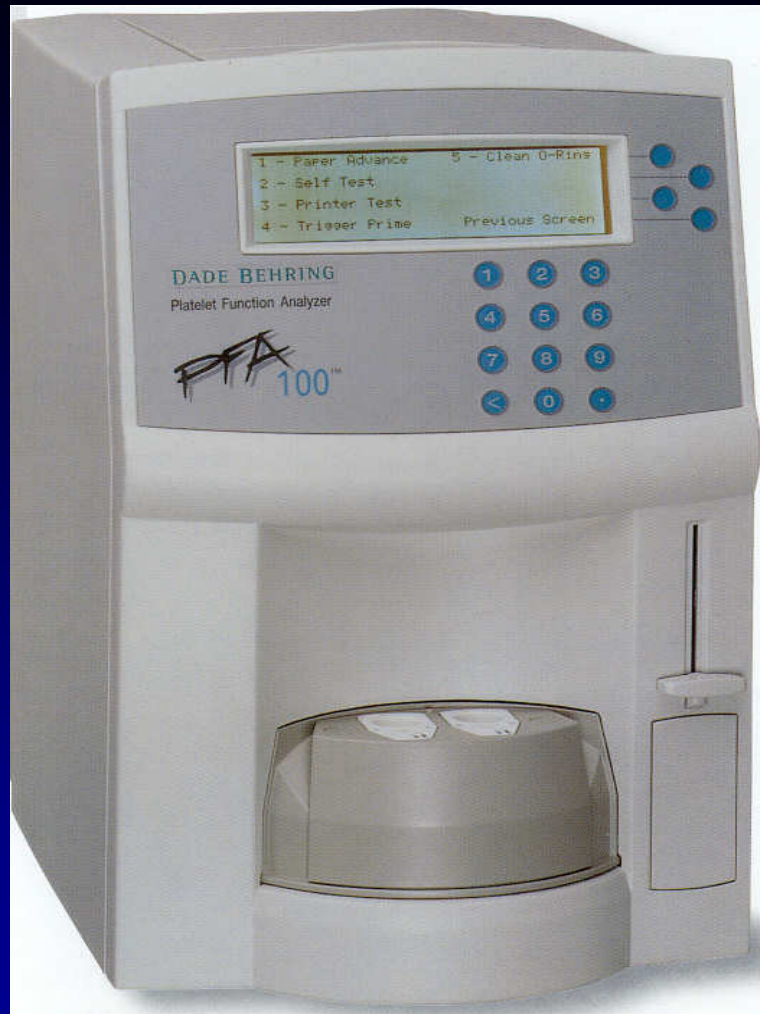
Inefficacité clinique : récurrence ischémique (50 à 75%)

Incapacité à prolonger le temps de saignement (30 à 50%) ou à prolonger le temps d'occlusion (PFA-100) (20 à 40%)

Incapacité à obtenir l'inhibition attendue de l'agrégation plaquettaire (5 à 20%)

Incapacité à obtenir l'inhibition attendue de la production de TxA2 (mal évaluée)

**PFA-100
Platelet Function
Analyzer**



- **Mime une brèche vasculaire (artériole)**
- **Simulation in vitro des conditions hémorhéologiques in vivo**
- **Adhésion puis activation plaquettaire → clou plaquettaire**

AINS *versus* ASPIRINE

et prévention des accidents vasculaires artériels

- **Compliance du patient ?**
- **AINS peut contrecarrer l'effet de l'aspirine sur COX1**
- **Aspirine: Effet anti-plaquettaire permanent et durable**
 ≤ 7 jours (*presque constant*)
- **AINS: Effet anti-plaquettaire fluctuant**
 - **concentration plasmatique**
 - **variabilité inter-individuelle**

La résistance à l'Aspirine

Quelques chiffres

- En France, un million de patients utilisent l'aspirine comme antithrombotique.
- L'Aspirine réduit de 25% la mortalité et de 30% environ la fréquence des récurrences.

Exemple :

100 patients → récurrence 20 sans aspirine
14 sous aspirine → 6 succès + 14 échecs

Parmi les 14 échecs, la fréquence de la résistance à l'aspirine est estimée entre 5 et 40%, c'est à dire 1 à 6 patients

Résistance à l'Aspirine chez le coronarien

Etude de Gum A. Patricia et al JACC 2003

Protocole : 326 patients – Aspirine 325 mg/jour

- Résistance définie comme mauvaise agrégation à l'ADP et à l'arachidonate
 - Critère composite : décès, IDM ou AVC ischémique.
- Suivi 679 ± 185 jours

Résultats :

Résistants : 5,2% (n = 17)

Non résistants : 94,8% (n = 309)

Résistance (analyse multivariée) : le risque d'événement est multiplié par 4,14 (IC 95% : 1,4
12,0 p = 0,009)

4/17 vs 30/309 p = 0,03

La résistance à l'Aspirine

- Des causes nombreuses
 - Mauvaise compliance
 - Mauvais dosage (accident aigu, tabac, obésité...)
 - Mauvaise absorption de l'Aspirine
 - Interférence AINS (Ibuprofen).
Préférer Diclofenac)
 - Arrêt intempestif du traitement
 - Récidive liée à un mécanisme indépendant des plaquettes
 - Facteurs génétiques...

Résistance aux anti-plaquettaires

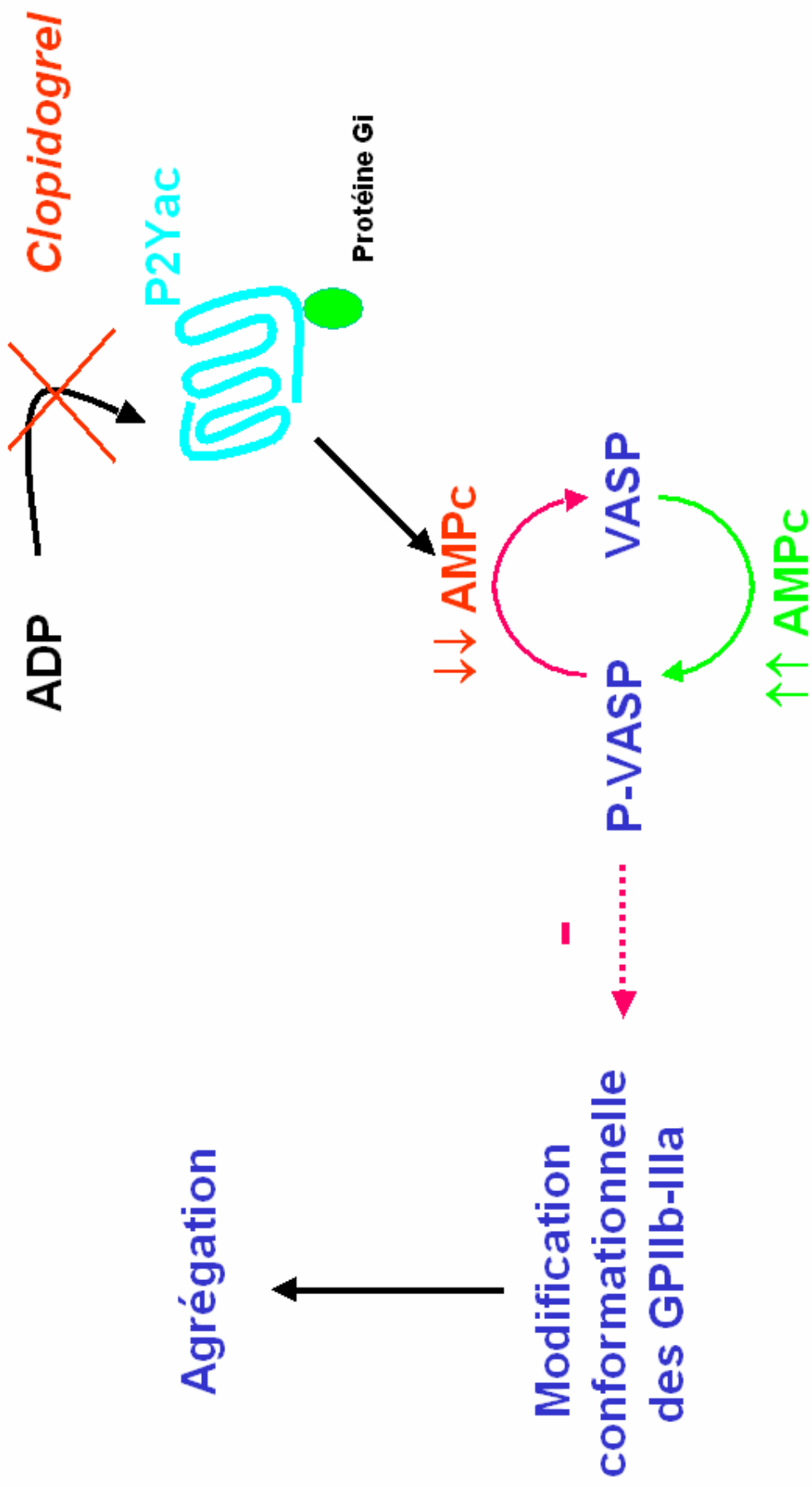
Les examens de laboratoire

- Temps de saignement (déconseillé...)
- Temps d'occlusion plaquettaire PFA 100
- Tests d'agrégation plaquettaire
ADP – Arachidonate ...
- Platelet Function Assay ASA (Accumetrix)
- Cytométrie en flux
- Test VASP pour Clopidogrel
- Dosage urinaire du 11-déhydro-thromboxane B2
Rapport avec Créatinine "Aspirincheck"

Résistance au Clopidogrel

- **Agrégation plaquettaire ADP**
- **PFA 100 cartouches ADP - collagène**
 - Rôle d'un taux élevé de F. Willebrand
(T. Chakroun et al, 2004)
- **Vasodilator – stimulated phosphoprotein
ou VASP**
 - Premier travail : Barragan (Marseille) 2003
 - Travail récent du groupe de Gachet (Strasbourg) 2005

EFFET ANTIPLAQUETTAIRE DU CLOPIDOGREL



(Geiger et al, ATVB, 1999)

Surveillance Biologique des anti-plaquettaires ?

- Utile éventuellement pour le contrôle de la compliance
- Non systématique :
 - pertinence clinique à démontrer
- Utile pour retrouver l'effet biologique attendu
*“ Résistances à l'Aspirine ” et
au clopidogrel ?*

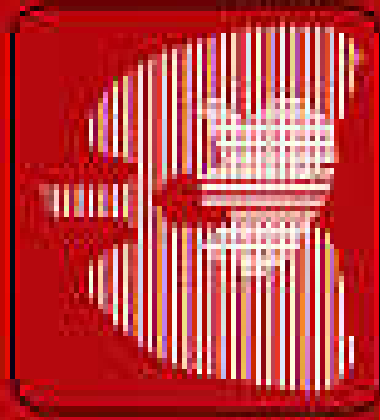
Main Determinants of the Interindividual Variability in the Antiplatelet Effects of Aspirin and Clopidogrel *

Determinant	Aspirin	Clopidogrel
• Dependence on systemic bioavailability	No	Yes
• Dependence on liver metabolism to active moiety	No	Yes
• Recommended dose : minimum effective dose for full pharmacodynamic effect	2 - 3	1
• Relevance of pharmacodynamic interactions at the target site	Yes	?
• Relevance of extraplatelet sources of the platelet agonist	Yes	No

* ? = unknown.

Official Journal
of the American Society of
Respiratory and Critical Care Medicine

Published by
American College of Chest Physicians



Subscription Information:
For a complete list of rates and subscription information,
please contact the American College of Chest Physicians,
1315 North 17th Street, Philadelphia, PA 19104

Volume 104, Number 1, July 1993

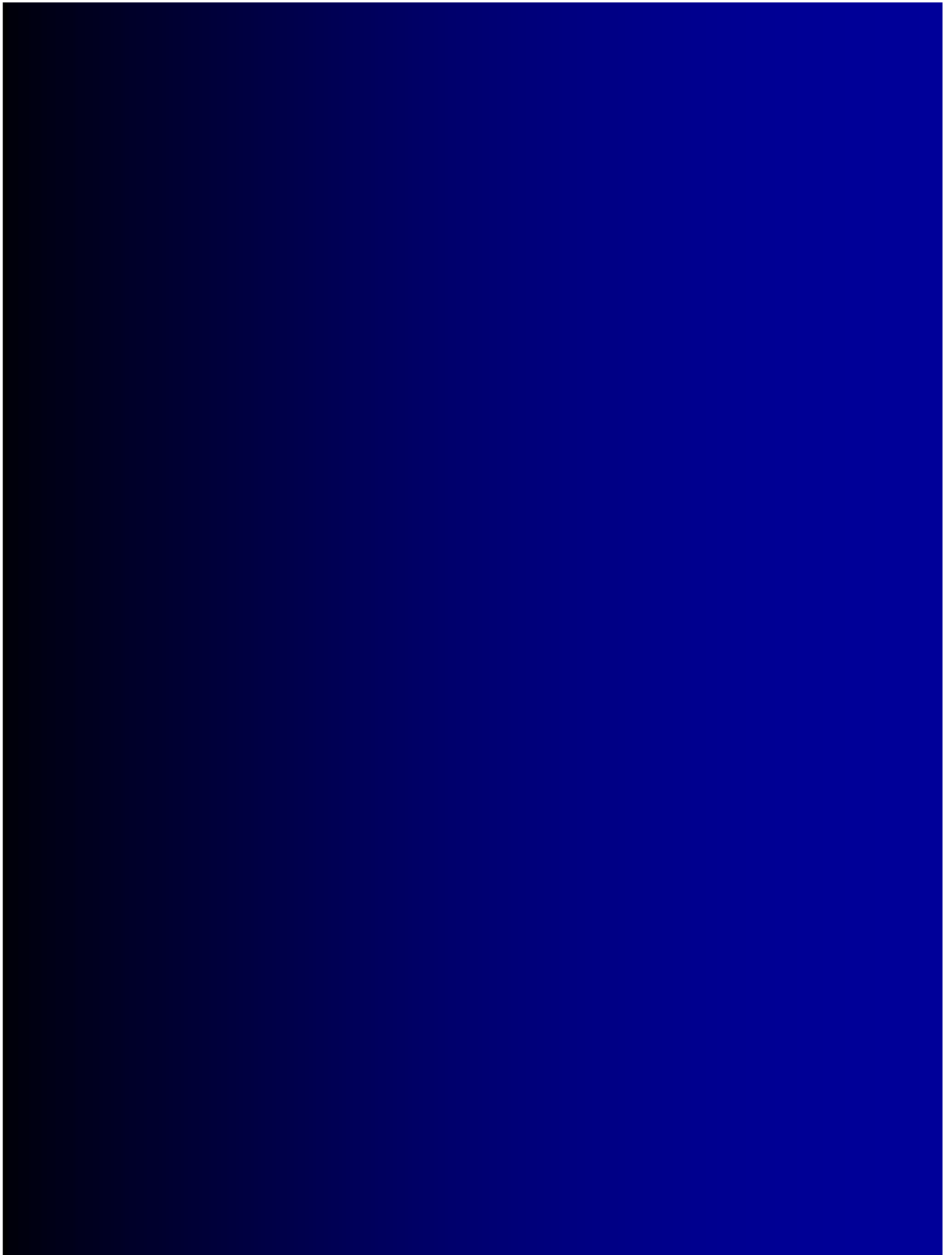
CHEST

Official Journal of the American Society of
Respiratory and Critical Care Medicine

**Fifth ACCP Consensus Conference
on Antimicrobial Therapy**
Guest Editors: James E. Tenover, MD, ACCP and
John H. Tarr, MD, FCCP

Conclusion

- Absence d'étude d'envergure confirmant la nécessité des examens biologiques
- Ils pourraient être réservés à des patients particuliers
 - récurrence malgré traitement bien conduit
 - Contexte inflammatoire associé
 - Co-existence de plusieurs facteurs de risque vasculaire :
(*diabète, tabac...*)
- Recherches en cours pour sélectionner, standardiser et valider des examens biologiques utiles en clinique.



FAUT-IL SURVEILLER UN TRAITEMENT PAR THIENOPYRIDINES?

❖ Ticlopidine

Absence de surveillance de l'effet antiplaquettaire

Recommandation de surveillance de l'hémogramme

❖ Clopidogrel

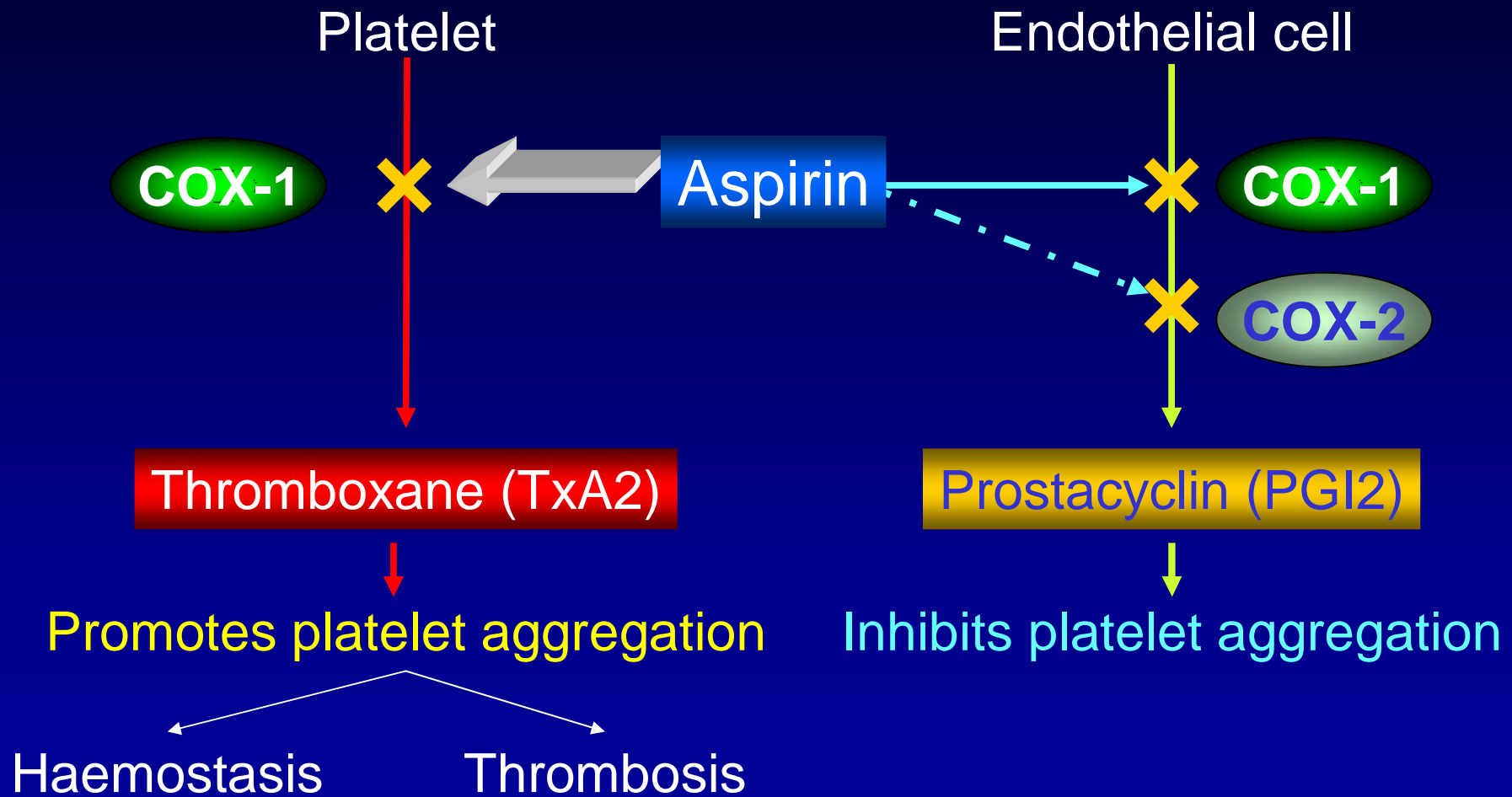
Aussi (voire plus) efficace que la Ticlopidine

Posologie plus faible (75 mg/j vs 500 mg/j)

Dose de charge pour un effet plus précoce

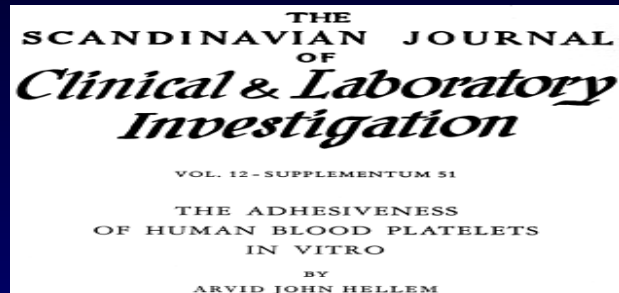
→ Littérature pauvre +++

Effect of aspirin on thromboxane and prostacycline synthesis



History

1960



1961



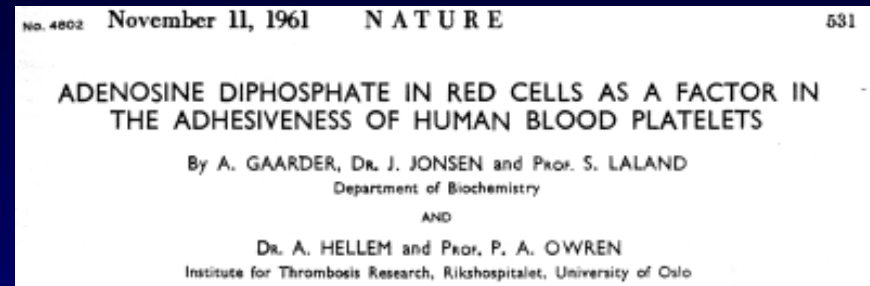
VOL. VI, 1961

Macroscopic Studies of Platelet Aggregation. Nature of an Aggregating Factor in Red Blood Cells and Platelets

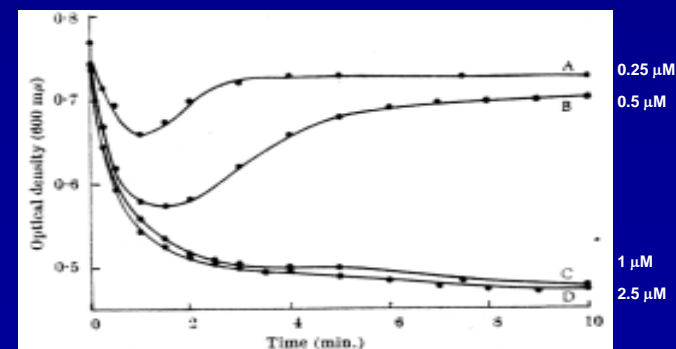
From the Laboratory of the Health Board, Aarhus, Denmark

E. Øllgaard

1961

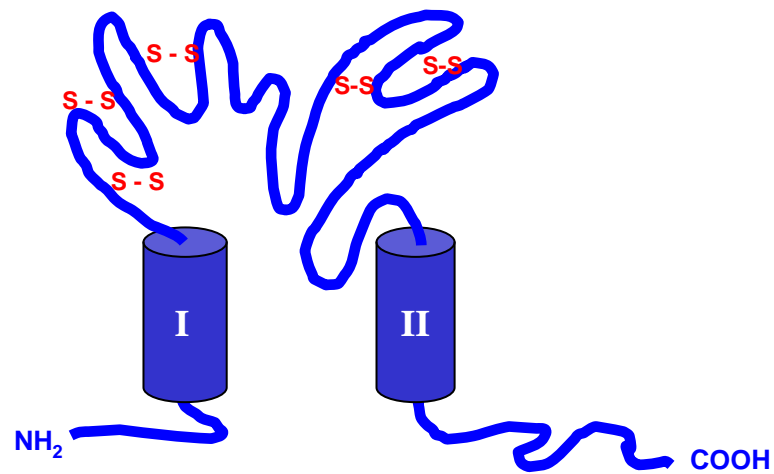


1962



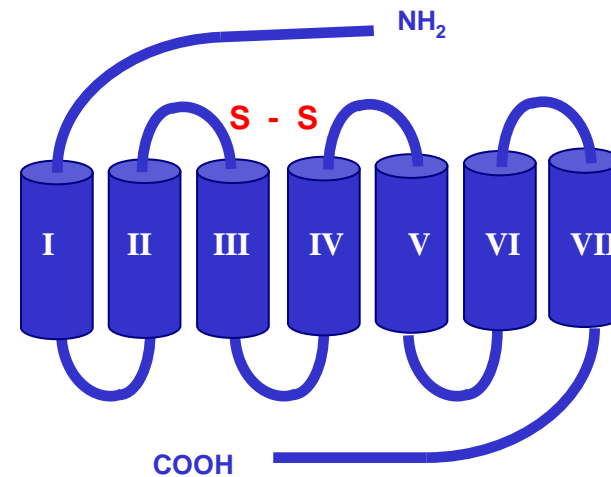
The P2 receptors

P2X



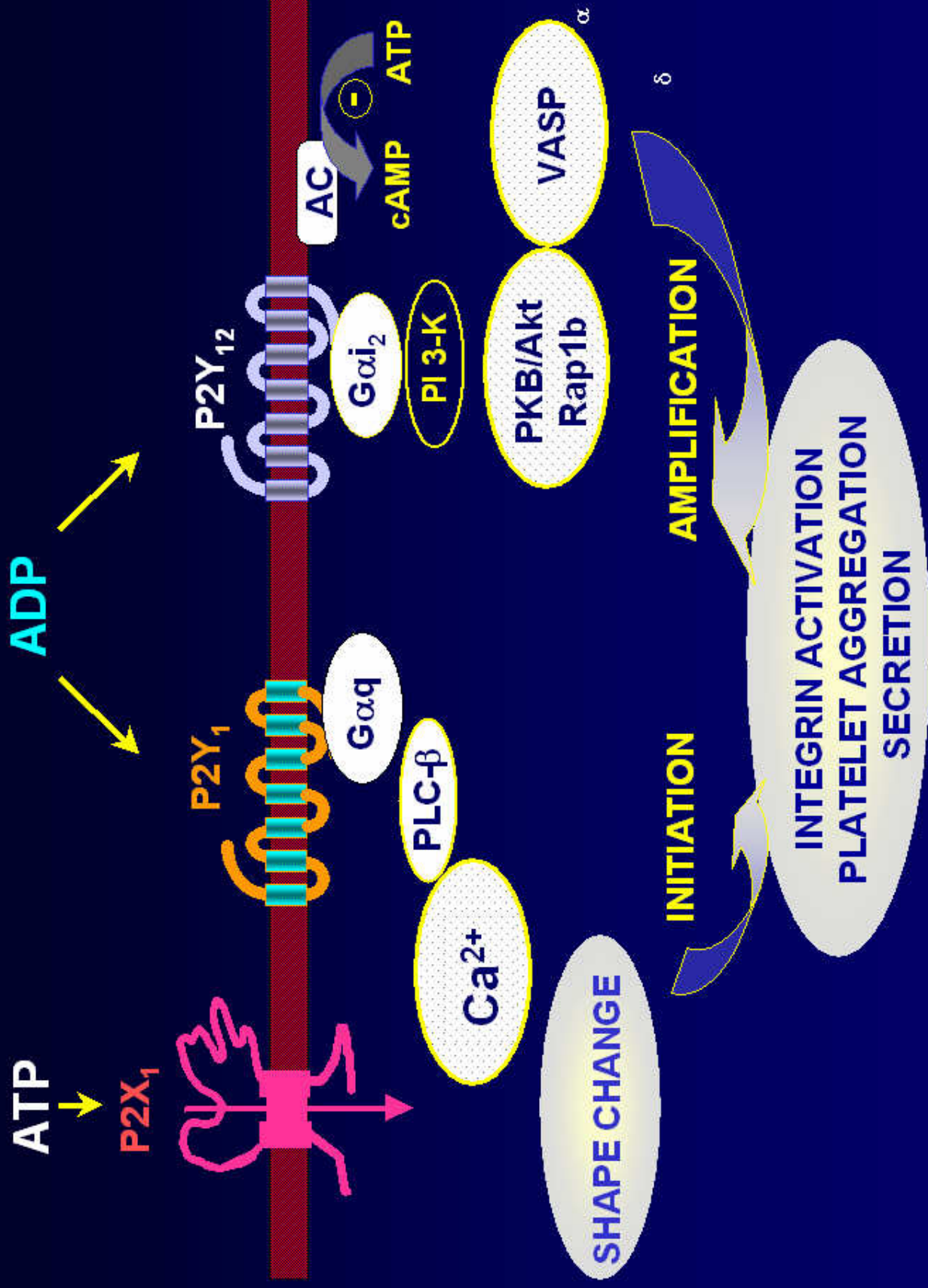
P2X₁ - P2X₇

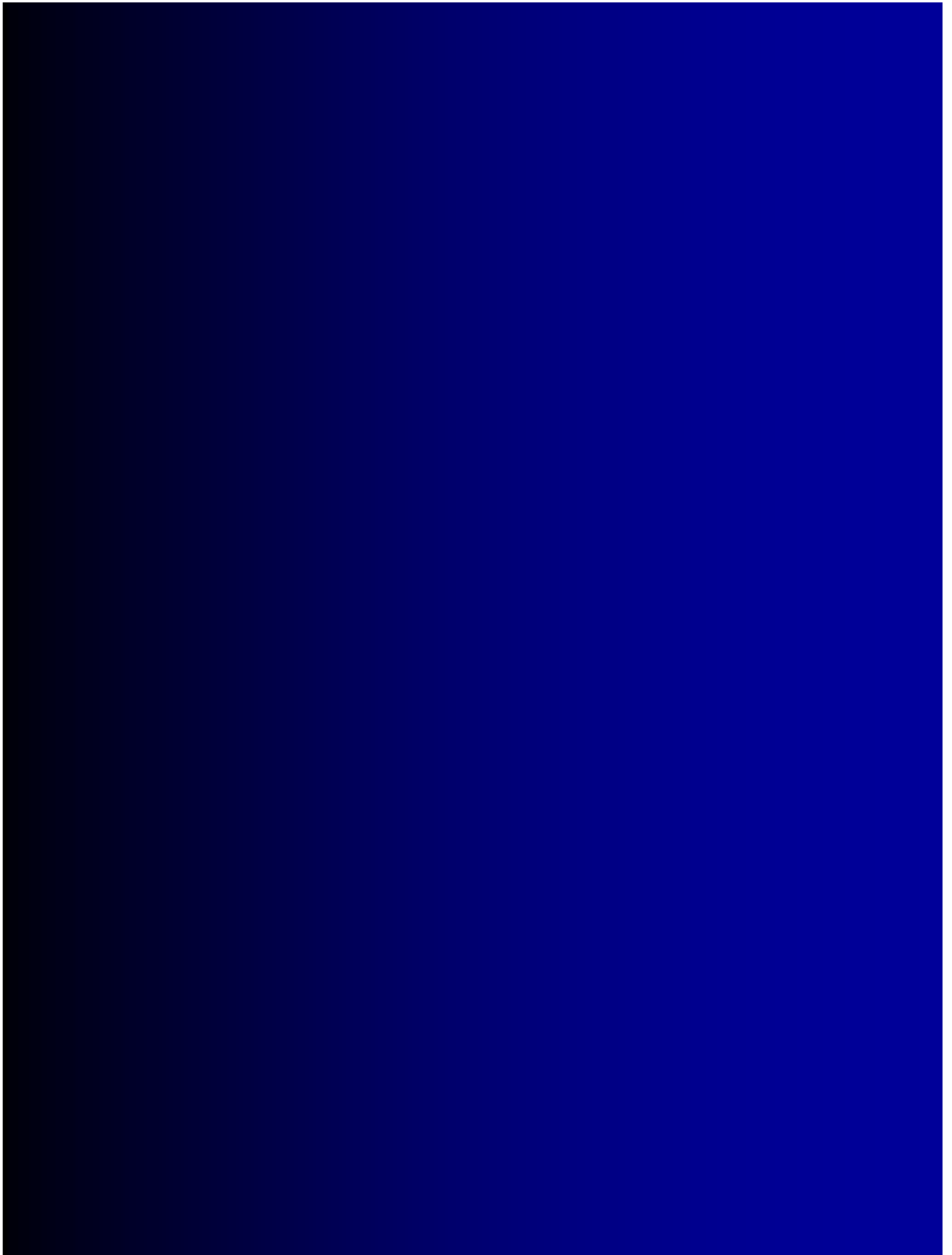
P2Y



P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆, P2Y₁₁,
P2Y₁₂, P2Y₁₃, P2Y₁₄

Role of P2Y₁ and P2Y₁₂ in platelet activation

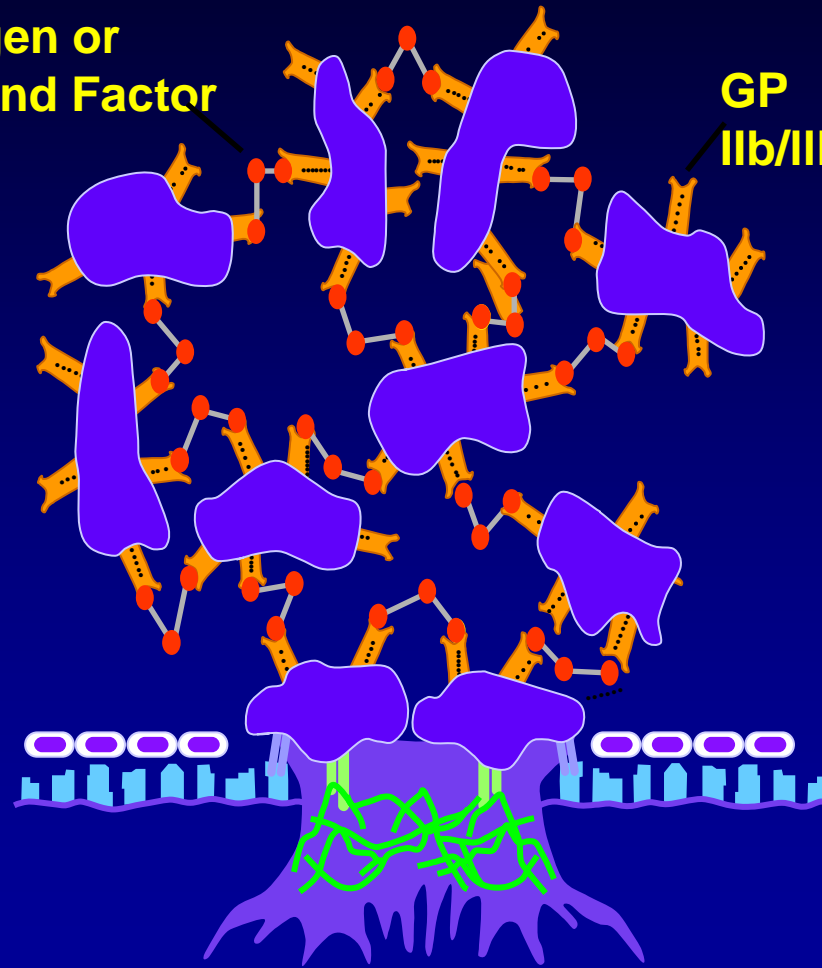


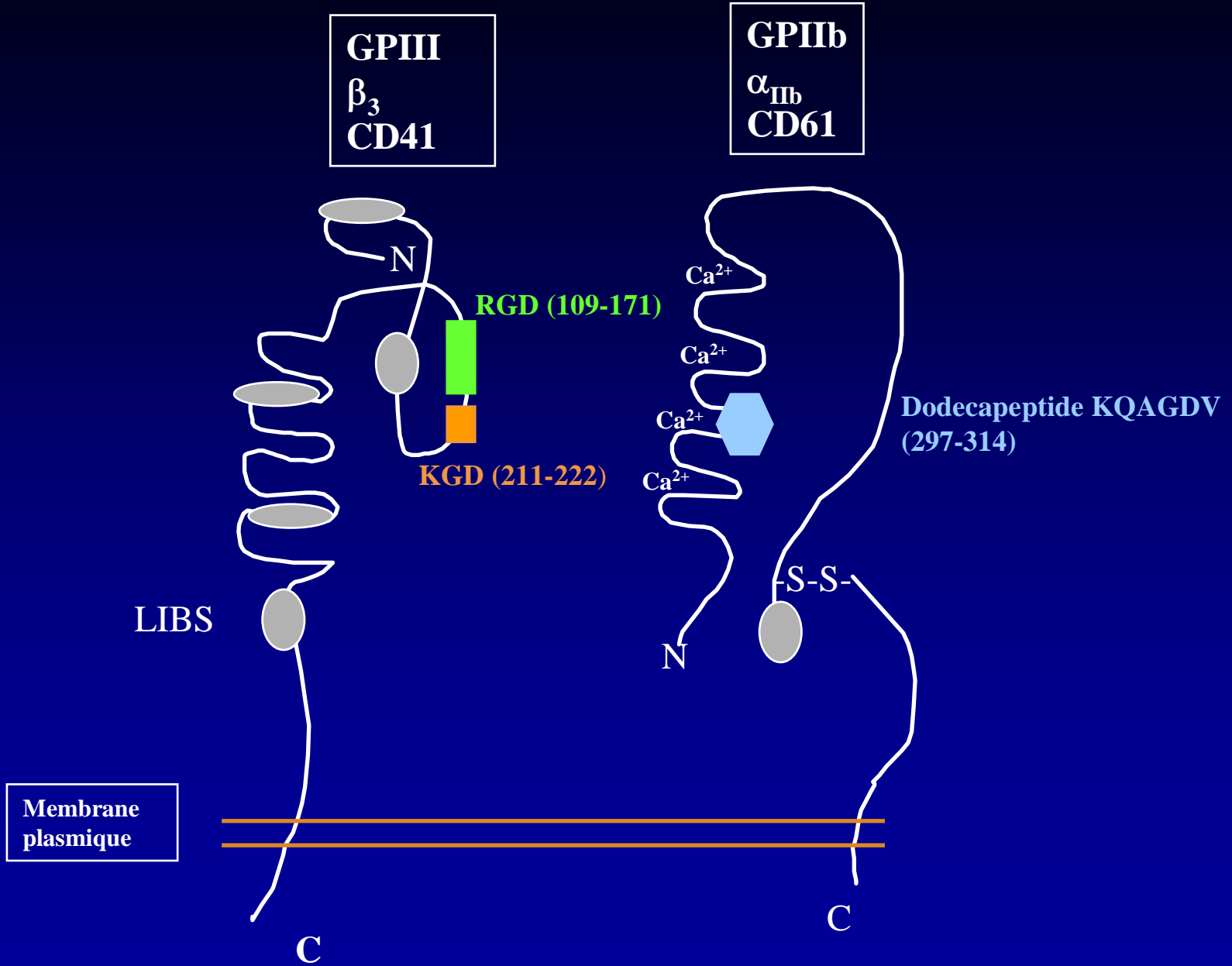


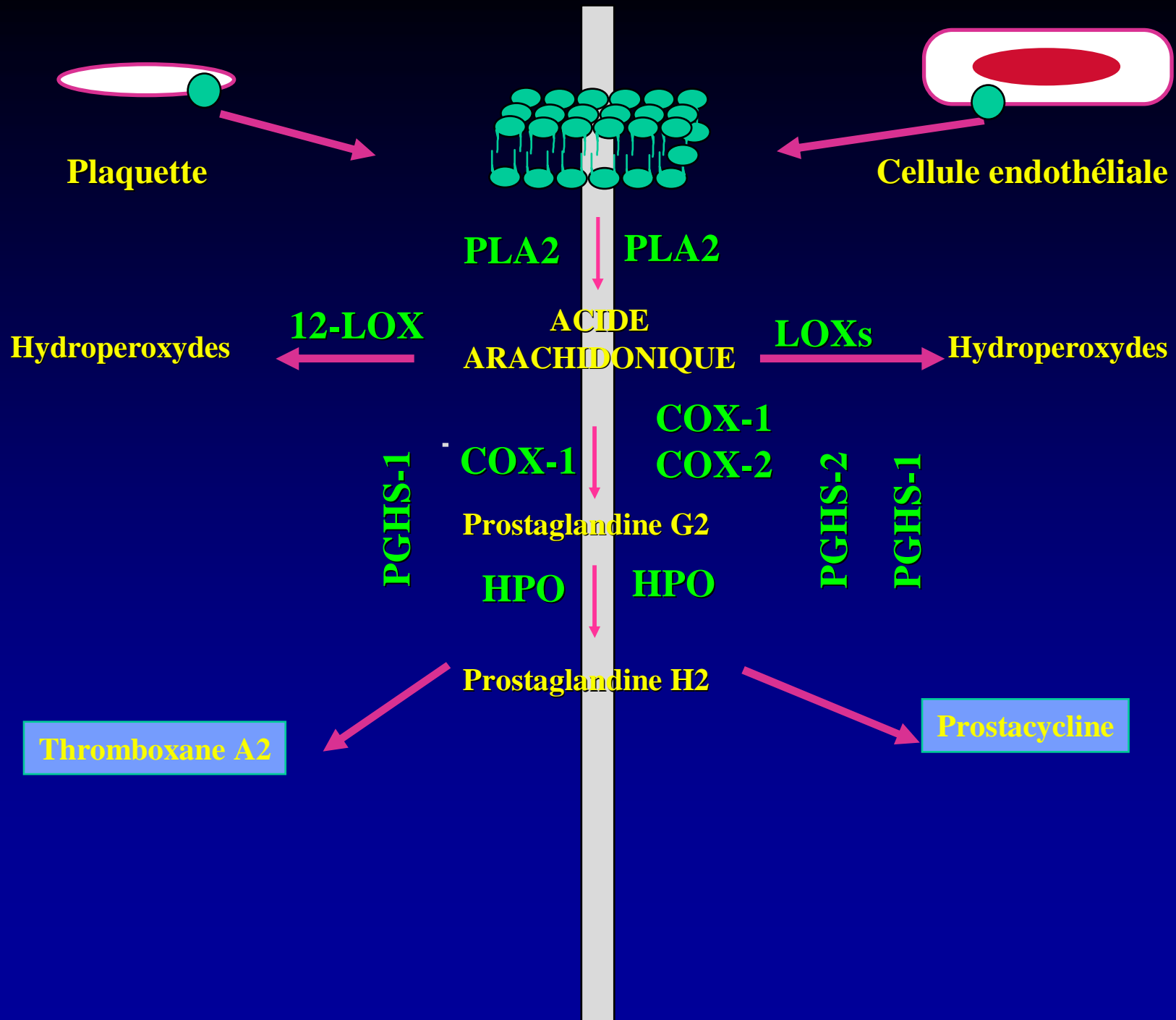
Platelet Aggregation

Fibrinogen or
von Willebrand Factor

GP
IIb/IIIa







BIODISPONIBILITÉ

- ↓ compliance
- Posologie faible
- ↓ l'accès au site actif :
Salicylate, AINS, IPP

DIVERS

- ↑ noradrénaline
- Tabac
- Stress oxydatif
- ↑ 8 iso PGF2 α

POLYMORPHISMES GÉNÉTIQUES

- Récepteurs Collagène
- Cox-1 et Cox-2
- Tx synthétase
- Enzymes/métabolisme AA
- PIA¹/ PIA² des GPIIIa
- val34leu du FXIII

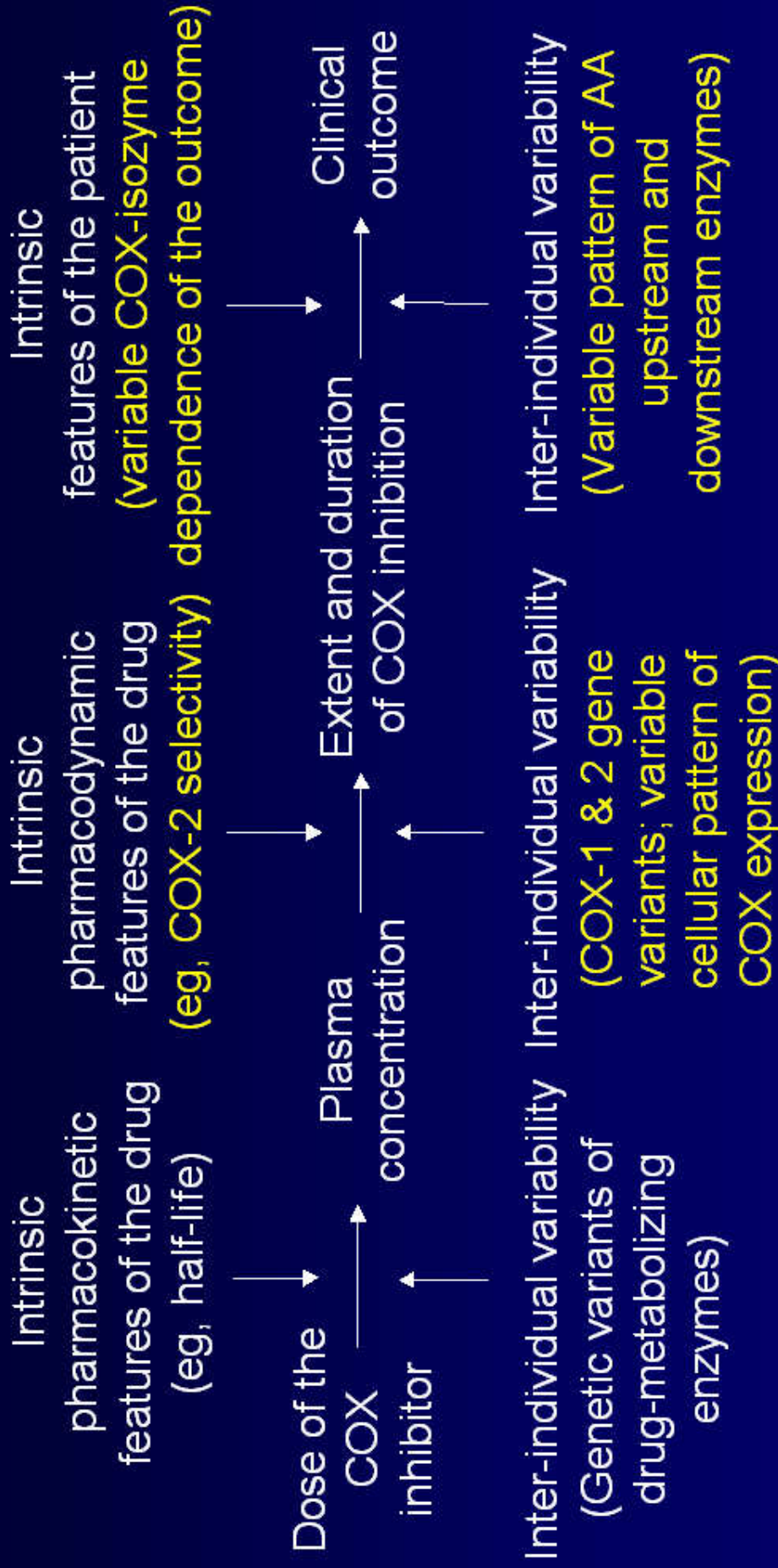
INTERACTIONS VASCULAIRES

- plaquettes/GR
- Plaquettes/GB
- Plaquettes/endothélium
- ↑ TxA2 monocytes/macrophages

FONCTION PLAQUETTAIRE

- ↑ Turn over
- ↑ Cox-2
- ↑ réponse à l'ADP±Collagène
thrombine

Variables that May Influence the Clinical Read-Outs of Selective COX-Isozyme Inhibition



Possible mechanisms of aspirin "resistance" (II)

Single nucleotide polymorphisms

Receptors: GPIIb-IIIa, collagen receptor, thromboxane receptor, etc.

Enzymes: COX-1, COX-2, thromboxane A_2 synthase, etc.

Platelet interactions with other blood cells

Endothelial cells and monocytes provide PGH_2 to platelets (bypassing COX-1) and also synthesize their own thromboxane A_2

Other factors

Smoking, hypercholesterolemia, exercise, stress, etc.

Rather than "resistance", is it:

Aspirin response variability?

Platelet response variability?

Treatment failure (because arterial thrombosis is multifactorial)?

Cellular Factors

- Insufficient suppression of COX-1
- Over-expression of COX-2 mRNA
- Erythrocyte induced platelet activation
- Increased norepinephrine
- Generation of 8-iso-PGF_{2α}

Clinical Factors

- Failure to prescribe
- Non-compliance
- Non-absorption
- Interaction with Ibuprofen

**ASPIRIN
RESISTANCE**

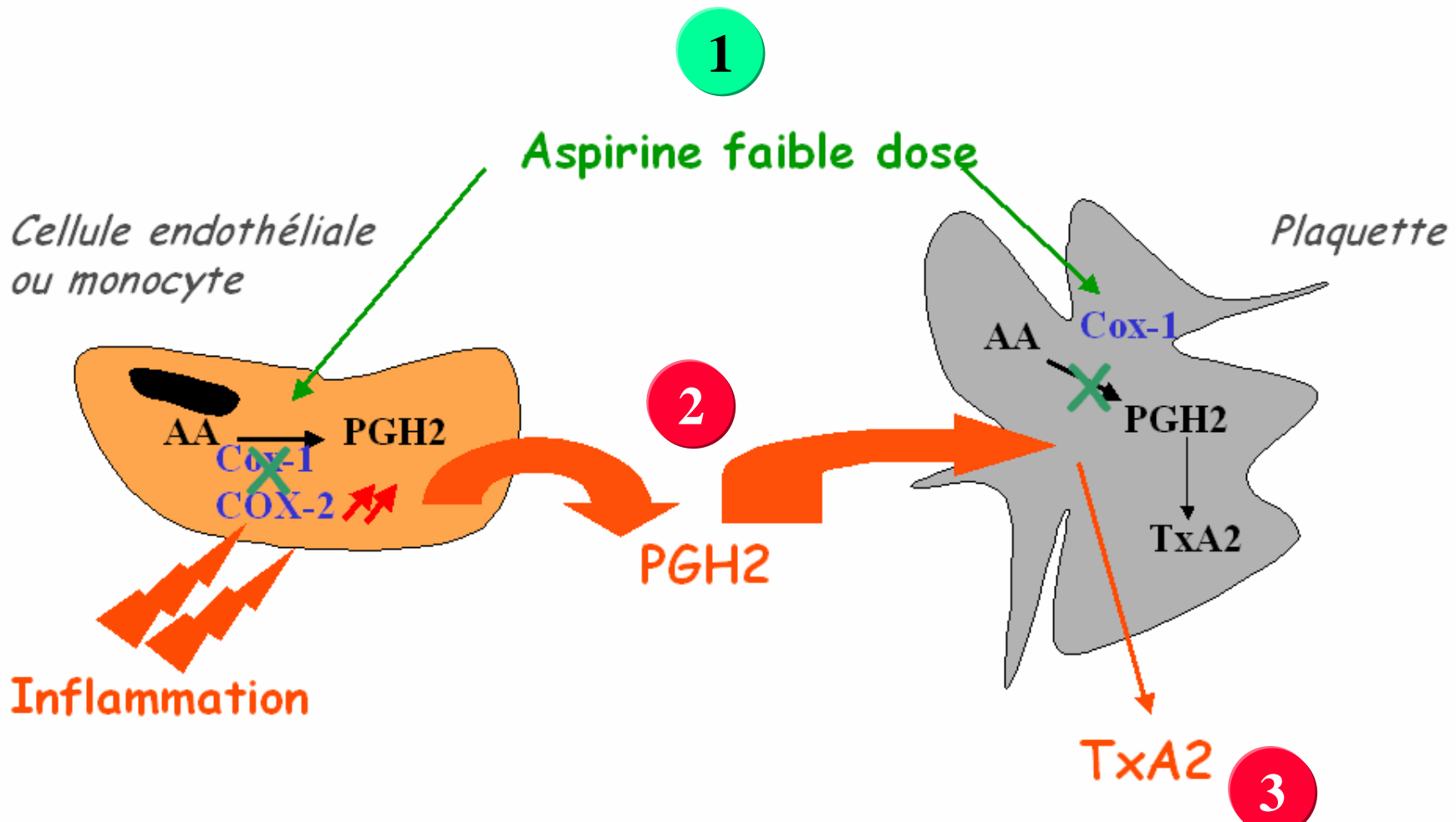
Genetic Polymorphisms

- COX-1
- GPIIb receptor
- Collagen receptor
- vWF receptor

Some of the possible mechanism of apparent aspirin resistance.

COX = cyclooxygenase - GP = glycoprotein -

mRNA = messenger ribonucleic acid - vWF = Von Willebrand factor



1

Aspirine faible dose

Cellule endothéliale
ou monocyte

Plaquette

Inflammation

2

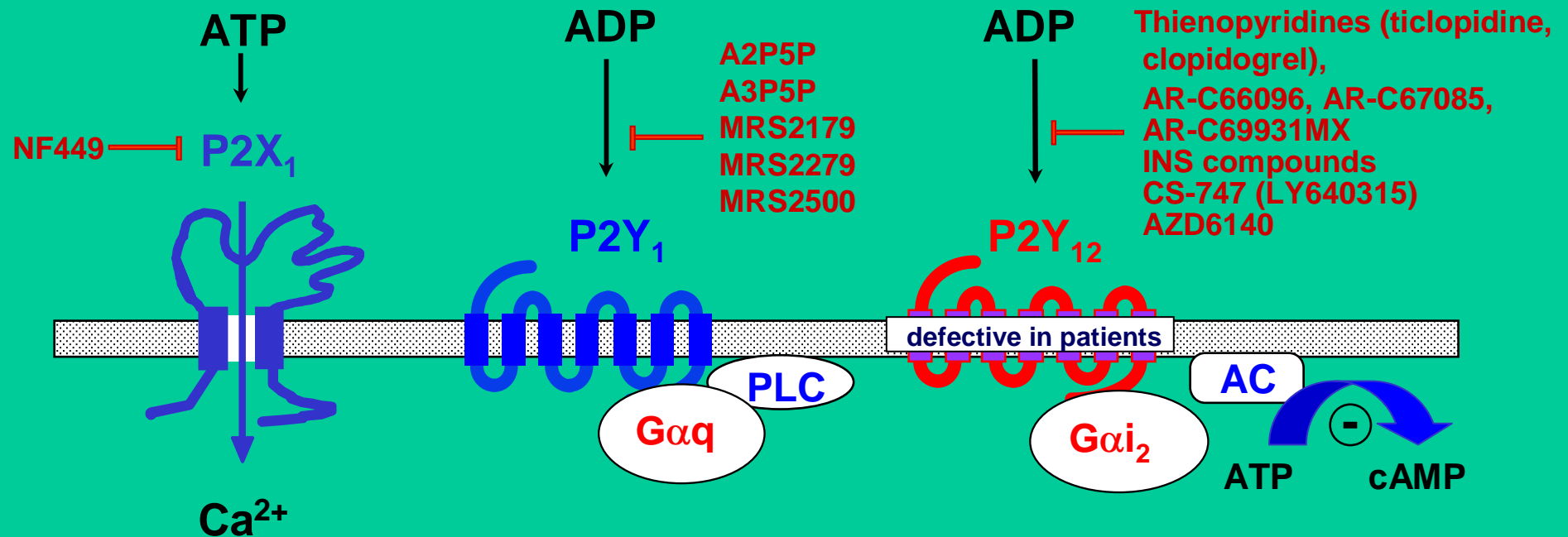
PGH₂

3

TxA₂

Eikelboom et al, 2002

The platelet P2 receptors

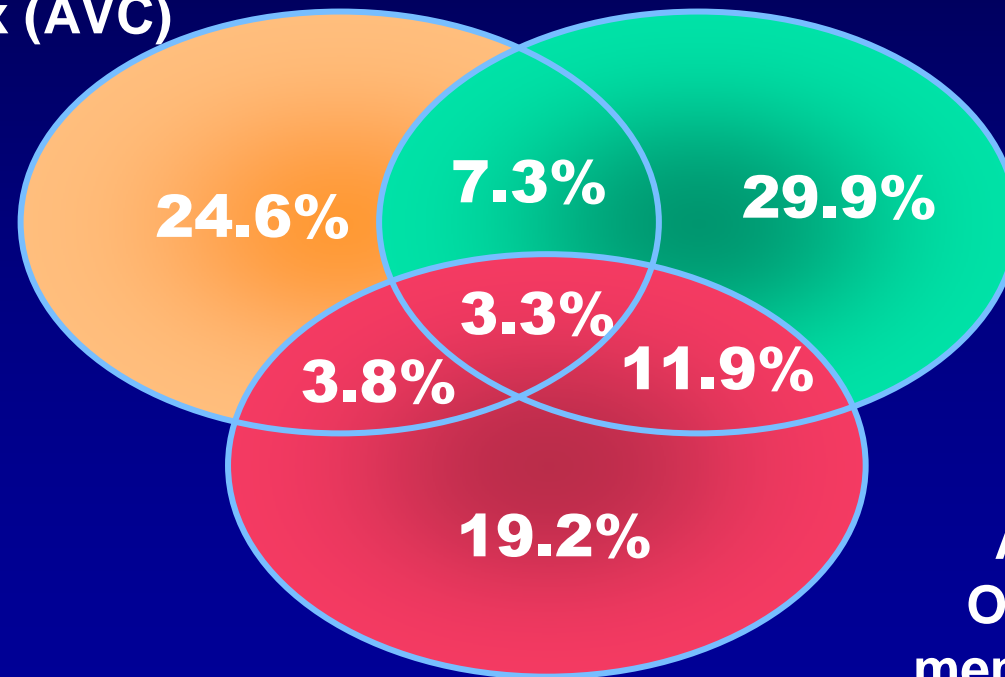


CAPRIE : atteinte plurifocale

19 185 patients

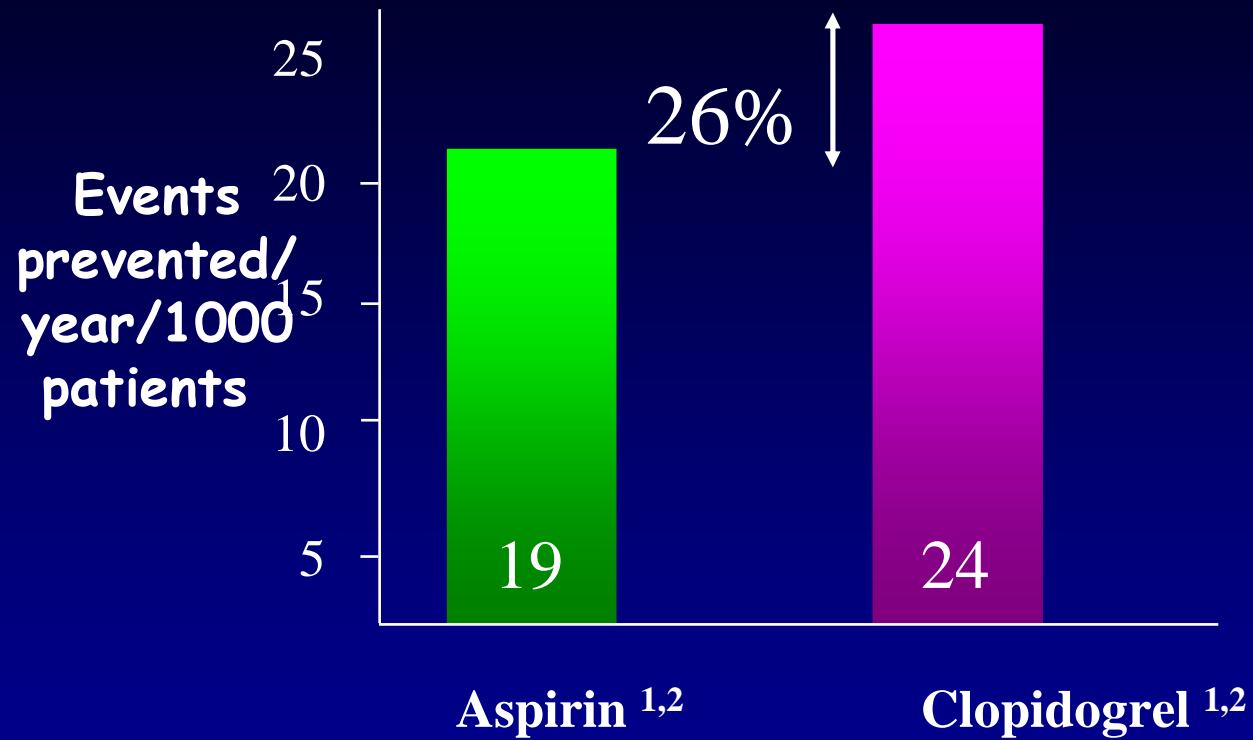
Accidents
vasculaires
cérébraux (AVC)

Atteinte
coronaire
(IDM)



Artériopathie
Oblitérante des
membres inférieurs
(AOMI)

CAPRIE Lancet 1996;348:1329–1339.

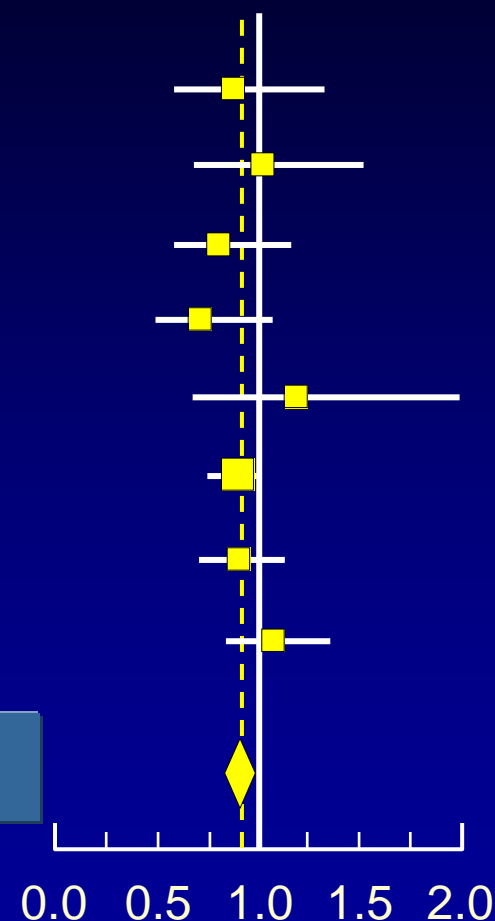


Combined endpoint (MI, ischemic events, vascular death).

CAPRIE Lancet. 1996;348:1329-1339.

IIb / IIIa Receptor Antagonists In Unstable Angina Death and MI at 30 days

Trial	N	IIb/IIIa (%)	Placebo (%)	Redn (%)	Odds Ratio and C.L.
PARAGON-A*	1513	10.6	11.7	11 ± 15	
PARAGON-A**	1526	12.0	11.7	-2 ± 16	
PRISM*	3232	5.8	7.1	19 ± 13	
PRISM-PLUS	1570	8.7	11.9	30 ± 14	
PRISM-PLUS***	695	13.6	11.7	-19 ± 25	
PURSUIT	9461	14.2	15.7	11 ± 5	
PARAGON-B	5169	10.5	11.5	9 ± 8	
GUSTO-IV	7800	8.7	8.0	-8 ± 9	
Total	30966	10.6 %	11.8 %	8±4	



- Test for heterogeneity. Chi square = 9.07
- Treatment effect 2P = 0.027

- Metaanalysis of large GP IIb/IIIa inhibitor trials in unstable Angina/non ST elevation MI.

Antithrombotic Trialists Collaboration

297 studies involving 212 000 patients receiving out platelet therapy - 448 apparently randomised trials

Main listed drugs and combination of drugs :

- Aspirin alone at different doses
- Dipyridamole
- Ticlopodine
- Clopidogrel
- Picotamide
- Triflusal
- Ridogrel
- Indobufen - Flurbiprofen
- Sulfinpyrazone
- Anti IIb IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatide).
- Aspirine + dipyridamole
- Aspirine + ticlopidine or clopidogrel
- Aspirine + IV GPIIb/IIIa inhibitor

B M J January 12, 2002

Antithrombotic Trialists' Collaboration BMJ 2002;321:71-86

Méta-analyse : AP vs placebo 135 000 patients ; 197 essais
comparaison ≠ AP 77 000 patients ; 90 essais

Inclusion : patients à risque d'événement vasculaire > 2 %/an

coronarien : IDM, angor stable/instable, angioplastie

cérébro-vasculaire : AVC ou AIT

AOMI : claudication, revascularisation

Evaluation : évènements vasculaires majeurs : IDM, AVC, DC

Antiplaquettaires (10,7%) vs Contrôle (13,2%)

Réduction OR = 22 %

Aspirine : 75 - 160 mg/j après dose de charge de 160 - 300 mg

Dipyridamole + Aspirine vs Aspirine : NS

Clopidogrel ou Ticlopidine > Aspirine : RRR ≈ 10 %

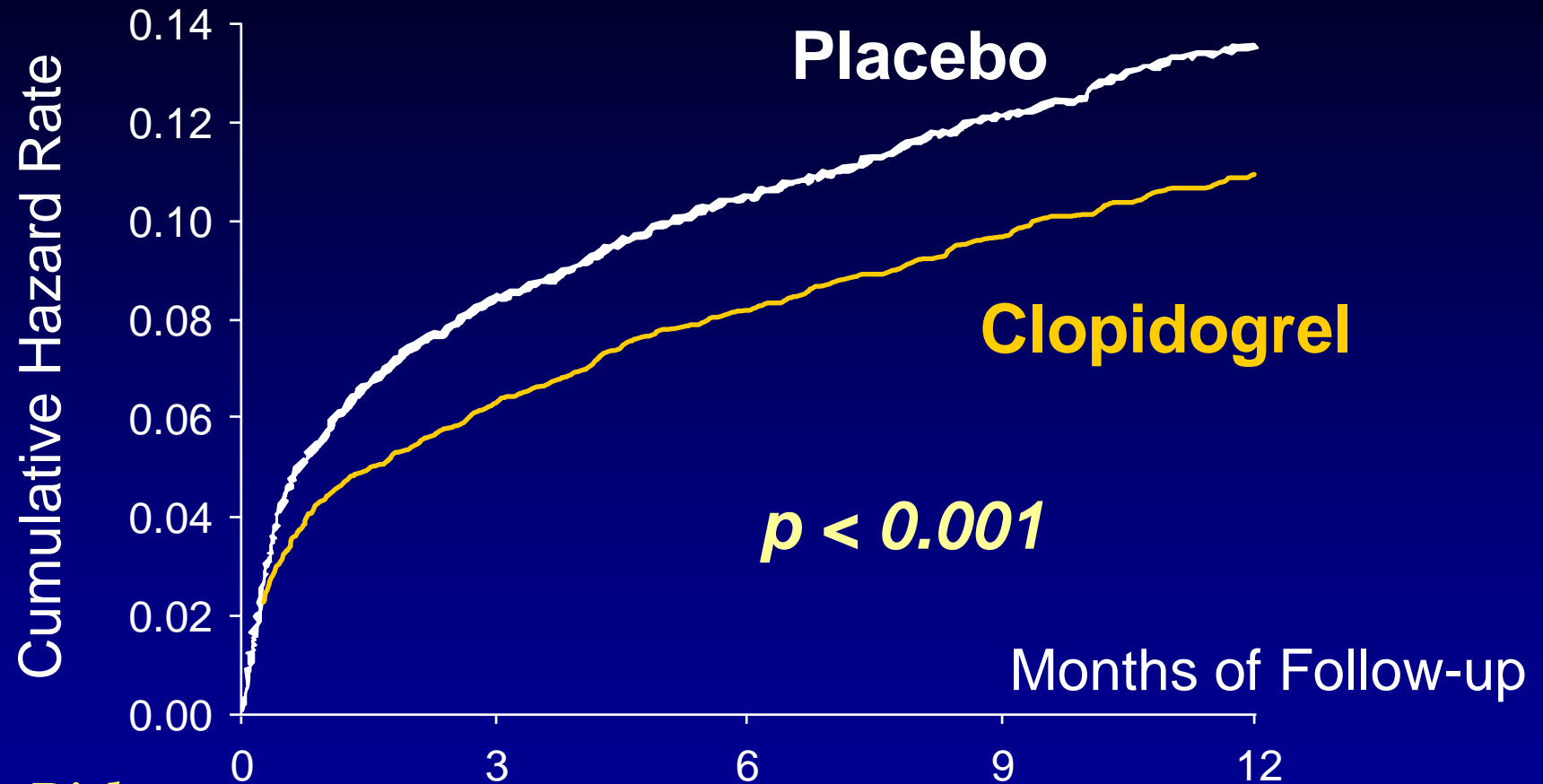
ETUDE CURE

EFFICACITE

	Clopidogrel <i>n = 6229</i>	Clopidogrel + Aspirine* <i>n = 6603</i>	p ou RR
Crit. cumulé (DC, IDM AVC)	9,3 %	11,4 %	< 0,001
2 ^{ème} Crit. ischémie réfractaire	16,5 %	18,8 %	< 0,001
Décès cardio-vasculaire	5,1 %	5,5 %	
Infarctus du Myocarde	5,2 %	6,7 %	(0,67-0,89)
Ischémie réfractaire	8,8 %	9,3 %	NS
AVC	1,2 %	1,4 %	

NEJM 2001

Clopidogrel in addition to aspirin for acute coronary syndromes without ST-segment elevation



No at Risk

Placebo	6303	5780	4664	3600	2388
Clopidogrel	6259	5866	4779	3644	2418

ETUDE CURE

TOLERANCE

(%)	Clopidogrel Aspirine <i>n = 6259</i>	Aspirine <i>n = 6303</i>	p
Hémorragies majeures	3,7	2,7	p < 0,001
Mettant vie en danger	2,2	1,8	p = 0,13
Hémorr. fatales	0,2	0,2	
Hémorr. cérébrales	0,1	0,1	
Hémorr. non majeures	1,5	0,9	p = 0,002
- Gasto intestinales	0,3	0,7	
- Rétropéritonéales	0,1	0,1	
- Hématuries	0,1	0,1	
- Ponctions Artérielles	0,6	0,3	
Hémorr. mineures	5,1	2,4	p < 0,001

ETUDE C U R E

TOLERANCE

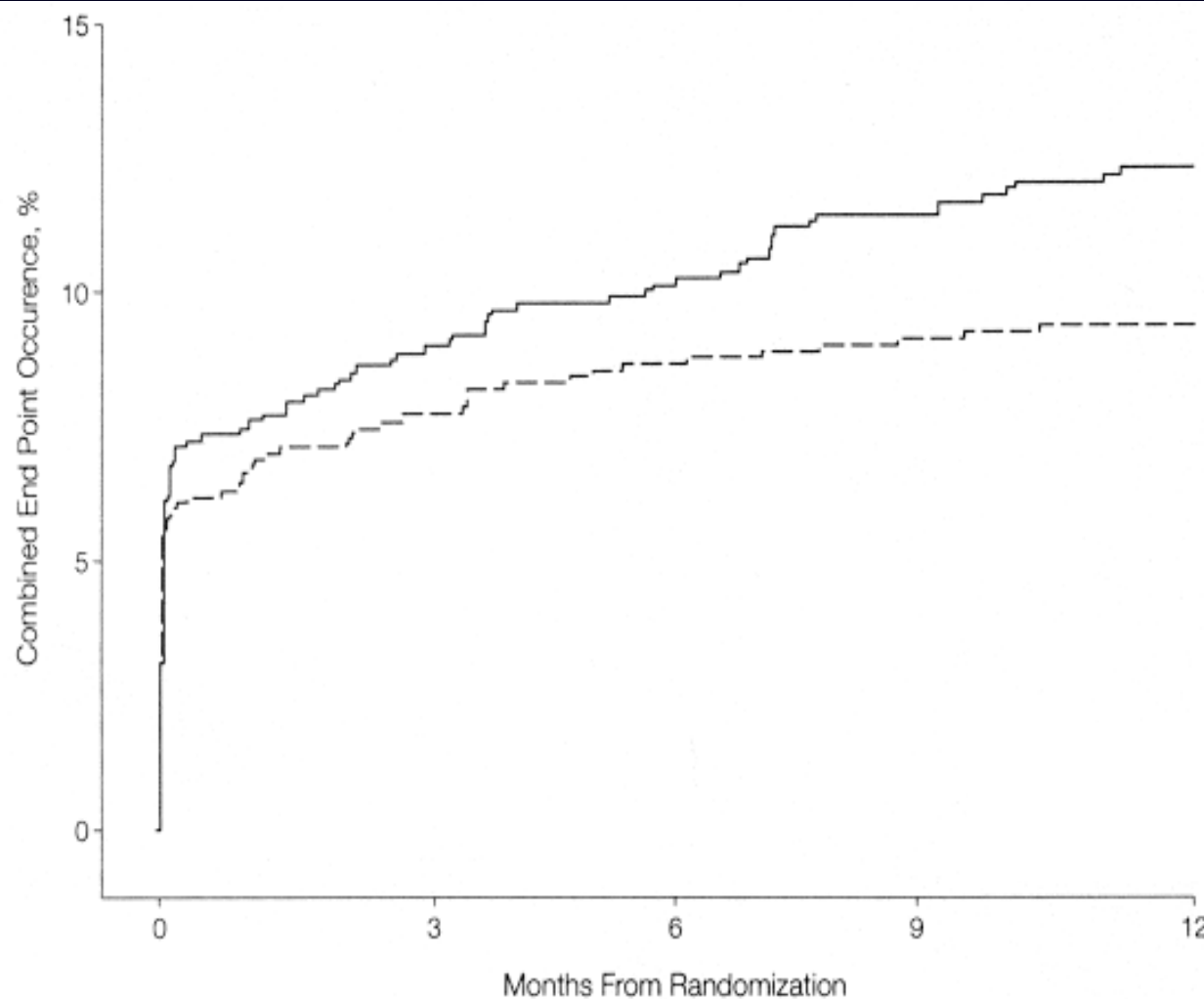
- Neutropénie, thrombopénie absence de différence
- Augmentation de saignement post-opératoire si arrêt Clopidogrel vs Aspirine pendant moins de 5 jours et absence d'excès de saignement si arrêt > 5 jours.

ETUDE CREDO

Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation

- Essai randomisé en double aveugle (n=2116)
dans l'angioplastie coronaire
- A l'inclusion : (1) Clopidogrel (300 mg) plus aspirine (n=1053)
(2) Aspirine seule (n=1063)
J1-J28 : Clopidogrel (75 mg/j) plus aspirine
1-12 mois : (1) Clopidogrel (75 mg/j) plus aspirine
(2) Aspirine seule
- Critère combiné de jugement à 1 an :
décès, IDM, AVC, revascularisation
- Tolérance hémorragique (ns)

BENEFICE DE CLOPIDOGREL + ASPIRINE



Aspirine seule

*Clopidogrel
+
Aspirine*

No. at Risk

Clopidogrel	1053	931	920	909	901
Placebo	1063	929	910	881	863

Etude CREDO, JAMA 2002

Antiplaquettaire - Etude MATCH

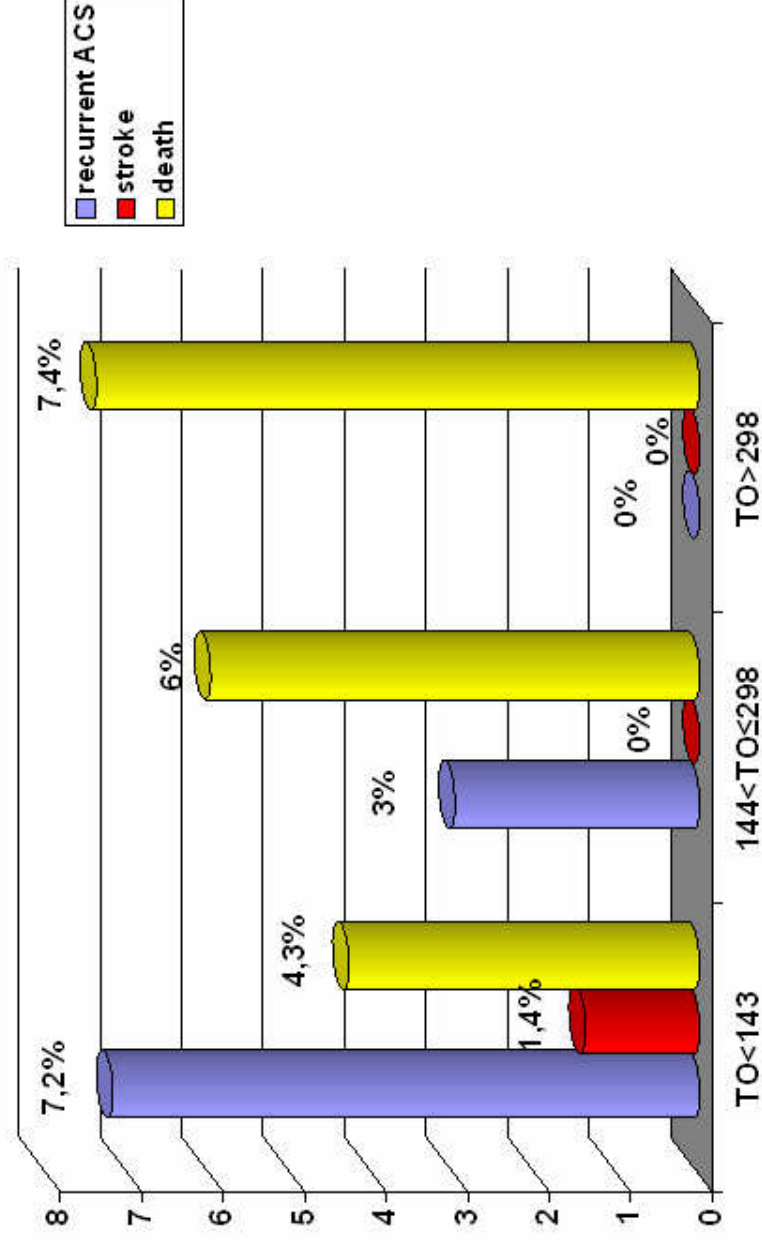
Suivi de 18 mois

Critère de jugement	Clopidogrel 75 n= 3802	Clopidogrel 75 + Aspirine 75 n = 3797
Efficacité (score*)	16.7	15.7
AVC %	9.1	8.9
Décès %	5.3	5.3
Hémorragies majeures %	1.3	2.9

* Critère composé : infarctus du myocarde, AVC ischémique, décès de cause vasculaire ou réhospitalisation pour événement aigu ischémique

Heartwire – 13 mai 2004

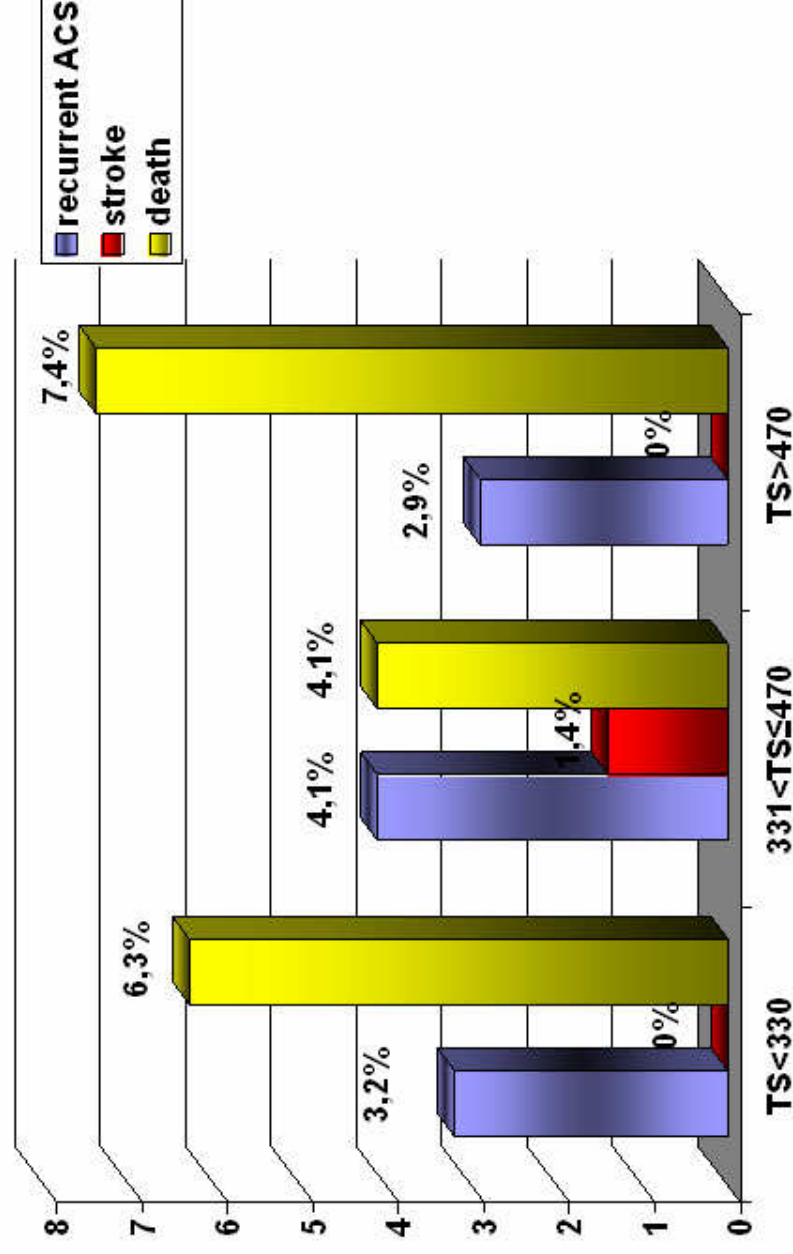
Interest of PFA-100 for aspirin non-responsiveness detection and prediction of cardiovascular recurrent events in stable coronary artery patients



Risque de récurrence ischémique OR=2,1; IC95% [1,73-2,48] ; p=0.013)

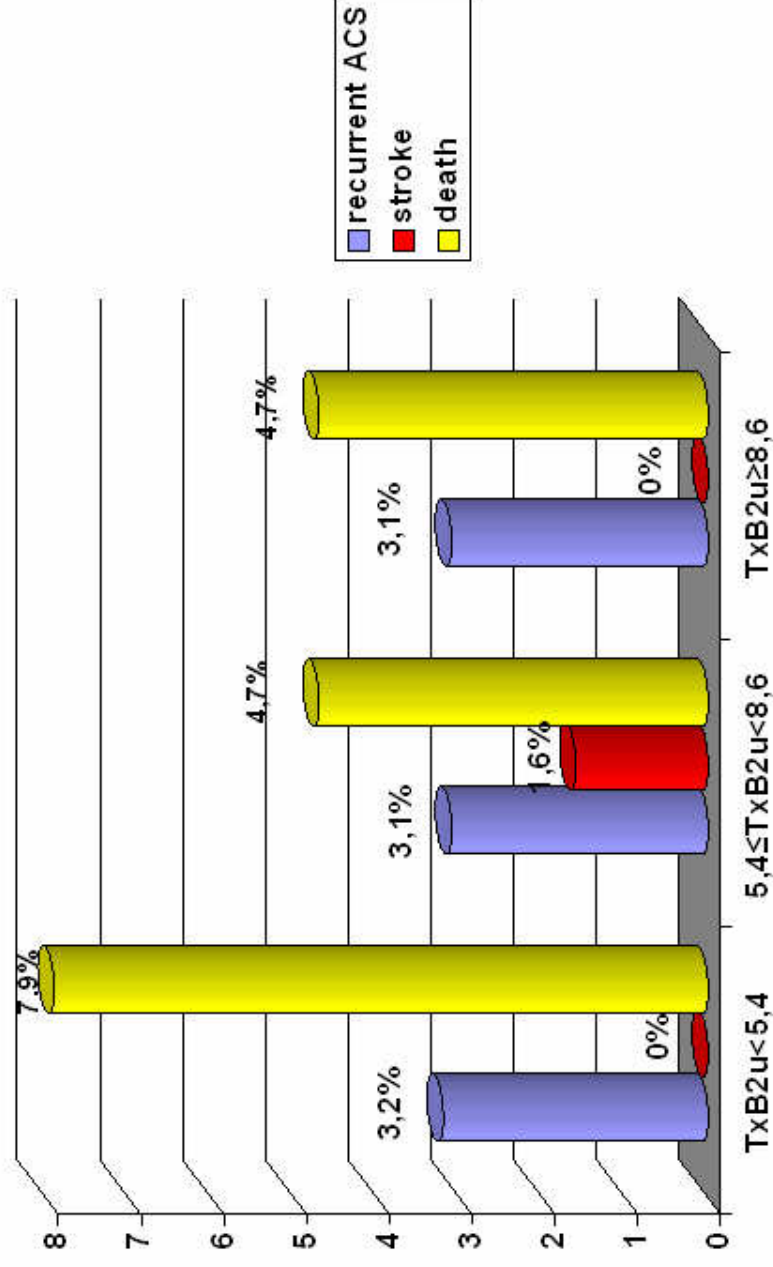
Addad et al, soumis

Interest of PFA-100 for aspirin non-responsiveness detection and prediction of cardiovascular recurrent events in stable coronary artery patients



Addad et al, soumis

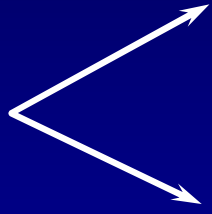
Interest of PFA-100 for aspirin non-responsiveness detection and prediction of cardiovascular recurrent events in stable coronary artery patients



Addad et al, soummis

ETUDE Clopidogrel ou Placebo + Aspirine dans les syndromes coronariens aigus sans élévation ST

- Etude Clopidogrel dans angor instable pour prévenir récurrences **CURE**

→ 12 562 patients 
6529 = Clop. + Asp.
6300 = Aspirine

Suivi 3 à 12 mois

- Critères de jugement Décès - IdM ou AVC
9,3% vs 11,4% $p < 0,001$

NEJM 2001

RESISTANCE AU CLOPIDOGREL

→ Liée à une Interaction Médicamenteuse...

Atorvastatine

Métabolisé par cytochrome P450 (CYP3A4) (forme lactone+++)

Lovastatine, la Simvastatine (lipophile)

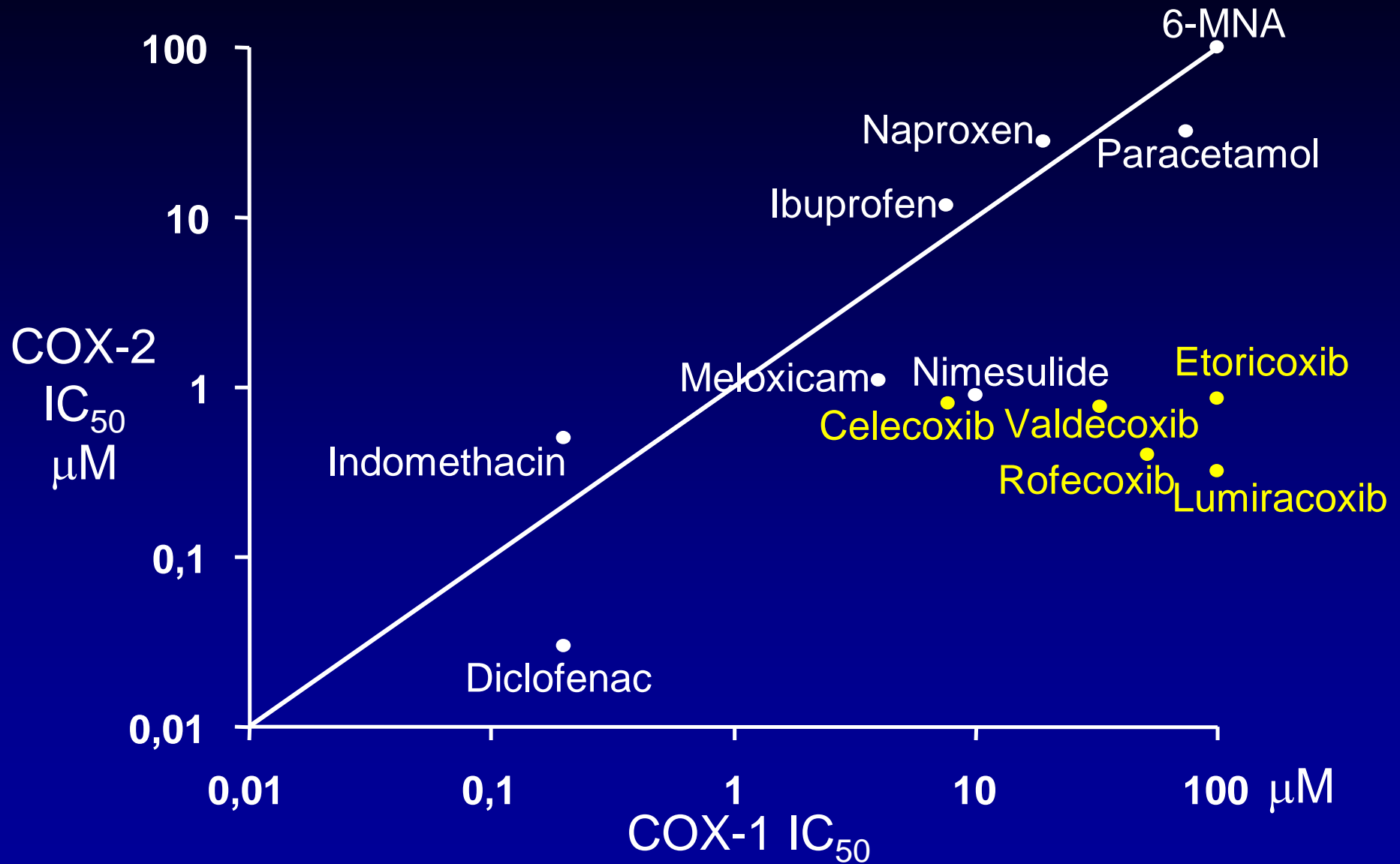
⇒ Inhibent la conversion hépatique du Clopidogrel par le CYP3A4 en métabolite actif

≠ Pravastatine, Fluvastatine, Rosuvastatine (hydrophile, CYP2C9)

→ **Absence de retentissement dans les études cliniques**

(Lau et al, 2003 et 2004)

Human Whole Blood COX-1/COX-2 Assays



Updated from FitzGerald & Patrono, N Engl J Med 2001; 345:433-442

ETUDE C U R E

- Clopidogrel 75 mg + Aspirine
versus Aspirine seule 75 à 325 mg
3 mois à 1 an durée moyenne : 9 mois
- Risque hémorragique, significativement plus élevé
pour l'association Clopidogrel-Aspirine.

Clopidogrel Landmark Trials

Trial	Patients	Regiment	Composite end-point (AMI, Stroke, CV death)
Clopidogrel vs Aspirin in pts at risk of Ischemic Events (CAPRIE 1996)	19185 pts with recent AMI, stroke, PAD	Clopidogrel 75 mg/d vs ASA 325 mg/d	8.7% RRR after 1,9 ys follow up
Clopidogrel in Unstable angina to prevent recurrent events (CURE 2001)	12562 pts	ASA 325 mg+clopidogrel 75 mg vs ASA 325 mg+placebo	20% reduction after 9 mo follow up
Clopidogrel for the reduction of events during observation (CREDO 2002)	2116 pts with elective PCI	ASA 325 mg+clopidogrel 75 mg vs ASA 325 mg+placebo	27% reduction after 1 y follow up

RESISTANCE AGREGOMETRIQUE ET RISQUE DE THROMBOSE DE STENT?

Etude cas contrôle

ATCD de Thrombose de Stent (ST; n=23)

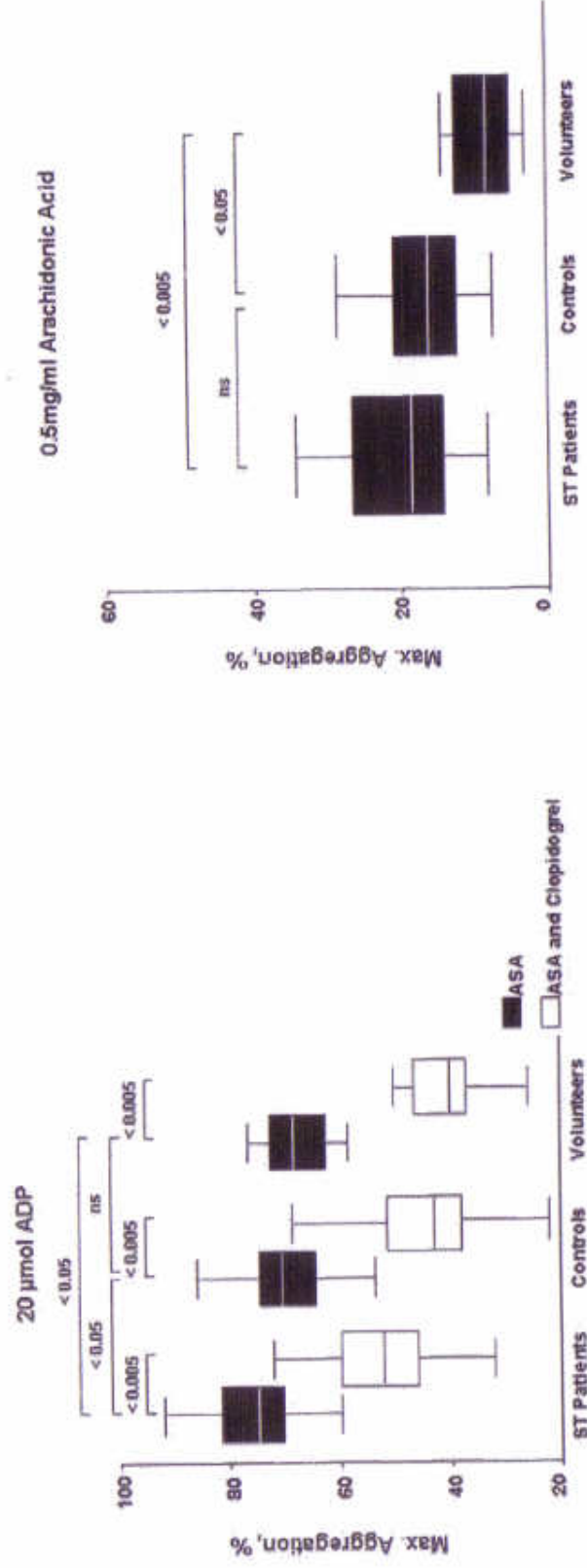
Porteurs de stent (> 6 mois) (contrôles; n=50)

Volontaires sains (n=9)

Aspirine 100 mg/j pdt 1mois => tests
+ Clopidogrel (300 mg; 75 mg/j) pdt 1mois => tests

Résistance si réponse $\geq 70\%$ à l'ADP 5 ou 20 μM
et/ou $\geq 20\%$ à l'AA (0.5 mg/ml)

STENT THROMBOSIS IS ASSOCIATED WITH AN IMPAIRED RESPONSE TO ANTIPLATELET THERAPY



Wenaweser et al, JAAC 2005