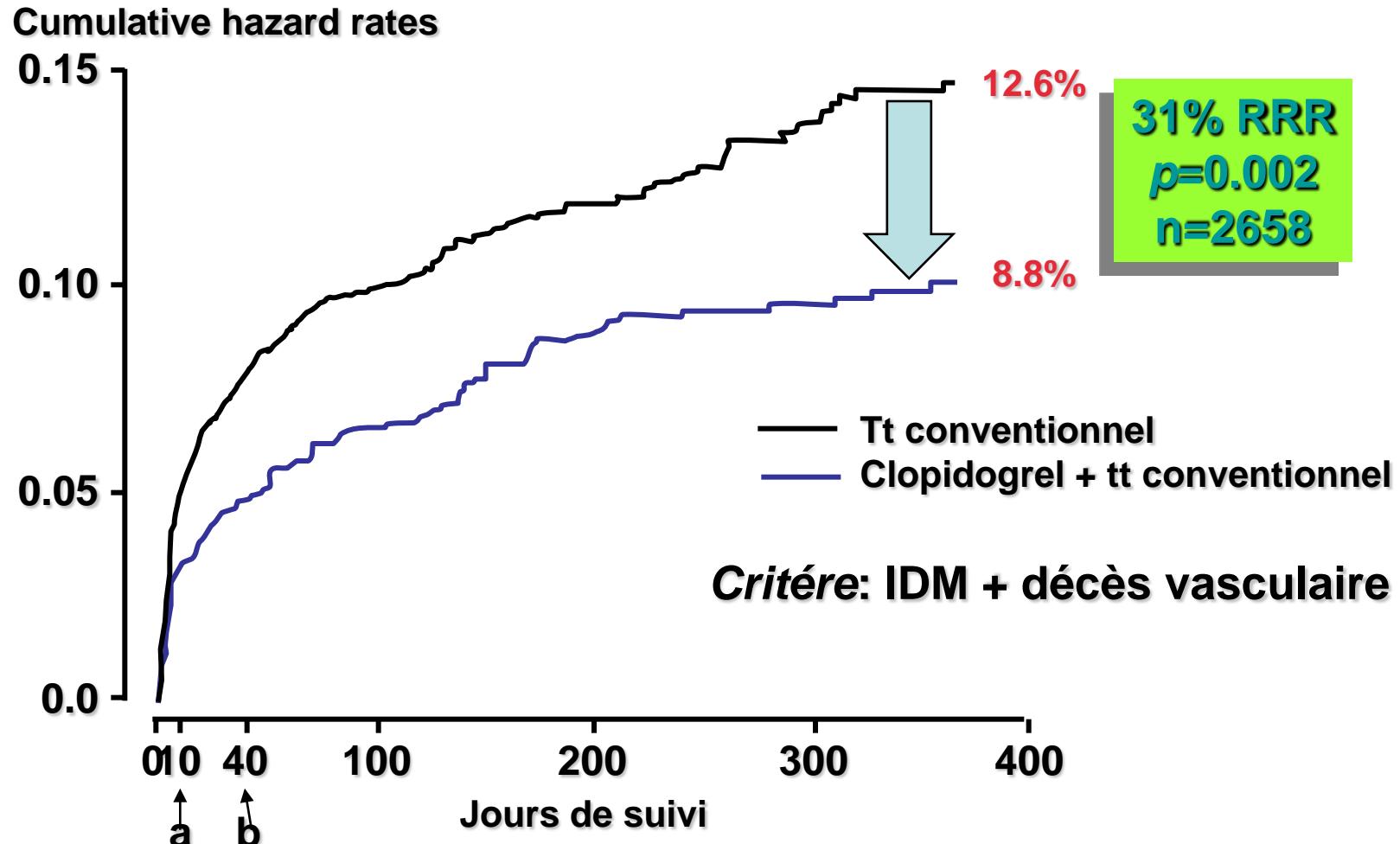


Peut-on remplacer le Clopidogrel ?

Pr E. FERRARI



Résultats à long terme de la randomisation à la fin du suivi

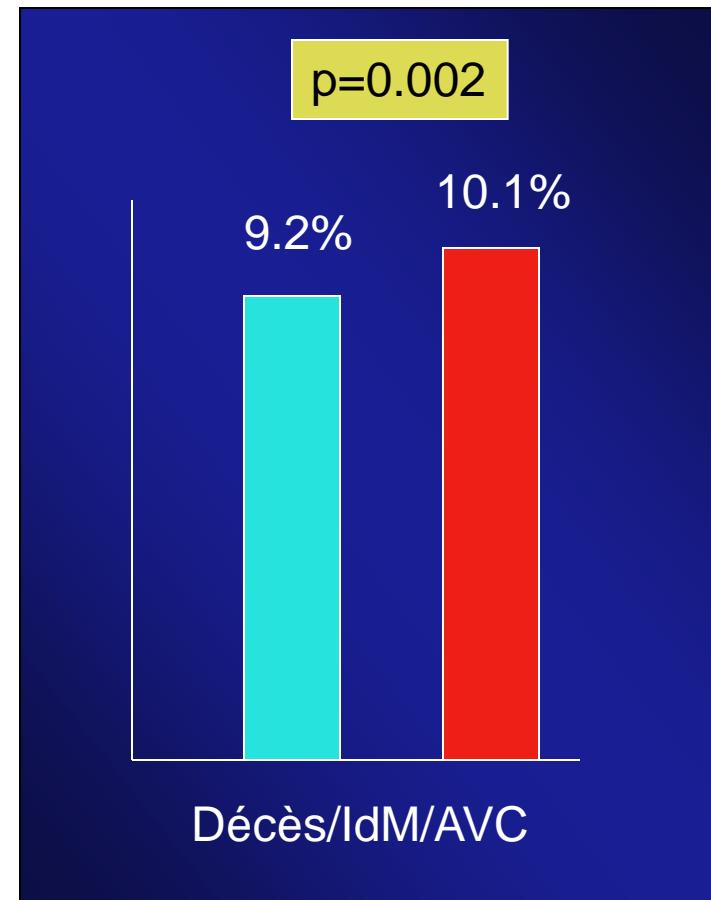
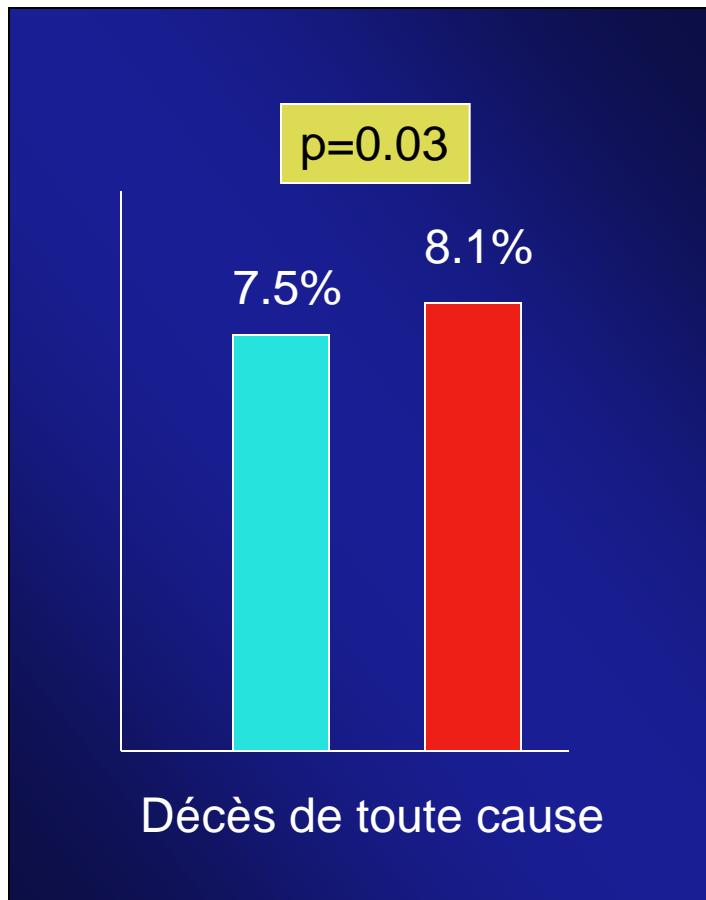


a = délais médian randomisation /ACP (10 jours)

b = 30 jours après ACP

Commit (Clopidogrel and Metoprolol in MI Trial)

Lancet 2005;366:1607-21



n=45 852 IdM

Sans sur-risque hémorragique

Indications des angioplasties dans CREDO

IdM récent 14%

Angor instable 53%

Angor stable 33%

Cumulative hazard rates

0.15

0.10

0.05

0.0

0

3

6

9

12

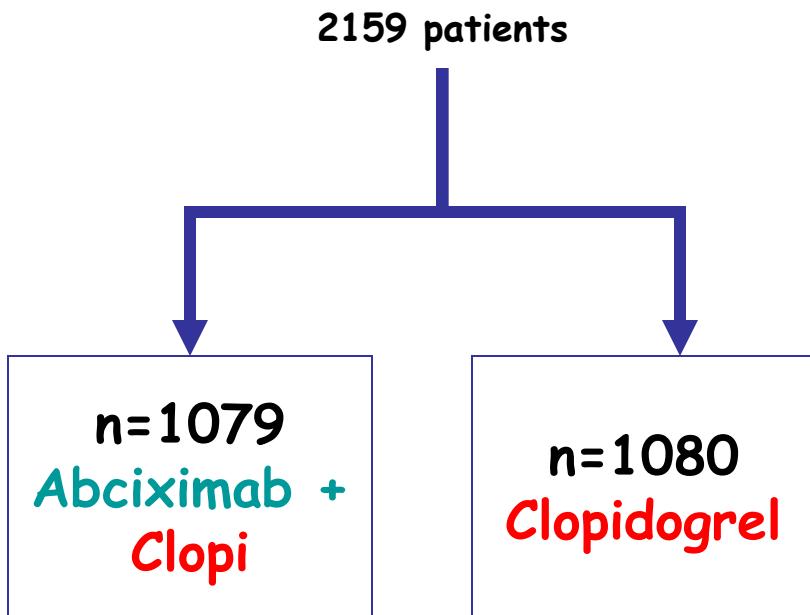
mois de suivi

— placebo
— Clopidogrel

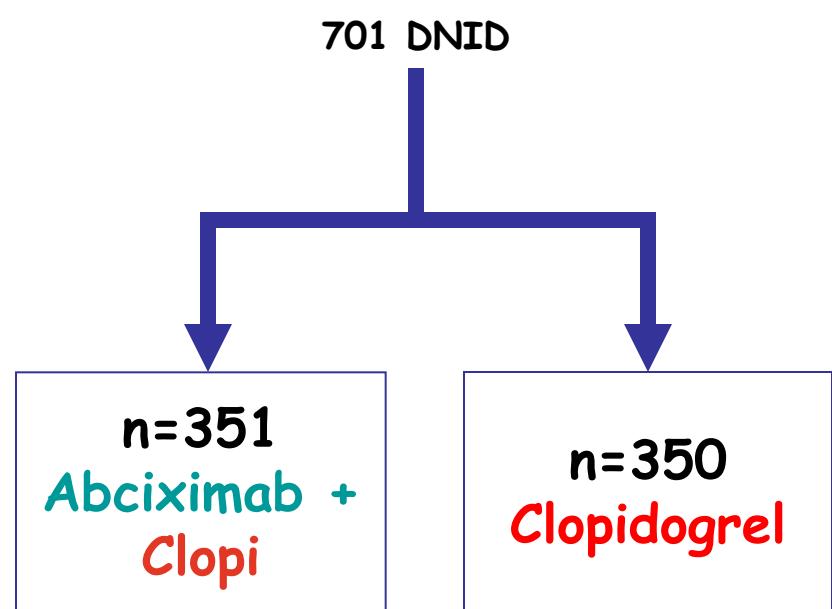
Critère: décès+IdM+AVC

26.9% RRR
 $p=0.02$
 $n=2116$

ISAR-REACT
(Angor à bas risque)
Kastrati et al N Engl J Med 2004

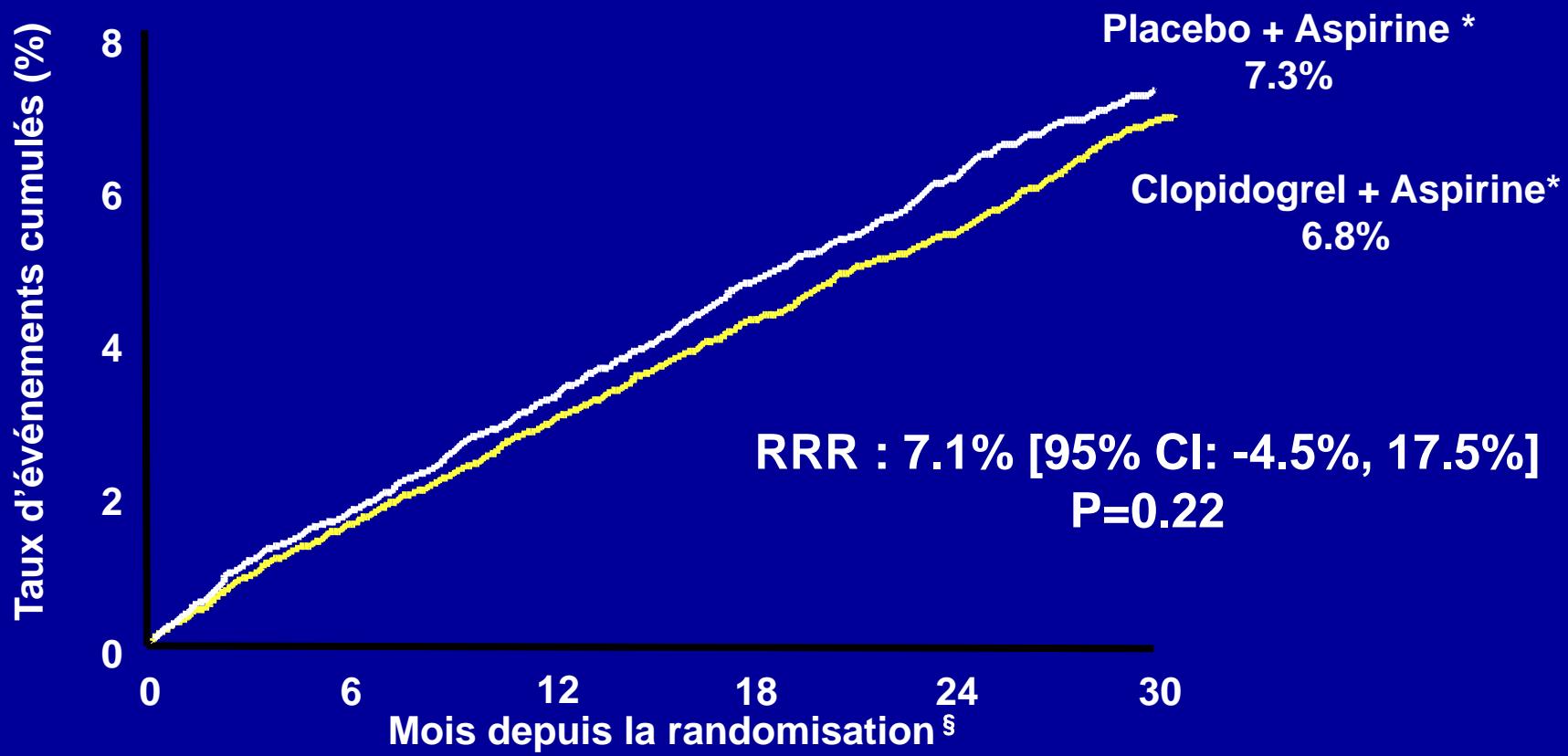


ISAR-SWEET
(Angioplastie Elective)
Mehili J et al Circulation 2004

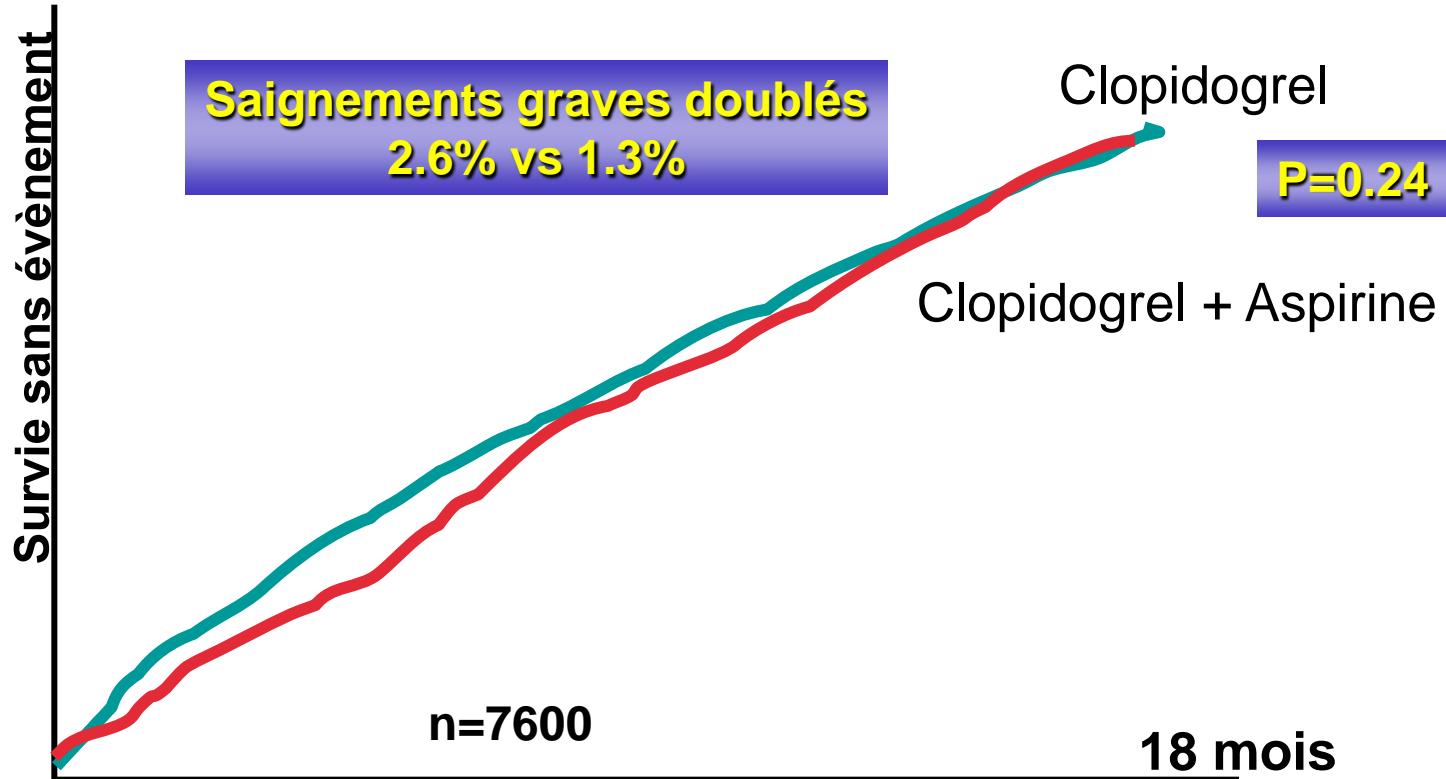


CHARISMA : Résultats

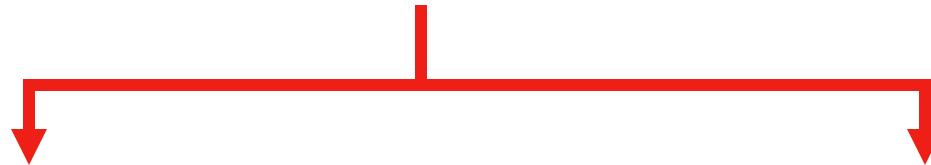
Population totale: Critère principal d'efficacité (IDM, AVC, ou Décès cardiovasculaire)[†]



Association Clopidogel+Aspirine vs clopidogrel seul après un AIT ou un AVC: MATCH study

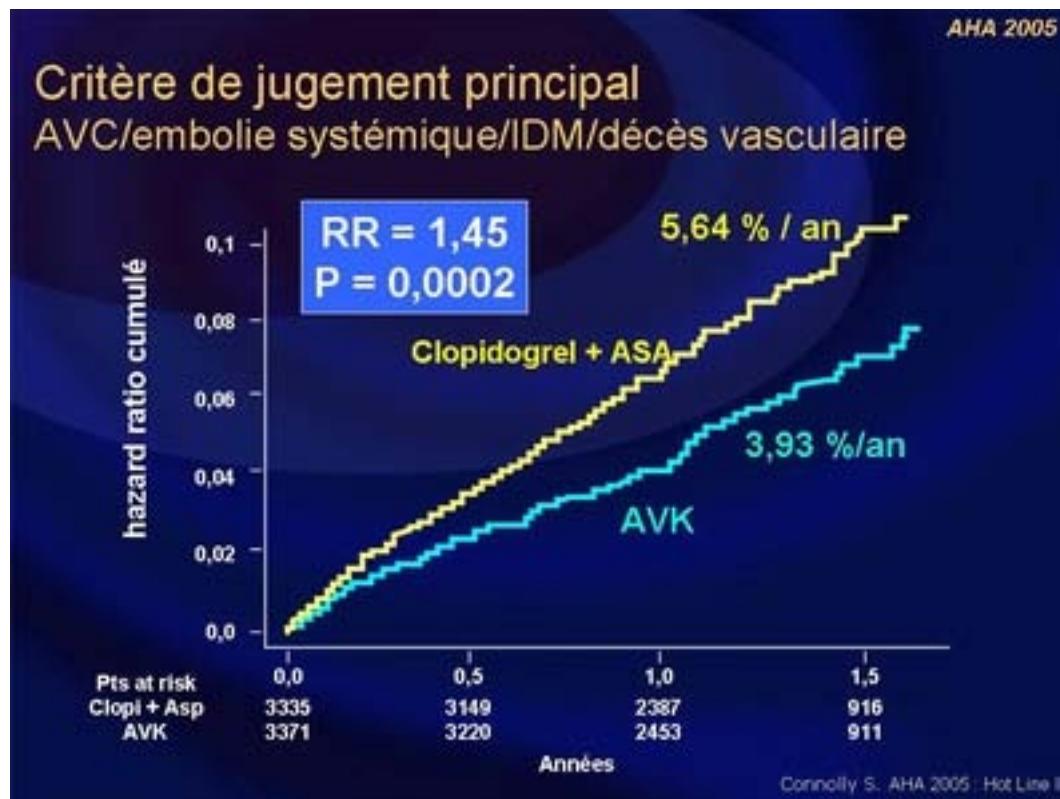


ACTIVE W: Fibrillation Auriculaire (à risque)



Anti-Vitamine K
n=3300

Asp + Clopidogrel
n=3300

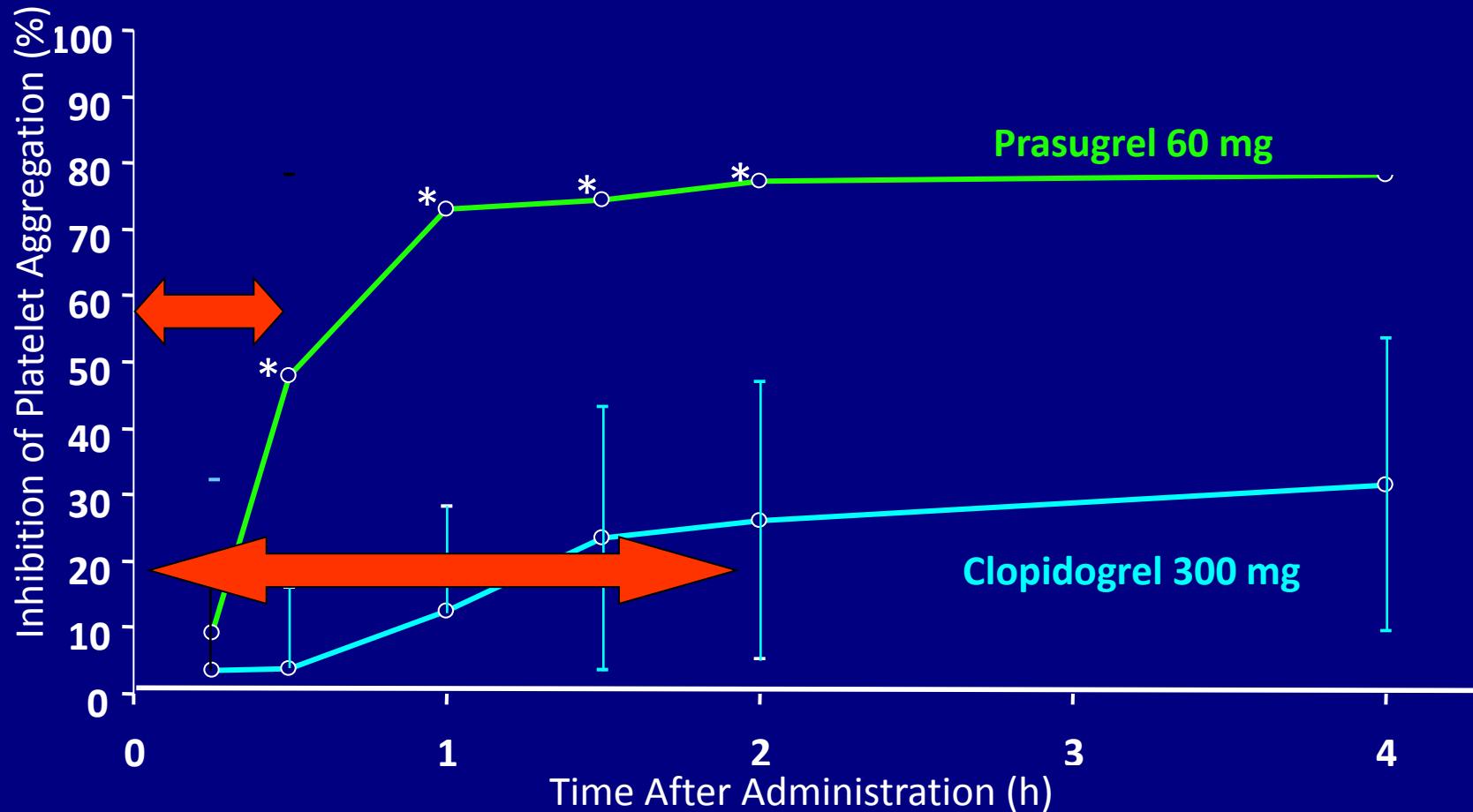


surrisque d'AVC de 75 % ($p = 0,0006$), d'embolie systémique de 413 % (RR 5,13, $p = 0,0028$),

Les 10 raisons pour lesquelles
on peut remplacer le
Clopidogrel

1) Délai d'action trop long

1) délai d'action trop long



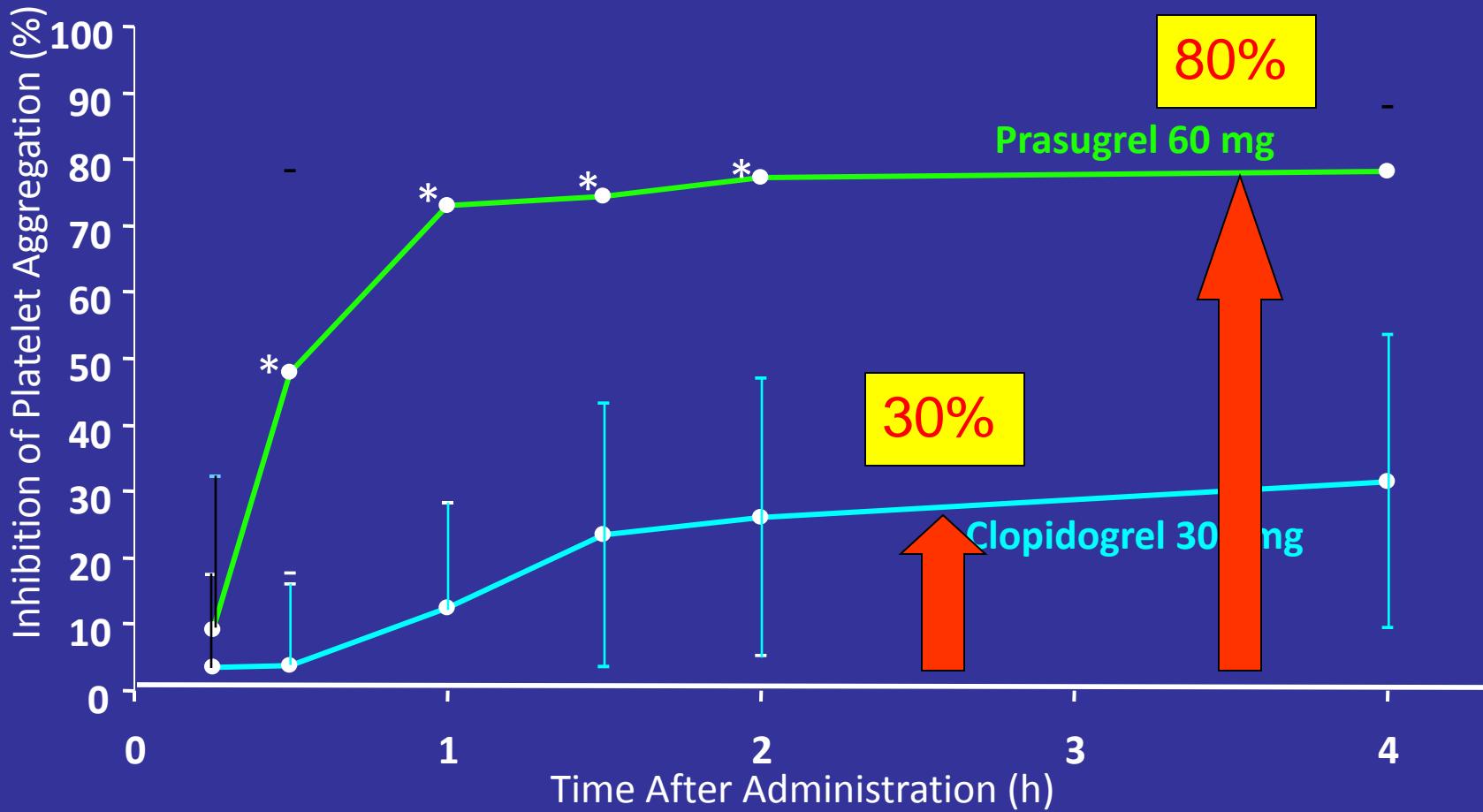
*Prasugrel IPA significantly greater than clopidogrel from 30 minutes to 24 hours after oral administration ($p<0.05$)

Results shown as mean \pm sd

Brandt et al., ACC, 2005

2) Inhibition plaquetttaire insuffisante

2) 30-40 % d'inhibition c'est trop peu



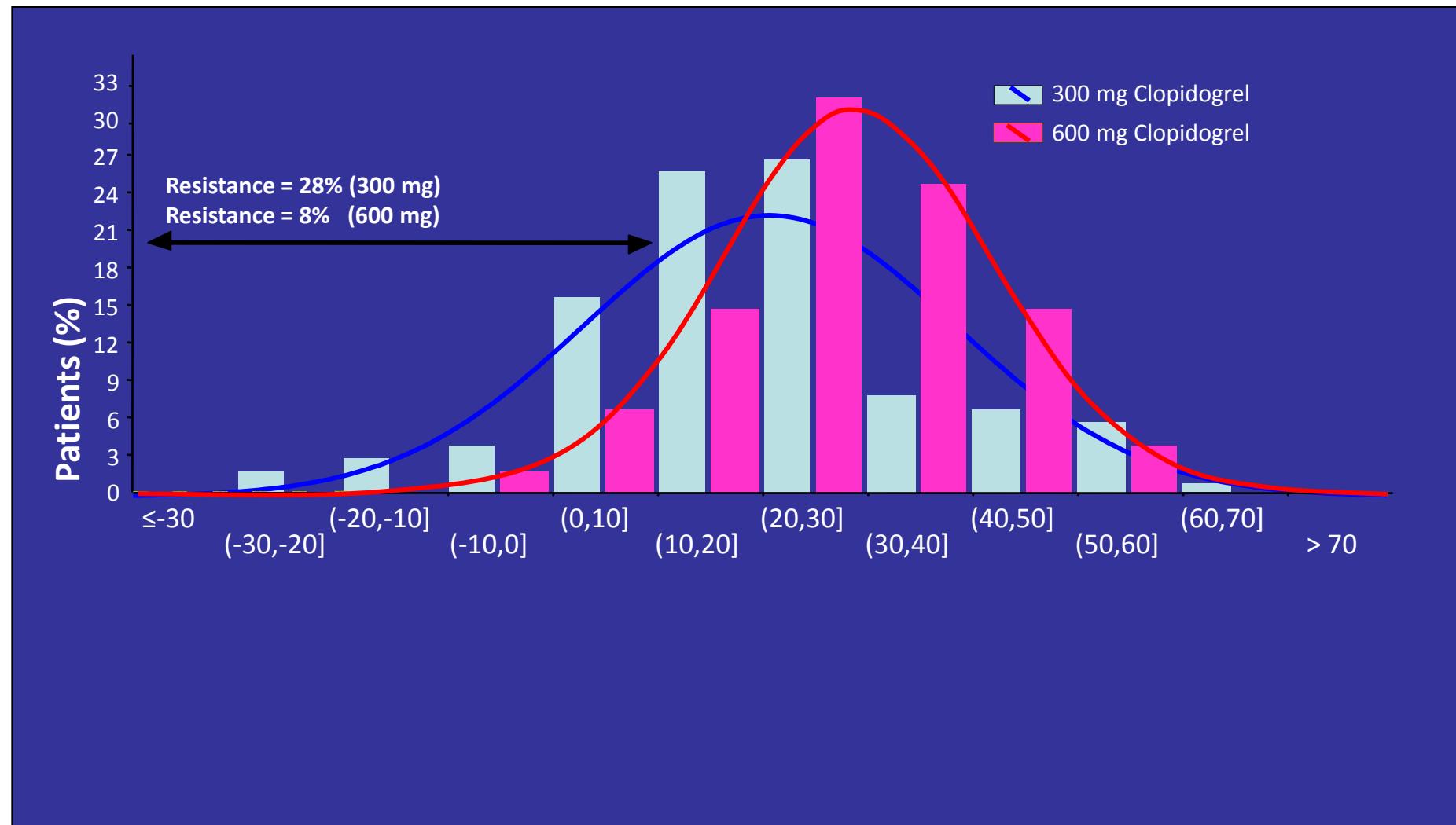
*Prasugrel IPA significantly greater than clopidogrel from 30 minutes to 24 hours after oral administration ($p<0.05$)

Results shown as mean \pm sd

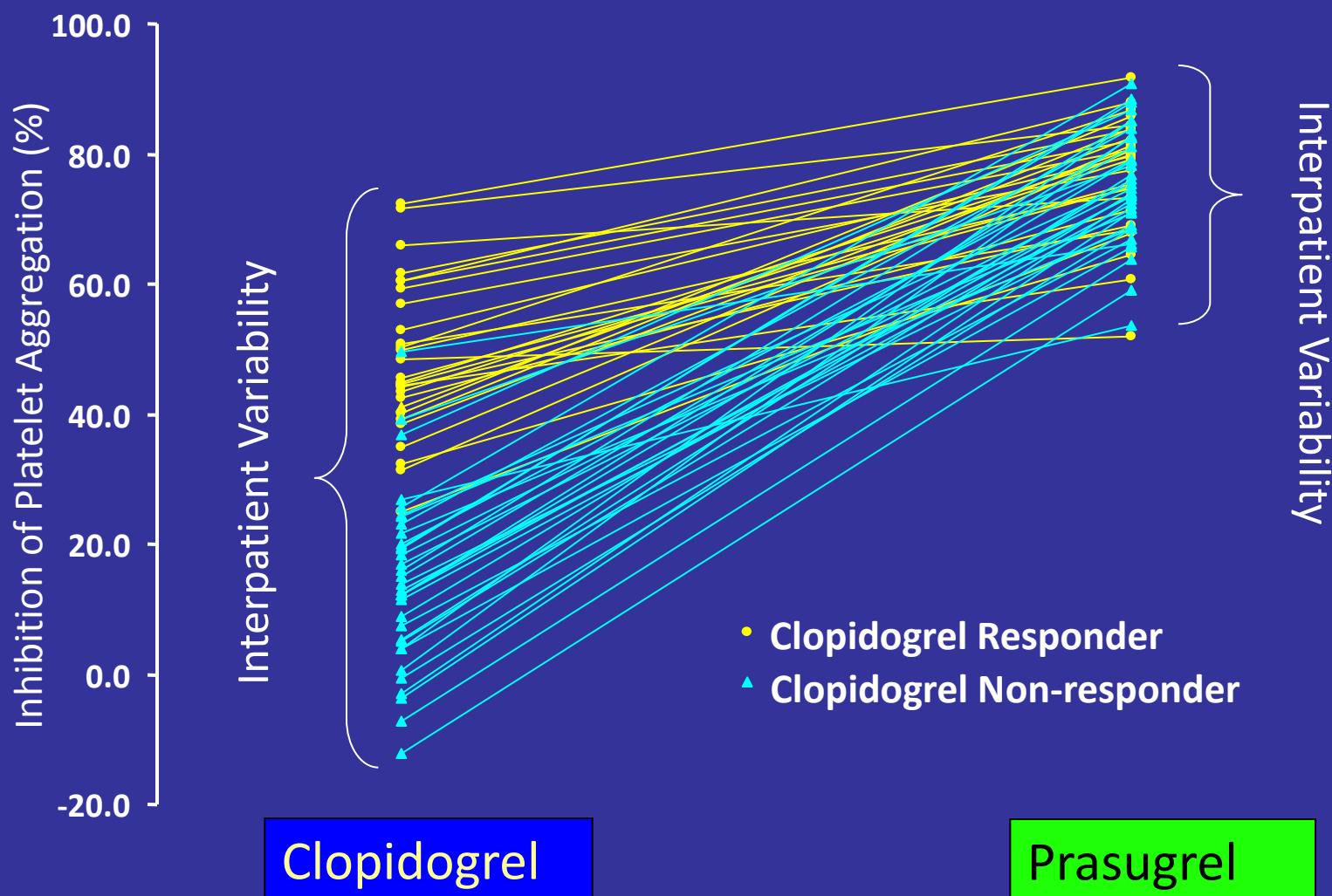
Brandt et al., ACC, 2005

3) Trop grandes variations de
réponses

3) Trop grande variation de réponses



3bis) Trop grande variation de réponses



*Responder = $\geq 25\%$ IPA at h4 and h24 h

Brandt, Payne, Wiviott et al. AHJ 2007

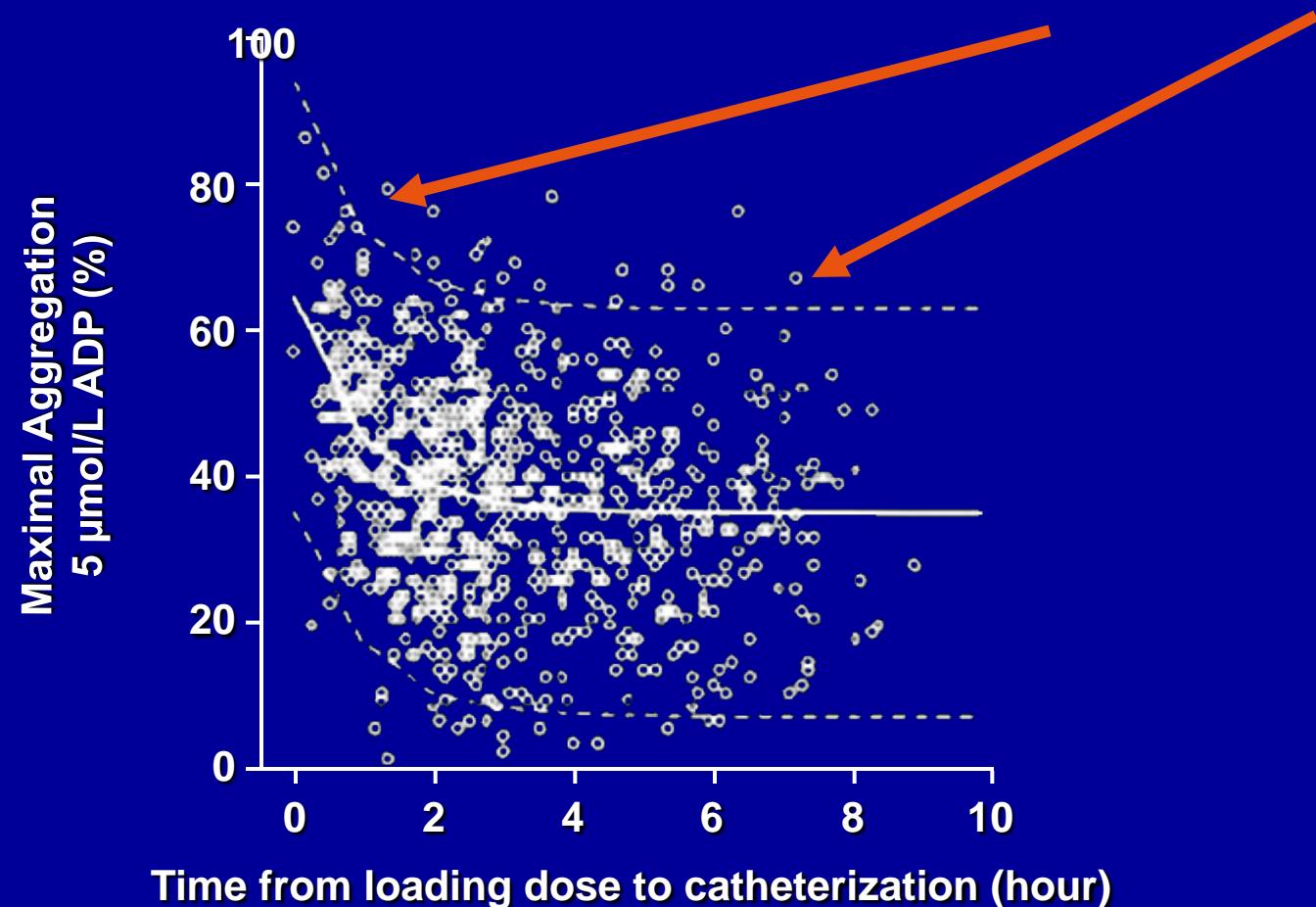
4) 25% des patients résistants

!!!

4) Résistance au Clopidogrel

1 patient sur 4!

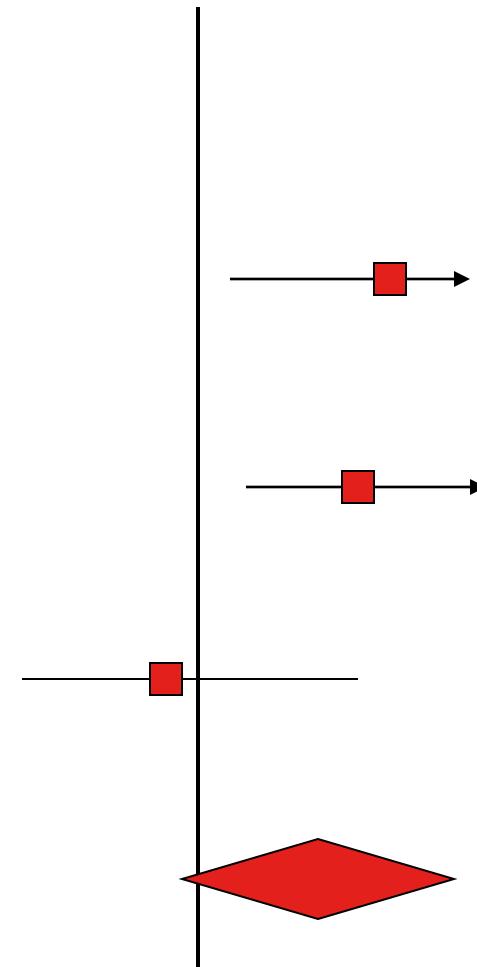
Mauvais répondeurs à 600 mg Clopidogrel



Avec de vraies conséquences cliniques....

Thrombose de stent

Muller 2003	2/12	0/93
Klamroth 2004	9/10	11/30
Wensweser 2005	1/4	
Subtotal	26	192



Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: A systematic review and meta-analysis

Jaapjan D. Snoep, MSc.a,b Marcel M.C. Hovens, MD,a Jeroen C.J. Eikenboom, MD, PhD,c Johanna G. van der Bom, MD, PhD,b J. Wouter Jukema, MD, PhD,d and Menno V. Huisman, MD, PhDa
Leiden, The Netherlands

RR = 7.03 (0.63-79.01)

Aspirin and Clopidogrel Drug Response in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

The Role of Dual Drug Resistance

JACC 2006;47:27-33

Eli I. Lev, MD,* Rajnikant T. Patel, MD,* Kelly J. Maresh, RN, BSN,* Sasidhar Guthikonda, MD,* Juan Granada, MD,* Timothy DeLao, MLT,* Paul F. Bray, MD,† Neal S. Kleiman, MD*

Houston, Texas

Aspirine
résistants

19/150

13%

Clopidogrel
résistants

9/19

47%

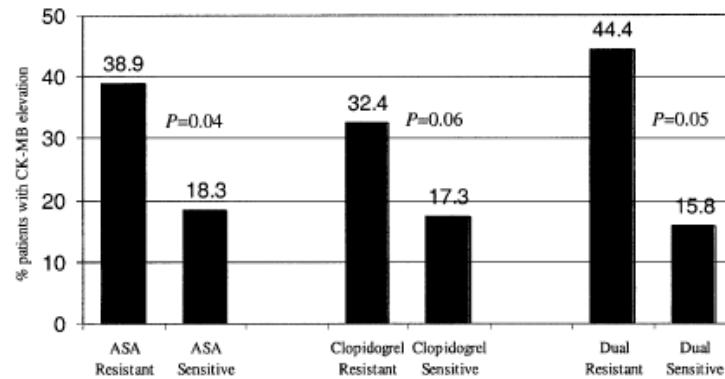
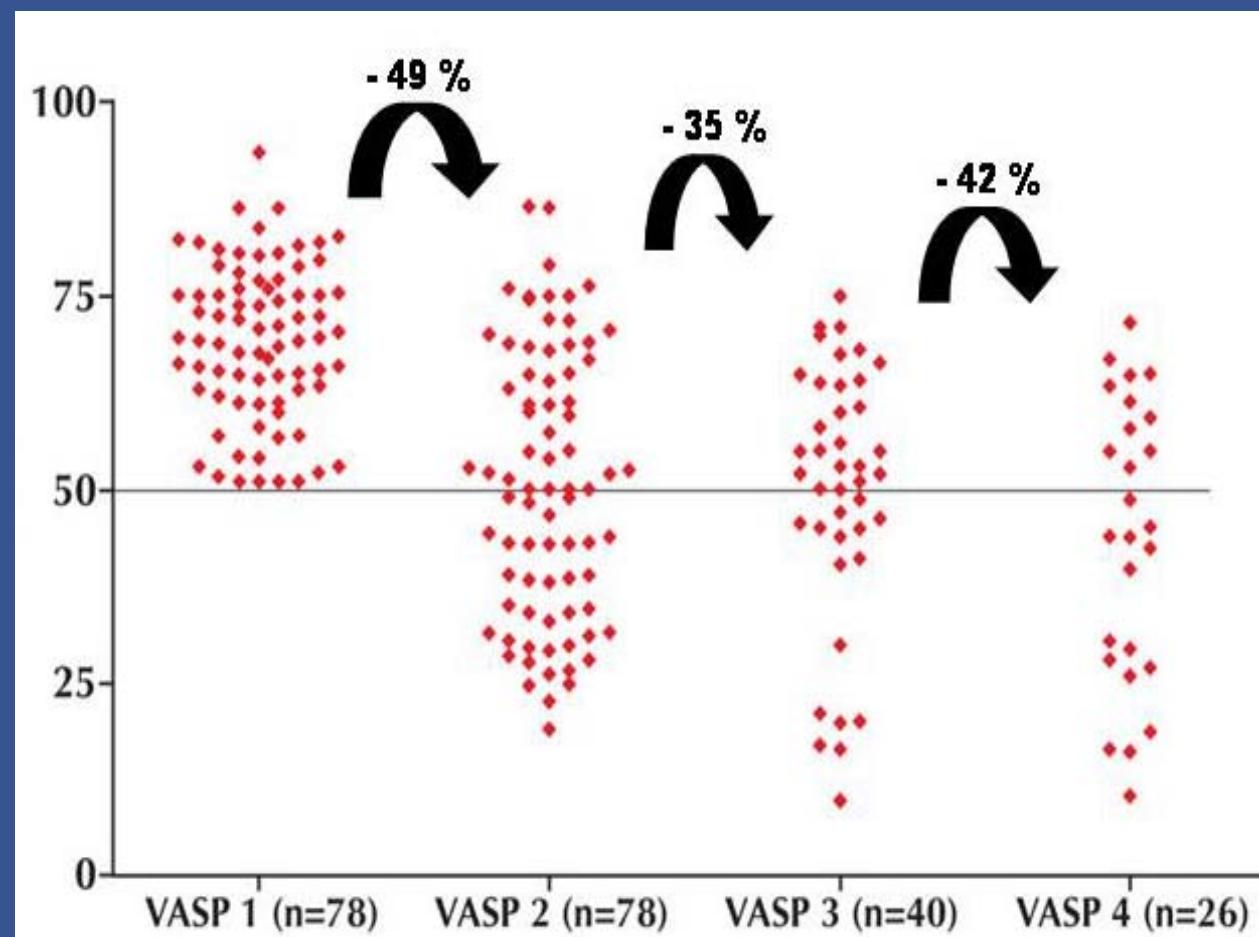


Figure 3. Incidence of creatinine kinase-myocardial band (CK-MB) elevation above the upper limit of normal in aspirin (ASA)-resistant versus aspirin-sensitive patients, clopidogrel-resistant versus clopidogrel-sensitive patients, and dual drug-resistant versus dual drug-sensitive patients.

Adjusted Clopidogrel Loading Doses According to VASP Phosphorylation Index
Decrease Rate of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Clopidogrel low
response: A Multicentre Randomized Prospective Study.

L Bonello, L Camoin-Jau, S Arques, C Boyer, D Panagides, O Wittenberg, MC Siméoni, P Barragan, F Dignat-George, F Paganelli.

Despite 2400 mg of clopidogrel 11 (14%) patients remained low-responders.



5) Utilisation des tests plaquettaires impossibles en routine

5) Tests d'aggregation impossibles en routine



VASP

Verify Now

Aggrégométrie



6) Grave insuffisance de résultats chez le diabétique

6) Grave Insuffisance de résultats chez le diabétique

Aspirine + Clopidogrel chez le diabétique

Characteristic	Percentage of Patients with Event		
	No. of Patients	Clopidogrel + ASA	Placebo + ASA
Overall	12562	9.3	11.4
Associated MI	3283	11.3	13.7
No associated MI	9279	8.6	10.6
Male sex	7726	9.1	11.9
Female sex	4836	9.5	10.7
≤65 yr old	6354	5.4	7.6
>65 yr old	6208	13.3	15.3

14.2% d'événements thrombotiques chez le diabétique

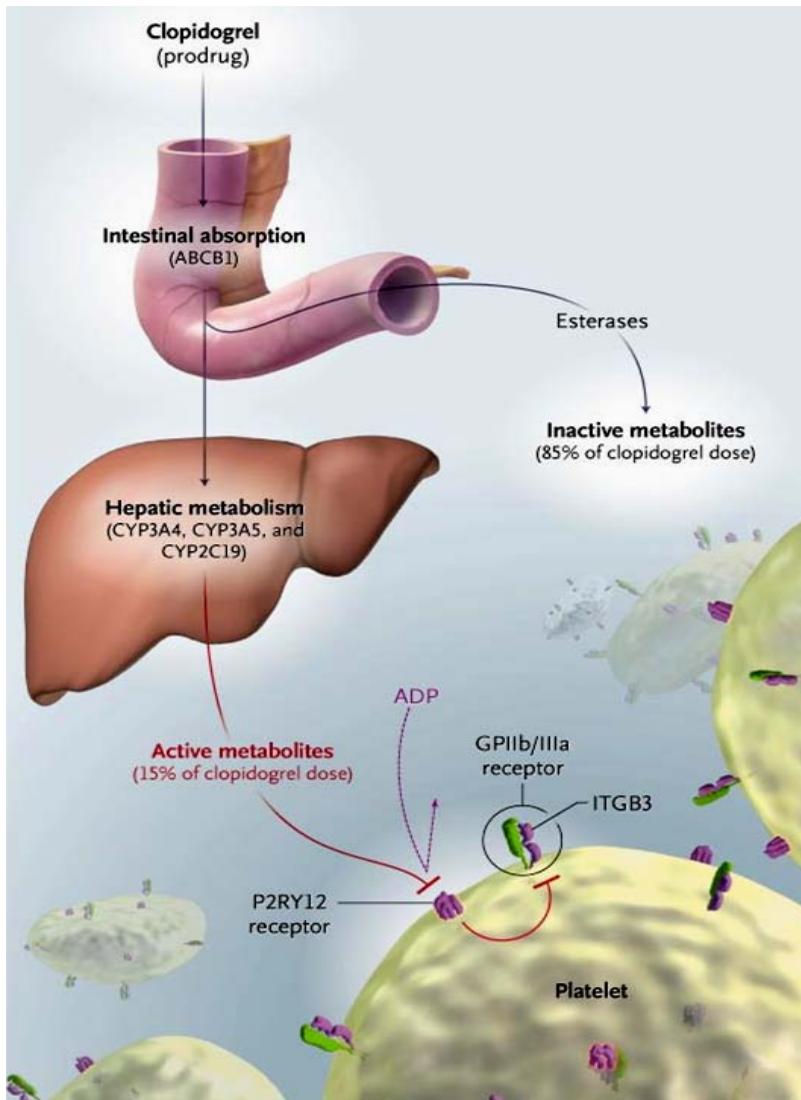
vs

7.9% chez le non-diabétique

INTERMEDIATE RISK	4185	8.5	9.4
High risk	4184	16.3	18.0
History of revascularization	2246	8.4	14.4
No history of revascularization	10316	9.5	10.7
Revascularization after randomization	4577	11.5	13.9
No revascularization after randomization	7985	8.1	10.0

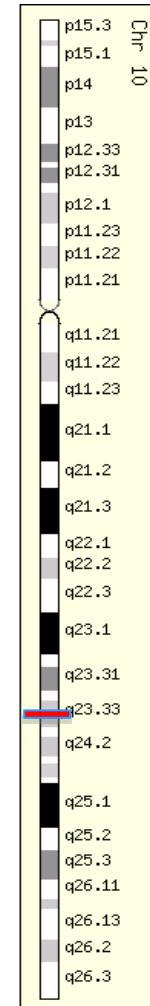
7) Gestion des variations de réponse

7) Gestion des variations génétiques



CYP 2C19

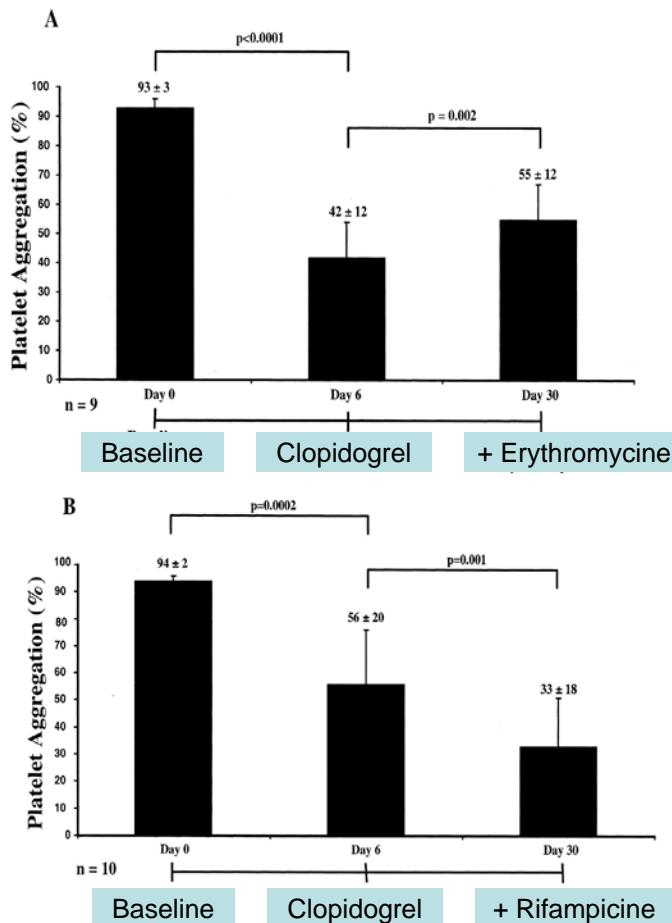
Chromosome 10



Cytogenetic band : 10q23.33
Position : chr10:96,512,453-
96,602,661

7) Gestion des interactions pharmacologiques

Cytochrome P450 3A4 inhibition and induction

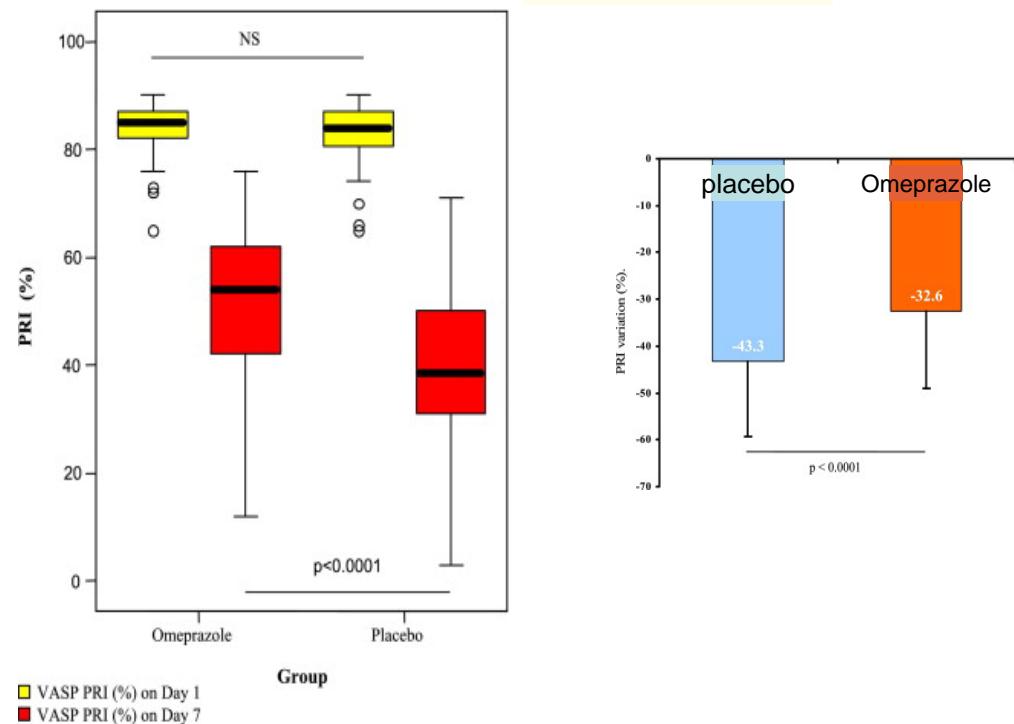


Lau, W. C. et al. Circulation 2003;107:32-37

Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated With Aspirin

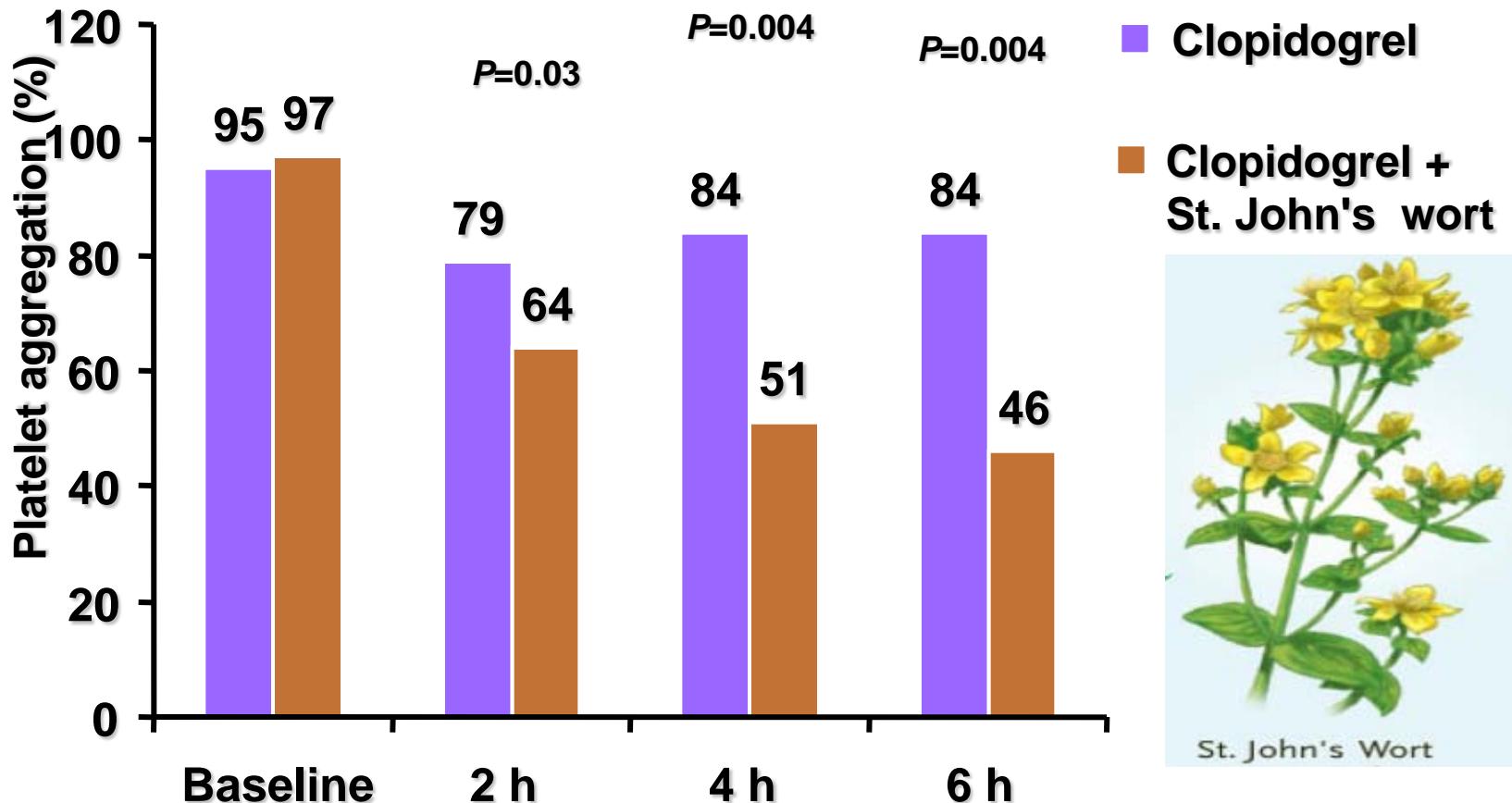
The Randomized, Double-Blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) Study

M Gilard et al JACC 2008



7) Gestion des interactions pharmacologiques

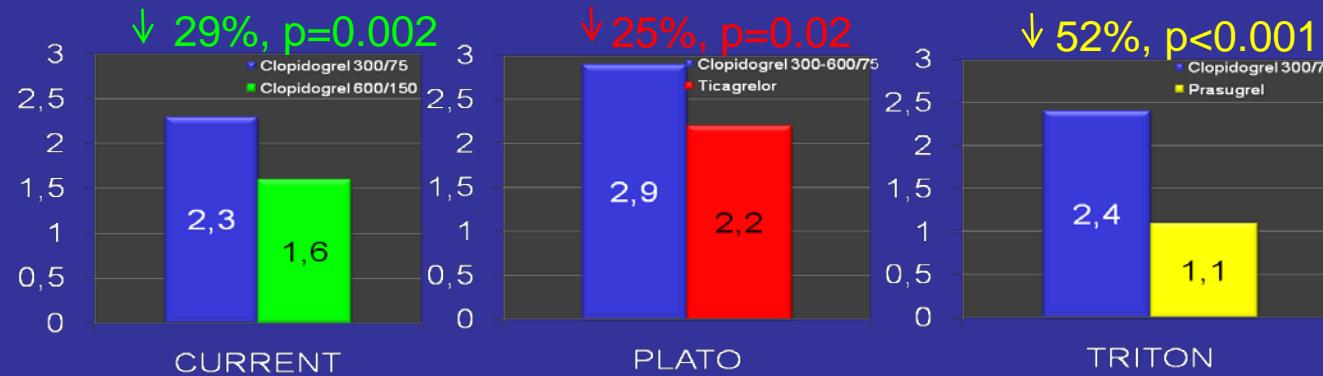
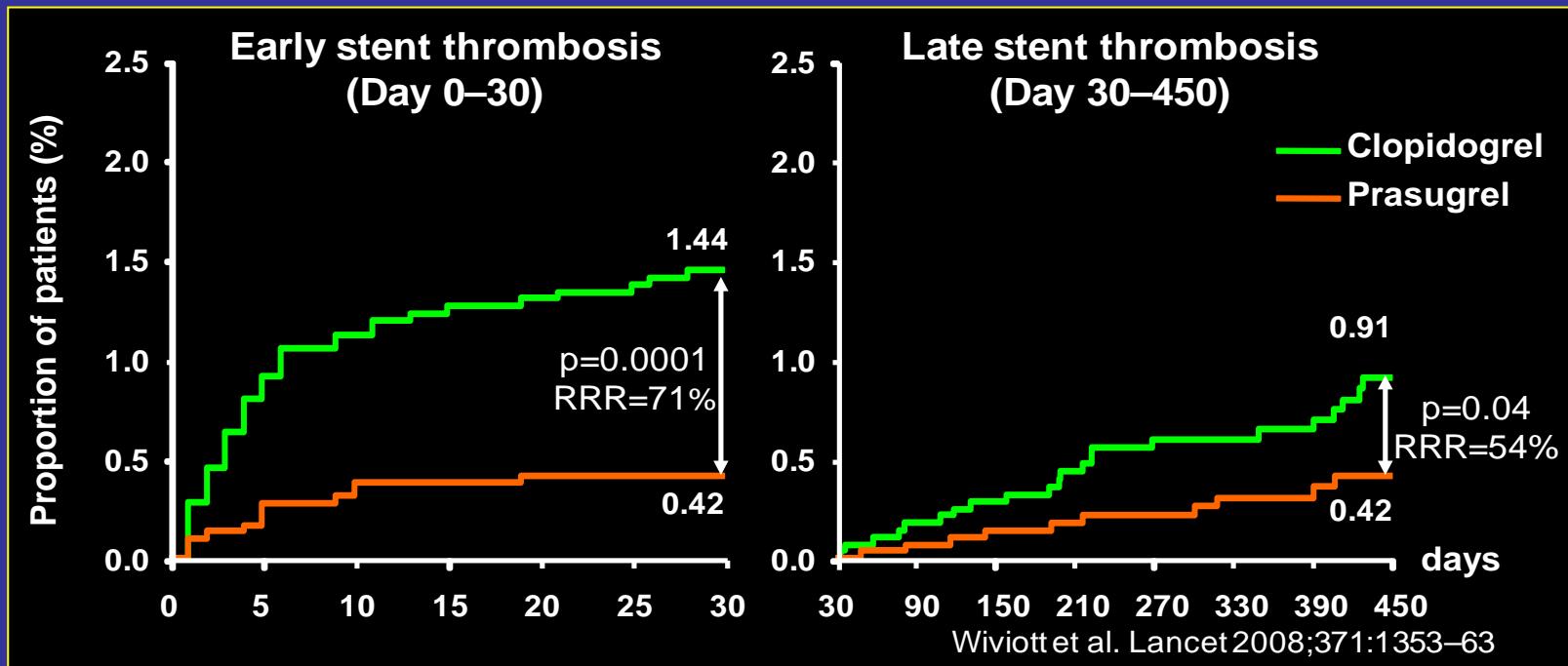
Conversion des non répondeurs au Clopidogrel
En répondeur par l'induction de CYP3A4



8) Moins bon résultats que
d'autres dans la thrombose de
stent

8) Résultats insuffisants dans la thrombose de stent

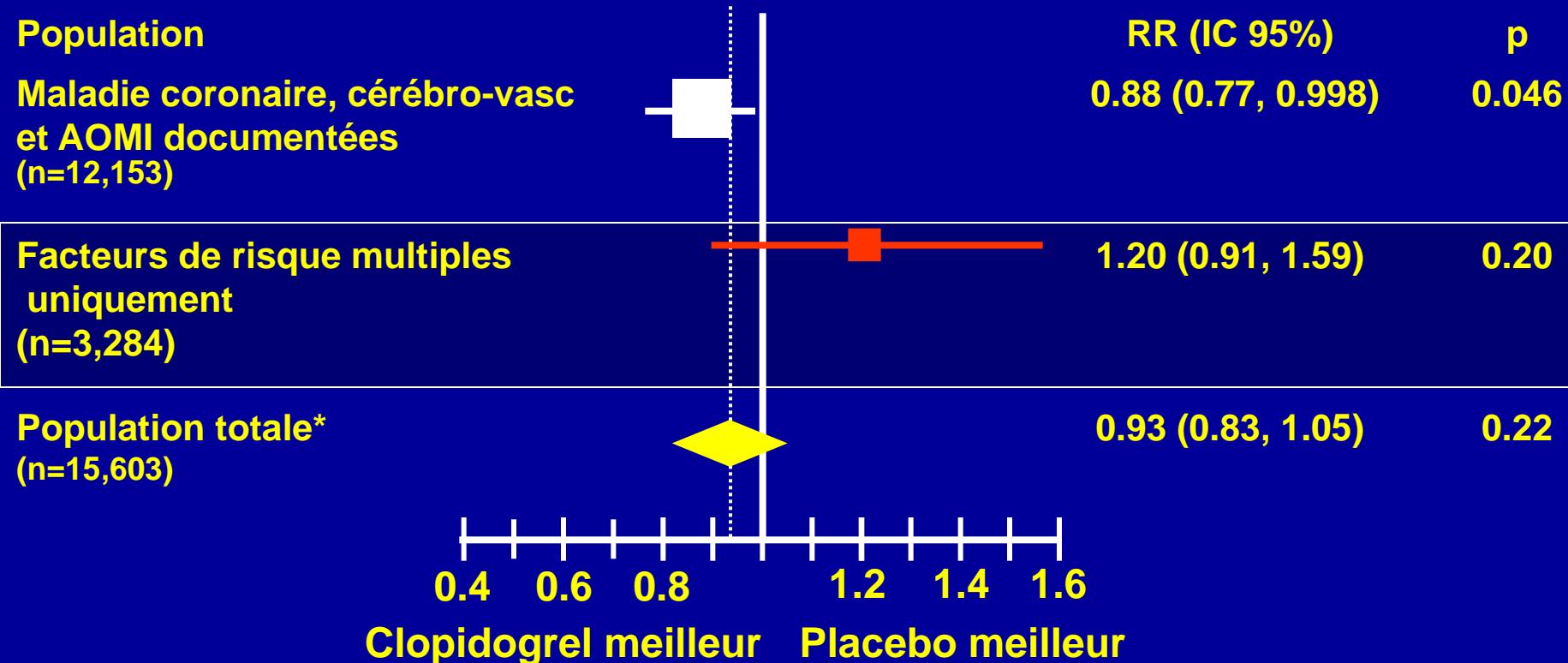
TRITON: Incidence of stent thrombosis



**9) Délétère en prévention
 primaire !!!!**

9) Délétère en prévention primaire !!

CHARISMA



* Le test statistique d'interaction montre une hétérogénéité significative ($p=0.045$) dans la réponse au traitement dans ces sous-groupes pré-spécifiés

10) ...parce qu'il y a mieux

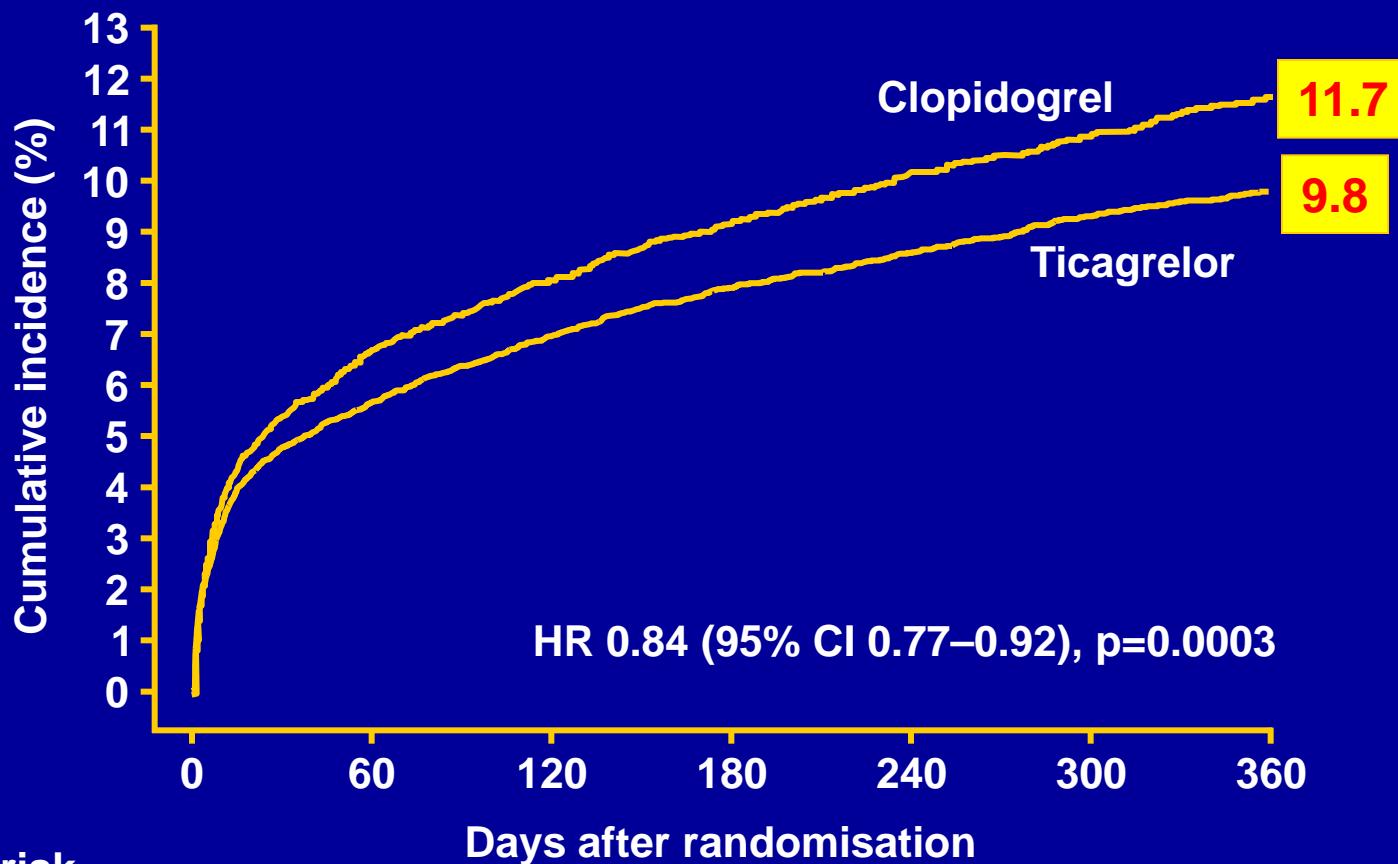
10) Parce que nous avons mieux

TRITON-TIMI 38 : Prasugrel versus clopidogrel, chez les non-diabétiques et les diabétiques

Critère	Non-diabétiques, HR (IC à 95 %)	Diabétiques, HR (IC à 95 %)	p
Décès CV, IDM non fatal, ou AVC	0,86 (0,76-0,98)	0,70 (0,58-0,85)	0,09
IDM	0,82 (0,72-0,95)	0,60 (0,48-0,76)	0,02
Hémorragie majeure	1,43 (1,07-1,91)	1,06 (0,66-1,69)	0,29
Hémorragie mineure ou majeure	1,32 (1,08-1,61)	1,30 (0,92-1,82)	0,93
Décès de toute cause, ou IDM non fatal, AVC ou hémorragie majeure	0,92 (0,82-1,03)	0,74 (0,62-0,89)	0,05

Wiviott SD, et coll; Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus *Circulation*. 2008;118(16):1626-36.

Ticagrelor vs Clopidogrel (DC/IdeM/AVC): PLATO



No. at risk

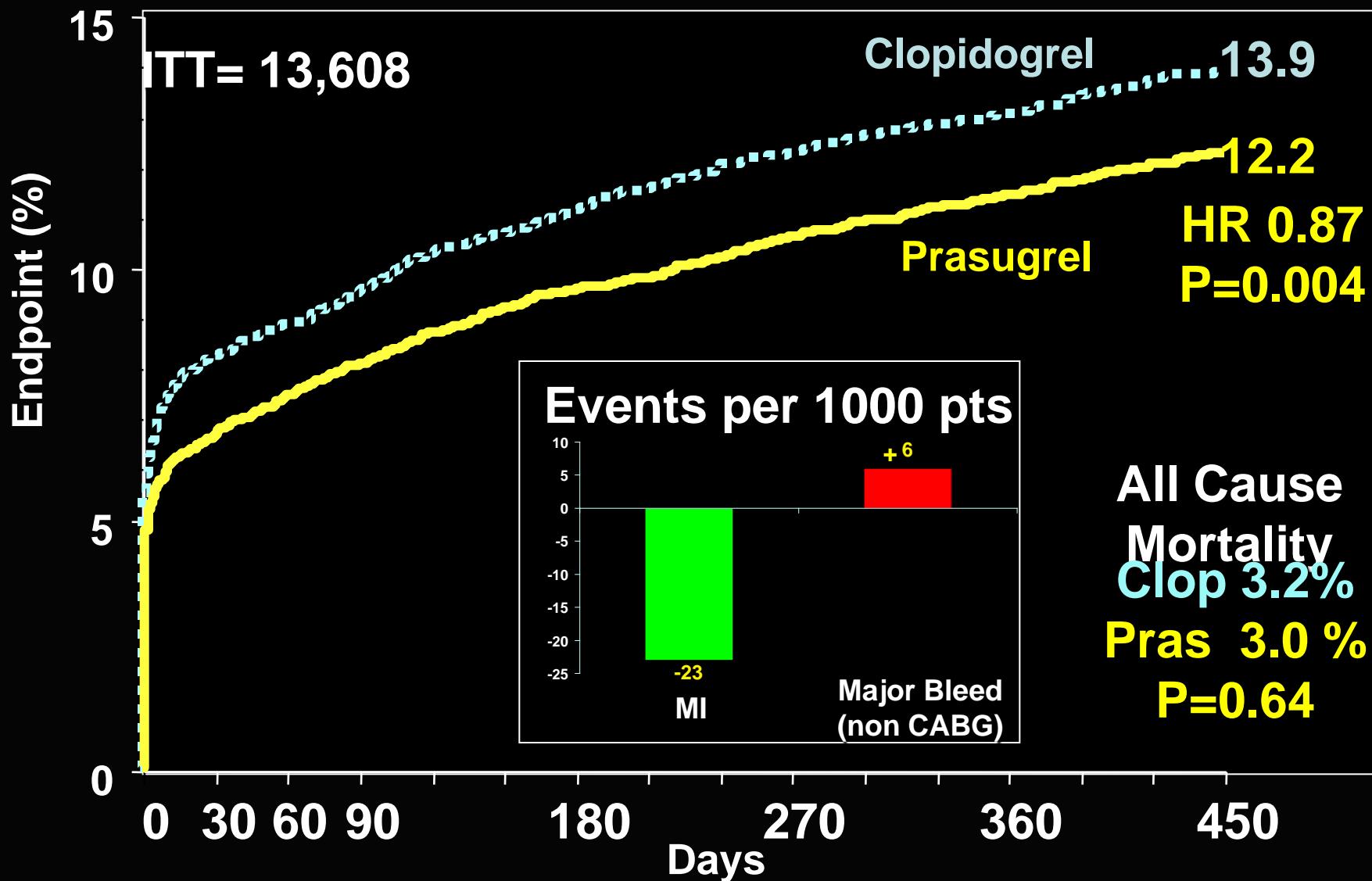
Ticagrelor	9,333	8,628	8,460	8,219	6,743	5,161	4,147
Clopidogrel	9,291	8,521	8,362	8,124	6,743	5,096	4,047

K-M = Kaplan-Meier; HR = hazard ratio; CI = confidence interval

...Oui mais le risque
hémorragique

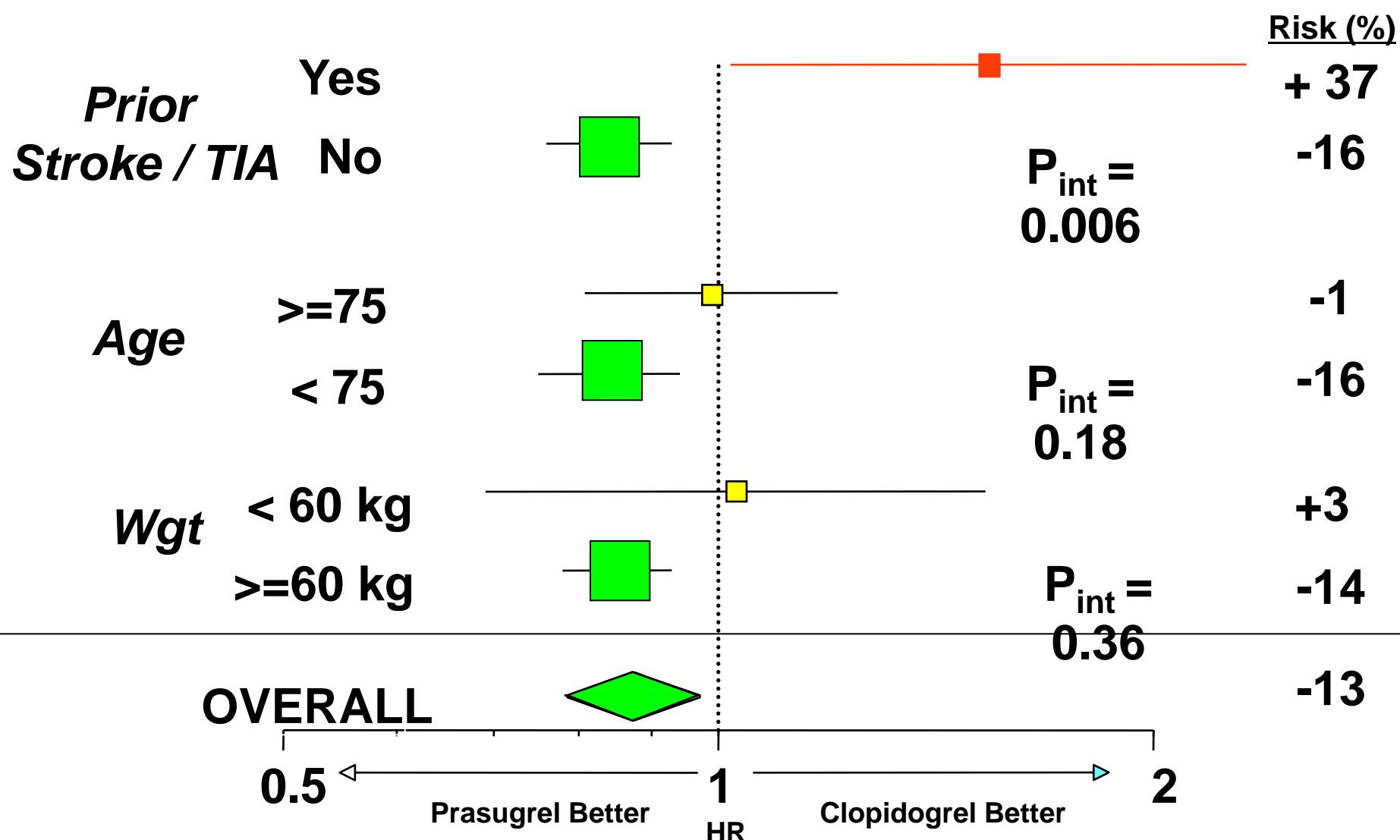
TRITON: Net Clinical Benefit

Death, MI, Stroke & Major Bleed (non CABG)

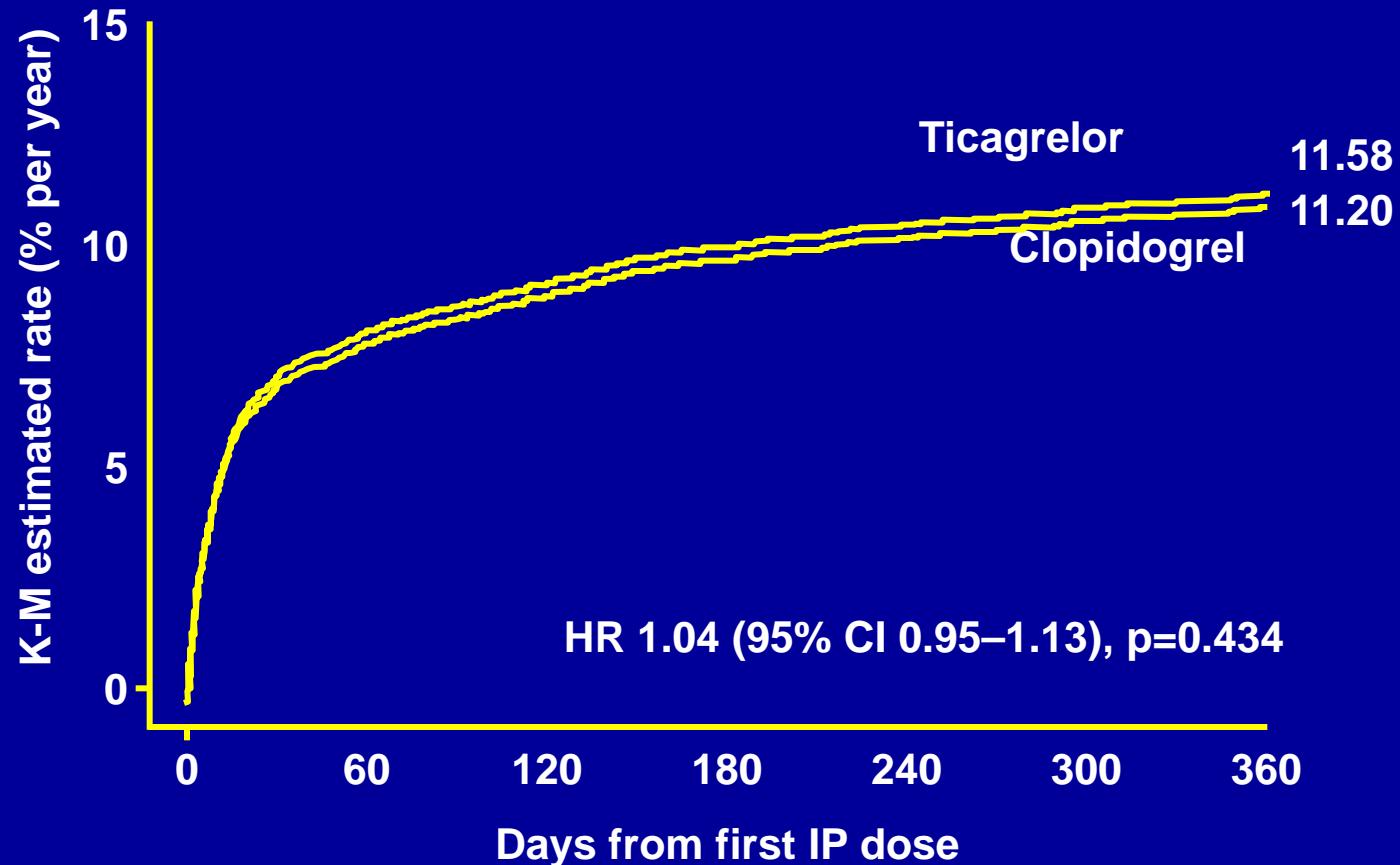


Net Clinical Benefit *Bleeding Risk Subgroups*

Post-hoc analysis



PLATO: saignements



No. at risk

Ticagrelor	9,235	7,246	6,826	6,545	5,129	3,783	3,433
Clopidogrel	9,186	7,305	6,930	6,670	5,209	3,841	3,479

...Oui mais l'efficacité des nouveaux AAP contre 600 mg de clopidogrel ?

PLATO: End point selon la dose charge de Clopidogrel

Characteristic	Hazard Ratio (95% CI)	Total Patients	KM % at Month 12	p value (Interaction)
Clopidogrel loading dose (Pre-rand. + Study drug)				0.917
300 mg		9314	9.5	11.2
600 mg		4091	8.0	9.5

Ticagrelor better ← → **Clopidogrel better**

