

## ARTICLE ORIGINAL

## Efficacité d'un traitement antiagrégant par le Clopidogrel chez des patients diabétiques coronariens

### Efficiency of anti platelet therapy with Clopidogrel in coronary diabetic patients

Chouaieb Sonia<sup>1</sup>,  
Kotti Amine<sup>1</sup>,  
Jouini Hamida<sup>1</sup>,  
Khadija Mzoughi<sup>2</sup>,  
Ben Jomaa Hakim<sup>2</sup>,  
Zili Mohamed<sup>1</sup>,  
Kraiem Sondes<sup>2</sup>

1 Service des laboratoires.  
Université de Monastir.  
Hôpital Habib Thameur,  
Faculté de Pharmacie de  
Monastir, Tunisie.

2 Service de cardiologie.  
Université de Tunis El  
Manar.  
Hôpital Habib Thameur,  
Faculté de médecine de  
Tunis, Tunisie.

#### Résumé

Les traitements antiplaquetaires sont utilisés dans la prévention des complications athéromotiques. Il existe une variabilité de réponse individuelle au Clopidogrel. Les diabétiques de type 2 ont non seulement plus de risque de maladie coronaire, mais aussi une réponse moindre au clopidogrel.

**Objectif :** évaluer la réponse au clopidogrel chez des diabétiques coronariens à travers l'étude de l'agrégation plaquettaire et de déterminer des facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse au clopidogrel.

#### Matériel et méthodes

Etude transversale de 6 mois au centre Hospitalo-universitaire de Habib Thameur de Tunis et incluant 34 coronariens atteints de diabète type 2 et traités par l'aspirine et le clopidogrel. La fonction plaquettaire a été évaluée par l'agrégométrie à transmission lumineuse en utilisant l'adénosine diphosphate (5µmol/L). Les patients qui avaient une agrégation maximale supérieure à 46% étaient considérés comme ayant une hyperactivité plaquettaire au cours du traitement (HTPR) par le clopidogrel.

#### Résultats

La prévalence de la résistance dans notre population était de 70,6%. L'analyse statistique a permis d'identifier l'âge élevé (p=0,037), le tabagisme (p=0,024), l'antécédent de syndromes coronariens aigus (p=0,024), le diagnostic d'angor stable (p=0,034) et la lésion bi-tronculaire (p=0,024) comme facteurs prédictifs associés à la résistance au clopidogrel en analyse univariée. En analyse multivariée, le tabagisme était le seul facteur associé à la résistance biologique au Clopidogrel (RR=0,2, intervalle de confiance à 95% 0,036-0,985 ; p=0,044).

#### Conclusion

Le diabète constitue un facteur de risque indépendant de mortalité et d'infarctus de myocarde chez le coronarien. La prévalence de l'HTPR sous clopidogrel est élevée chez le sujet diabétique. Les antiagrégants de nouvelle génération semblent être une solution satisfaisante chez ces patients.

**Mots clés :** diabète sucré, clopidogrel, exploration de la fonction plaquettaire, résistance médicamenteuse.

#### Abstract

Thienopyridines are used in the prevention of atherothrombotic complications. There is an inter-individual variability in platelet response to Clopidogrel in a large proportion of treated patients. Patients with type 2 diabetes have not only a higher risk of coronary disease, but also a lower response to clopidogrel.

**Aim:** Evaluate the response to clopidogrel in coronary diabetics through the study of platelet aggregation and to determine the predictors of a poor response to clopidogrel.

#### Material and methods

This is a transversal study over 6 month period performed in university hospital Habib Thameur in Tunis. It included 34 coronary patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrom treated with clopidogrel and aspirin. Platelet function was assessed by light transmission aggregometry using adenosine diphosphate (5µmol / L). Patients with a maximum aggregation above 46% were considered as having platelet hyperactivity during treatment with clopidogrel.

#### Results

The prevalence of resistance in our population was 70.6%. In univariate analysis, age (p = 0.037), smoking (p=0.024), history of acute coronary syndromes (p = 0.024) and diagnosis of stable angina (p = 0.034) and bi-truncal lesion (p = 0.034) was identified as predictive factors of clopidogrel resistance. In multivariate analysis, only smoking was associated with clopidogrel resistance.

#### Conclusion

Diabetes is an independent risk factor for mortality and myocardial disease in acute coronary syndrome. The prevalence of HTPR under clopidogrel is high in diabetics. New generation antiaggregants appear to be a satisfactory solution in these patients.

**Keywords:** diabetes Mellitus, clopidogrel, platelet function tests, drug Resistance

## 1. Introduction

Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de mortalité dans les pays développés et aussi en Tunisie [1]. Le vieillissement de la population tunisienne et la prévalence élevée des facteurs de risque cardiovasculaires exposent encore plus aux maladies cardiovasculaires et notamment coronariennes [2].

Les accidents ischémiques ou athérotrombotiques sont le résultat de la rupture de plaque d'athérome, la mise à nue du sous endothélium thrombogène, l'agrégation plaquettaire et la formation du thrombus plaquettaire. D'où l'intérêt de l'utilisation des antiagrégants plaquettaires dans la prévention des complications thrombotiques coronariennes [3].

Parmi ces antiagrégants, Le clopidogrel, de la famille des thiénopyridines est largement utilisé [3].

Il existe une grande variabilité de réponse individuelle au Clopidogrel à prendre en compte chez une large proportion de patients traités pouvant faire évoquer l'existence d'une véritable « résistance biologique ». Cette variabilité peut être liée à des facteurs intrinsèques au patient (observance, polymorphisme génétique, diabète, obésité) ou à des facteurs extrinsèques liés à la molécule (sous dosage ou interactions médicamenteuses) [4].

Le sujet diabétique a un facteur de risque indépendant de maladie coronaire. Ce dernier est aussi qualifiés de résistants au clopidogrel et présentent un risque accru de récurrences d'évènements thrombotiques artériels [4, 5].

Une polémique est fondée sur la définition biologique exacte de ce concept en raison du manque d'outils standardisés et cohérents qu'on peut offrir aux praticiens pour dépister les patients « résistants ».

De nombreux travaux [3, 4, 5], tant biologiques que cliniques se sont intéressés à l'étude des facteurs de variabilités de réponse au clopidogrel et aux explorations pouvant être utilisées pour évaluer l'impact biologique du traitement. Dans notre travail, on se propose de s'intéresser au sujet diabétique.

Les objectifs de cette étude prospective sont d'évaluer la réponse au clopidogrel chez des diabétiques coronariens à travers l'étude de l'agrégation plaquettaire et de déterminer des facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse au clopidogrel.

## 2. Matériel et méthodes

### 2.1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale, ouverte et monocentrique incluant des patients coronariens diabétiques suivis au service de cardiologie du Centre Hospitalo-universitaire « Habib Thameur » de TUNIS.

Notre étude s'est étalée sur une période de 06 mois (Avril 2016-Septembre 2016).

Le protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique et un consentement éclairé a été signé et approuvé par chaque participant avant l'inscription.

### 2.2. Population de patients

#### 2.2.1. Critères d'inclusion

Les patients qui ont satisfait à chacune des conditions suivantes ont été inclus dans l'étude : Homme ou femme, tranche d'âge comprise entre 18 à 85 ans, diabétique sous antidiabétique oral, avec ou sans insuline, pris en charge pour insuffisance coronaire (angor stable et syndromes coronariens aigus à la phase aigüe) et candidat au traitement par le Clopidogrel. Les patients admis pour un syndrome coronarien aigu ont reçu une dose de charge de Clopidogrel de 300 à 600 mg selon l'âge et le tableau clinique. Par la suite tous les patients ont reçu 75mg de Clopidogrel par jour.

#### 2.2.2. Critères de non-inclusion

Les patients qui ont présenté un des éléments suivants n'ont pas été inclus dans l'étude : Accident Vasculaire cérébral (AVC) Ischémique datant de moins de 6 mois ; antécédents d'AVC hémorragique ; traitement par les anti-GPIIb/IIIa en cours ou arrêté moins de 72 heures avant le test d'agrégabilité, par les anti-vitamines K (AVK) au long cours ; par un inhibiteur du récepteur P2Y12 autre que le clopidogrel ; Thrombopénie avec plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup> et Hématocrite < 30% ou > 52%.

#### 2.2.3. Critères d'exclusion

Non observance au traitement antiagrégant plaquettaire ou apparition d'une contre-indication à ce traitement au cours du recueil à l'interrogatoire lors du suivi à la consultation externe ou par appel téléphonique.

### 2.3. Méthodologie

#### 2.3.1. Déroulement de l'étude

Les patients ont été inclus dans le protocole sur une durée de 06 mois.

A la Visite d'inclusion, Il y a eu explication du protocole d'étude au patient et signature du consentement. Nous avons noté les informations relatives aux données socio-démographiques du patient, à son examen clinique et aux résultats des examens complémentaires déjà pratiqués chez le patient. Les patients ont reçu une dose de charge de 300 mg de clopidogrel et une dose d'entretien de 75 mg/jour.

#### 2.3.2. Étude clinique et modalités de prise en charge

Un fichier statistique a été conçu pour répertorier les éléments cliniques suivants: l'âge, le sexe ; le poids, la taille, le tour de taille et l'indice de masse corporelle (IMC) calculé ; le type du diabète et le statut insulino-requérant ; le diagnostic retenu chez le patient ; les résultats de l'électrocardiogramme (ECG) et la coronarographie si elle est faite ; les antécédents médicaux (coronarographie familiale) ; les facteurs de risque cardio-vasculaires : l'hypertension artérielle (HTA), la dyslipidé-

mie, la dysthyroïdie, l'obésité, le tabagisme et les traitements en cours.

Le suivi clinique des patients de l'étude s'est intéressé aux points suivants :

Les événements cardiaques majeurs : décès (d'origine cardiaque ou non), infarctus du myocarde ou toute nécessité d'une revascularisation de la lésion cible et les effets indésirables du Clopidogrel, essentiellement les hémorragies à 6 mois.

### 2.3.3. Prélèvement pour l'étude de l'agrégation plaquettaire

Le prélèvement est réalisé 7 jours après l'imprégnation par le clopidogrel

Les tubes de sang citraté ont été centrifugés à 200 g pendant 10 minutes pour récupérer le plasma riche en plaquettes (PRP) et centrifugés ensuite à 1500 g pendant 15 minutes pour récupérer le plasma pauvre en plaquettes (PPP). Le PRP et le PPP ont été stockés à température ambiante pour être utilisés dans les 2 heures qui suivent le prélèvement.

### 2.3.4. Étude de l'agrégation plaquettaire

L'agrégométrie par l'étude de la variation de transmission lumineuse ou LTA a été inventée en 1962 indépendamment par Born et O'Brien [5, 6] et elle est toujours considérée comme le gold-standard de l'exploration des différentes fonctions plaquettaires [7].

L'agrégation plaquettaire a été étudiée par le semi-automate CHRONO-LOG® Model 700 (Chrono-Log Corp., Havertown, Pennsylvania, USA) avec le logiciel AGGRO/LINK 8. C'est un agrégomètre double canal qui mesure à 37°C la variation de la transmission lumineuse à travers un PRP après ajout d'activateur.

Ce test explore *in vitro* la formation d'agrégats plaquettaires dépendante de la GPIIb/IIIa. Après l'ajout d'un activateur exogène, les plaquettes s'agrègent et précipitent. L'échantillon devient plus clair, la transmission de la lumière augmente et la densité optique diminue.

Une solution d'ADP de concentration 5 µmol/L a été ajoutée au PRP au début de chaque mesure. Le logiciel fourni avec l'automate permet de calculer la pente, le maximum d'agrégation, le temps de latence et l'aire sous la courbe.

Le Maximum d'agrégation (MaxAgg) est utilisé pour évaluer l'agrégation plaquettaire. Le seuil est choisi conformément au consensus sur la définition de l'hyperréactivité plaquettaire au cours du traitement ou «*high on-treatment platelet reactivity*» (HTPR) à l'ADP publié au journal du collège américain de cardiologie en 2010. Une personne est considérée ayant une HTPR si la valeur du MaxAgg est supérieure à 46% [8].

### 2.4. Étude statistique

Les tests statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel SPSS IBM, version 20. Les graphiques ont été réalisés avec le logiciel Excel 2007.

Nous avons d'abord procédé à une étude descriptive, où les variables quantitatives ont été exprimées soit en moyenne plus ou moins l'écart type si leur répartition est gaussienne, soit en médiane avec l'intervalle [min-max]. Quant aux variables qualitatives, elles ont été exprimées en nombre d'effectifs (n) et en pourcentage.

Pour les comparaisons de variables qualitatives entre deux ou plusieurs groupes, nous avons utilisé le test du Chi 2 de Pearson ou le test de Fisher exact, en cas d'effectifs inférieurs à 5.

Concernant les comparaisons des variables quantitatives, nous avons employé le test t de Student et l'analyse de la variance ou «*Analysis of Variance*» (ANOVA) pour la comparaison des moyennes en cas de distribution normale et les tests de Mann Whitney et de Kruskal Wallis en cas de distribution non gaussienne.

Enfin, pour dégager les facteurs pronostiques indépendants de survenue des MACE, nous avons effectué une analyse multivariée. Celle-ci a été réalisée en régression de cox par la méthode pas à pas descendante. A la première étape, on a introduit tous les facteurs dont les p étaient < à 0,2 en univariée. Les taux cumulés de mortalité et des MACE ont été représentés selon le modèle Kaplan Meier. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

## 3. Résultats

### 3.1. Population

#### 3.1.1. Données sociodémographiques

34 patients ont été inclus dans l'étude. Aucun patient n'a été exclu de l'étude.

L'âge moyen était de 65,6 ± 9,4 ans avec une médiane de 66 ans. Les valeurs d'âges extrêmes étaient 48 et 82 ans et 18 patients avaient un âge ≥ 65 ans.

L'étude a compté 30 patients de sexe masculin et 4 de sexe féminin, soit un sexe ratio égal à 7,5. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 27,1 ± 2,9 kg/m<sup>2</sup>. Vingt-huit patients (82,4%) étaient en surpoids ou obèses avec un IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>. Les facteurs de risque cardio-vasculaires rencontrés chez les patients étaient : le diabète (100%), l'HTA (86%), le surpoids (26%), le tabagisme (21%), la dyslipidémie (51%).

#### 3.1.2. Diabète

Tous les patients inclus dans notre étude étaient diabétique de type 2. 11 patients (32,4%) étaient sous insuline. Le diabète évoluait depuis moyennement 9 ± 4,5 ans avec un maximum de 19 ans. Vingt-quatre patients (71%) avaient un diabète évoluant depuis moins de dix ans.

#### 3.1.3. Données cliniques

##### a. Antécédents pathologiques

Vingt patients (58,8%) avaient des antécédents pathologiques : syndrome coronarien aigu, Insuffisance rénale chronique, broncho-pneumopathie chronique obstructive,

Accident vasculaire cérébral, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Le syndrome coronarien aigu était le plus fréquent, retrouvé chez 14 patients (41,17%).

Parmi les patients inclus dans cette étude, seuls 3 patients (8,8%) avaient des antécédents de coronaropathie familiale.

### b. Diagnostic à l'admission

Les patients inclus dans l'étude, étaient des patients présentant un événement coronarien justifiant la prescription du traitement antiagrégant: Neuf (26,5%) patients ont été admis pour angor stable en vue d'une exploration angiographique ; dix-huit (52,9%) patients ont été admis pour un SCA sans sus-décalage du segment ST, dont seize (47,1%) avaient une troponine positive. Sept (20,6%) patients ont été admis pour un SCA avec sus-décalage du segment ST.

L'électrocardiogramme de surface était pathologique dans 85,2% (n=29) des cas et a objectivé :

- un sus-décalage du segment ST dans sept cas,
- une ischémie sous épicaudique dans 13 cas,
- et une lésion sous endocaudique dans 9 cas.

### c. Exploration coronarographique

Tous les malades ont bénéficié d'une exploration angiographique angiographique. 26,4% avaient une lésion mono tronculaire, 41,2 % bi-tronculaire et 32,4% tri tronculaire.

#### 3.1.4. Données biologiques

##### a. Étude de l'agrégation plaquettaire

Le taux moyen de l'agrégation plaquettaire maximale à l'ADP était de  $53,9 \pm 18\%$  avec un minimum de 10% et un maximum de 94%.

##### b. Evaluation de la réponse au clopidogrel :

Les patients ont été répartis en 2 groupes, conformément à la définition de la résistance [8] :

Sensible (N=10) ou HTPR (-) avec une fréquence de 29,4%. L'agrégation maximale moyenne était de  $31,3 \pm 11\%$  avec des extrémités allant de 10 % à 43 %.

Résistant (N=24) ou HTPR (+) avec une fréquence de 70,6%. L'agrégation maximale moyenne était de  $63,3 \pm 10\%$  avec des extrémités allant de 49 à 94%.

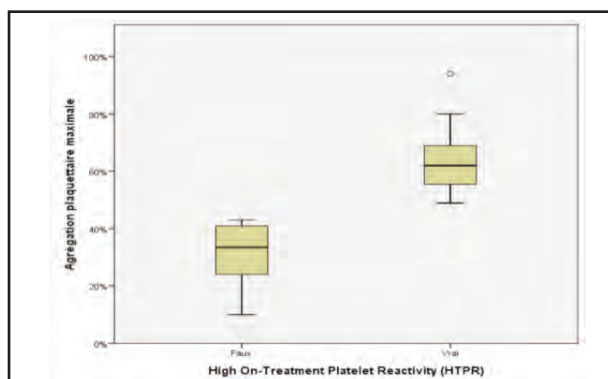


Figure 1 : Distribution de l'agrégation maximale selon le statut HTPR

#### 3.1.5. Analyse des facteurs influençant la réponse au clopidogrel

L'analyse des facteurs influençant la réponse au traitement a été réalisée en analyse univariée : la présence d'antécédents coronariens ( $p=0,024$ ), les patients ayant un angor stable comme diagnostic à l'admission avaient plus de risque d'être résistant au clopidogrel ( $p=0,034$ ) ainsi qu'une lésion bi-tronculaire à la coronarographie ( $p=0,024$ ). (Tableau I)

Les facteurs de risque cardiovasculaire significativement associés à une mauvaise réponse au clopidogrel étaient : L'âge élevé ( $p=0,037$ ) et le tabagisme ( $p=0,024$ ) (Tableau II).

En analyse multivariée, le tabagisme était le seul facteur indépendant associé à la résistance biologique au Clopidogrel (RR=0,2, intervalle de confiance à 95% 0,036-0,985 ;  $p=0,044$ ).

#### 3.1.6. Evènements cliniques

Onze patients (32,4%) ont présenté un ECVM (9 décès en rapport avec un trouble du rythme dans 3 cas et un SCA dans 6 cas). L'analyse univariée des ECVM en fonction de la résistance au Clopidogrel est résumée dans le tableau III.

Sept patients (20,6%) ont présenté un saignement mineur (épistaxis, gingivorragies).

La survie à 6 mois sans évènements était de  $180 \pm 8$  jours dans le groupe des patients sensibles au Clopidogrel versus  $162 \pm 9$  jours dans le groupe résistant ( $p=0,560$ ) comme indiquée dans la figure 2.

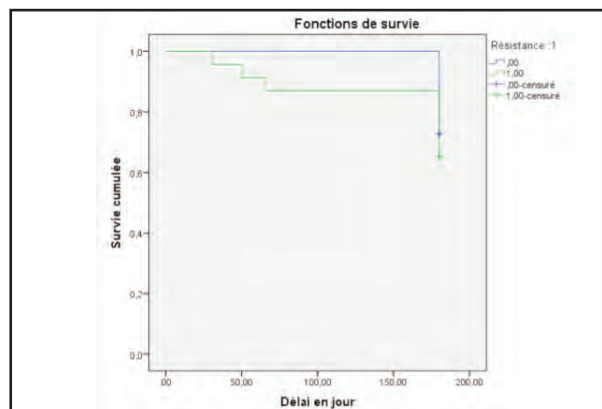


Figure 1 : Courbe de survie

## 4. Discussion

**4.1. Facteurs prédictifs de la résistance :** Dans notre étude, la prévalence de la résistance au clopidogrel était de 70,6%. Nos résultats rejoignent ceux d'une étude menée par Angiolillo et al. [9] où on a trouvé une augmentation significative de la prévalence de la résistance au clopidogrel chez les diabétiques (répondeur: 78% contre 56%, faible-répondeur: 14% contre 6%, non-

**Tableau I : analyse uni variée des facteurs associés à une mauvaise réponse au clopidogrel**

Données	Sensible (n=10)	(Résistant (n=24))	
		(%)	p
<i>Antécédents pathologiques</i>			
SCA	1 (10%)	13 (54,2 %)	<b>0,024</b>
IRC	1 (10%)	6 (25%)	0,633
BPCO	2 (20%)	2 (8,3 %)	0,564
Dysthyroïdie	0	1 (4,2 %)	0,706
AVC	0	2 (8,3 %)	0,492
AOMI	1 (10%)	0	0,294
<i>Diagnostic à l'admission</i>			
Angor stable	0	37,5	0,034
SCA sans sus-décalage (Tropo -)	0	2 (8,3 %)	1
SCA sans sus-décalage (Tropo+)	6 (60%)	10 (41,7%)	0,457
SCA avec sus-décalage	4 (40%)	3 (12,5%)	0,157
<i>Exploration coronarographique</i>			
Lésion mono tronculaire	4 (40%)	5 (20,8%)	0,395
Lésion bi-tronculaire	1 (10%)	13 (54,2%)	0,024
Lésion Tri-tronculaire	5 (50%)	6 (25%)	0,232

SCA : syndrome coronarien aigu, IRC : Insuffisance rénale chronique, BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive, AVC : Accident vasculaire cérébral, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, Tropo : Troponine.

**Tableau II : analyse uni variée des facteurs de risque cardiovasculaire associés une mauvaise réponse au clopidogrel**

Données	Sensible (n=10) (%)	Résistant (n=24)	
		(%)	p
Age moyen (année)	60,8 ± 9,1	67,6 ± 7,9	<b>0,037</b>
Sexe masculin	9 (90%)	21 (87,5%)	0,843
Poids (kg)	83,2 ± 11,4	82,3 ± 7,7	0,787
Taille (cm)	172,4 ± 3,5	175,6 ± 7,4	0,098
IMC moyen (kg/m <sup>2</sup> )	28,0 ± 3,6	26,7 ± 2,5	0,257
Obésité	2 (20%)	2 (8,3 %)	0,334
HTA	8 (80%)	21 (87,5%)	0,618
Tabagisme	9 (90%)	11 (45,8%)	<b>0,024</b>
Dyslipidémie	4 (40%)	14 (58,3%)	0,457
Coronaropathie familiale	2 (20%)	1 (4,2%)	0,201
Insulinothérapie	3 (30%)	8 (33%)	0,591
Ancienneté moyenne du diabète (année)	10,1 ± 4,8	8,6 ± 4,5	0,401

**Tableau III : analyse uni variée des évènements cardiovasculaires majeurs associés à une mauvaise réponse au clopidogrel**

Données	Sensible N=10 (%)	Résistant	
		N=24 (%)	p
Décès	3 (30 %)	6 (25%)	0,625
SCA	2 (20%)	4 (16,7%)	0,787

SCA : syndrome coronarien aigu

répondeur 8% contre 38% avec  $p = 0,04$  respectivement pour non-diabétiques contre diabétiques)

La non-observance du traitement est probablement la principale cause de la résistance biologique au clopidogrel. Cependant elle n'est pas facile à apprécier. En effet, l'arrêt prématuré des antiagrégants plaquettaire est reconnu comme facteur de risque indépendant de thrombose de stent [10,11].

Pour étudier l'importance de la non-complaisance, Serebruany et al. ont analysé rétrospectivement les échantillons de sang de 631 patients et ont défini la non-observance comme une concentration plasmatique du métabolite carboxylique inactif  $< 5000$  ng/mL après un mois de traitement journalier de clopidogrel à la dose d'entretien. Selon cette définition, la fréquence de non-observance était de 22%. Il y avait aussi une forte corrélation entre l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la concentration des métabolites du clopidogrel, ainsi qu'une valeur prédictive élevée [12].

Dans notre étude tous les malades ont été dosés au 7ème jour d'hospitalisation et tous nos patients étaient observant. Dans notre population d'étude, l'âge avancé semble prédisposer à une résistance au clopidogrel. En effet nous avons trouvé une différence significative entre les 2 groupes (60,8 ans et 67,6 ans respectivement pour les sensibles et les résistants avec  $p = 0,037$ ). Ces résultats sont concordants avec une étude récente réalisée par Verdoia et al. [13] où la prévalence d'HTPR était de 30,4% dans le groupe avec âge  $\geq 70$  ans et 18,1% chez le groupe avec âge  $< 70$  ans avec ( $p = 0,002$ .)

L'exposition à la fumée de cigarette présente des effets pro-thrombotiques bien établis. Elle entraîne des altérations de la fonction plaquettaire, des facteurs anti-thrombotiques/pro-thrombotiques et des facteurs fibrinolytiques [14]. Le tabac semble diminuer la disponibilité du NO plaquettaire ainsi que la sensibilité au NO exogène [14].

Dans notre étude, le tabagisme était le seul facteur de risque cardiovasculaire indépendant associé à une mauvaise réponse au clopidogrel en analyse uni et multi variée. Dans la littérature, l'effet du tabagisme sur la réponse

plaquettaire au clopidogrel est très controversé. Plusieurs études ont montré une association négative entre tabagisme et réponse plaquettaire au clopidogrel, c'est-à-dire une moindre HPR chez les tabagiques [15, 16,17, 18].

Notre population d'étude présente un poids moyen de  $82,6 \pm 8,7$  kg et un IMC moyen de  $27,1 \pm 2,9$  kg/m<sup>2</sup>. La majorité (82,4%) était en surpoids ou obèses, ce qui pourrait expliquer en partie la prévalence élevée de résistance.

L'obésité est associée à un état prothrombotique résultant d'une augmentation de la production de thrombine, d'une hyperréactivité plaquettaire et d'une diminution de la fibrinolyse [19].

Plusieurs auteurs ont trouvé qu'après une dose de charge de 300 mg ou de 600 mg de clopidogrel, l'agrégation plaquettaire était nettement plus élevée chez les patients obèses par rapport aux patients normaux et que l'IMC est un facteur prédictif indépendant de réponse subnormale au clopidogrel [20,21] Certains d'entre eux ont même suggéré une adaptation de la dose en fonction du poids [20].

La leptine, une hormone produite par le tissu adipeux et possédant son propre récepteur plaquettaire semble induire l'agrégation plaquettaire par potentialisation de la réponse plaquettaire à l'ADP [22].

Les études ont prouvé que le polymorphisme des gènes impliqués dans l'absorption, le métabolisme et codant le récepteur P2Y12 contribue à une variabilité interindividuelle dans la réponse au clopidogrel [23,24].

L'activation métabolique du clopidogrel en son métabolite actif par le CYP2C19 a été identifiée comme un déterminant crucial de la réponse pharmacodynamique et de l'efficacité clinique du clopidogrel [23,24].

L'allèle muté inactif du CYP2C19 le plus fréquent est \*2 (c.681G>A; rs4244285), avec des fréquences alléliques de 15% chez les caucasiens et les africains et de 29-35% chez les asiatiques [25].

#### **4.2. Mécanismes à l'origine de la résistance chez le diabétique**

Les plaquettes des patients atteints de diabète présentent

une dérégulation de plusieurs voies de signalisation, conduisant à un phénotype hyper-réactif avec une meilleure adhérence, agrégation et activation. Par conséquent, elles sont considérées comme des plaquettes «diabétiques» [26].

L'hyperglycémie entraîne: une augmentation de l'expression de la p-selectine impliqué dans l'adhésion des plaquettes au sous endothélium [27], un effet osmotique entraînant un mouvement de l'eau à l'intérieur des plaquettes augmentant ainsi le volume plaquettaire [28], une activation de la protéine kinase C impliquée dans l'activation plaquettaire et une diminution de la fluidité membranaire par glycation des protéines de surface [29]. L'insuffisance d'action d'insuline se manifeste aussi au niveau plaquettaire par une diminution de la sensibilité plaquettaire à la PGI<sub>2</sub> et à l'oxyde d'azote et une augmentation du calcium intracellulaire entraînant une augmentation de la dégranulation plaquettaire.

Le deuxième mécanisme en cause est le déficit en métabolite actif chez le diabétique .Une étude menée par Angiolillo et al. , a montré que la concentration maximale en métabolite actif chez les sujets diabétiques était environ la moitié de celle des sujets non-diabétiques [30].

### 4.3. Solution de la résistance biologique

Pour surmonter le problème de la résistance, dans littérature on trouve plusieurs solutions:

#### 4.3.1. Augmentation de la dose

L'augmentation de la dose d'entretien paraît être une solution pour optimiser les résultats biologiques et cliniques chez les patients représentant une HTPR.

Dans ce contexte, l'étude GRAVITAS n'a pas permis de montrer l'impact clinique espéré. les patients après l'angioplastie étaient testés par le test VerifyNow® et les patients non répondeurs étaient randomisés entre « ajustement » ou traitement conventionnel [31]. L'ajustement était alors réalisé par une dose de charge complémentaire de clopidogrel puis un doublement de la dose d'entretien chez des patients dilatés dans un contexte stable pour la majorité d'entre eux. Les résultats cliniques de cette étude ont été très décevants ; en effet, le traitement « individualisé » n'apportait aucun bénéfice clinique [31].

Anguilillo et al. (32) a montré que l'augmentation de la dose d'entretien du clopidogrel de 75 mg à 150 mg induit une plus forte inhibition plaquettaire chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque. Mais l'effet obtenu n'est pas encore suffisant pour atteindre les valeurs trouvées chez les non-diabétiques. L'étude clinique CURRENT OASIS 7 [33] a confirmé ces résultats biologiques en démontrant que le dédoublement de la dose d'entretien du clopidogrel (150 mg contre 75 mg) entraîne une prévention des événements ischémiques dans la population générale alors que ce bénéfice supérieur n'est pas atteint dans le sous-groupe des diabétiques.

#### 4.3.2. Prasugrel

Le prasugrel est une thiénoypyridine de nouvelle génération administrable par voie orale sous forme inactive et nécessite une biotransformation hépatique. Contrairement au clopidogrel, le prasugrel est plus rapidement transformé en son métabolite actif et produit une inhibition de l'agrégation plaquettaire plus rapide et plus puissante [34].

L'étude TRITON TIMI [35] a comparé les traitements antiagrégants à base de prasugrel (60 mg en dose de charge puis 10 mg par jour) et de clopidogrel (300 mg en dose de charge puis 75 mg par jour). Après 12 mois, les auteurs ont constaté une réduction significative des décès d'origine cardiovasculaire, IDM et AVC non fatal, chez les diabétiques (12,2% sous prasugrel contre 17,0% sous clopidogrel; HR = 0,70; p < 0,001) et un bénéfice plus net chez ceux sous insuline (14,3% contre 22,2%; HR = 0,63; p = 0,009) par rapport aux autres diabétiques (11,5% contre 15,3%; HR = 0,74; p < 0,009), une réduction des IDM de 40% chez les diabétiques (8,2% contre 13,2%; HR = 0,60; p < 0,001) et ceci sans majoration du risque hémorragique du prasugrel chez les patients diabétiques (2,6% sous prasugrel contre 2,5% sous clopidogrel; HR = 1,06; p = 0,81) contre (1,6% contre 2,4%; HR = 1,43; p = 0,02) chez les non-diabétiques.

#### 4.3.3. Ticagrelor

Le ticagrelor constitue la première génération d'une nouvelle classe d'inhibiteurs réversibles du récepteur P2Y<sub>12</sub> appelés cyclopentyltriazolopyrimidines. Comme le clopidogrel et le prasugrel, le ticagrelor bloque le récepteur P2Y<sub>12</sub>, mais contrairement à ces thiénoypyridines, le blocage est réversible. En outre, la molécule ne nécessite pas d'activation hépatique, ce qui réduit le risque d'interactions médicamenteuses, et entraîne une action rapide avec moins de variabilité interindividuelle [35]. L'étude PLATO [36] a confirmé le bénéfice du ticagrelor par rapport au clopidogrel sur le décès d'origine cardiovasculaire et IDM (HR = 0,88), sur la mortalité globale (HR = 0,82), sur le taux de thrombose de stent (HR = 0,65) ceci sans majoration du risque hémorragique (HR = 0,95) par rapport au clopidogrel et quel que soit le statut du diabète ou le contrôle glycémique.

La pharmacocinétique des antiagrégants plaquettaires explique leurs différences en matière d'action antiplaquettaire. Ainsi, le clopidogrel qui est une prodrogue nécessitant deux oxydations hépatiques pour être actif et qui est fortement dégradé au niveau intestinal par les estérases, présente un délai d'action retardé et une inhibition plaquettaire faible par rapport au prasugrel qui est également une prodrogue, mais qui est plutôt activée par les estérases. De même, le ticagrelor qui est directement actif et ne nécessite pas de métabolisation hépatique possède une action antiplaquettaire puissante [35].

## 5- Limites de l'étude

Notre étude présente certaines limites : le faible effectif et l'inclusion de patients stables et instables.

## Conclusion

Le diabète constitue actuellement un problème de santé publique majeur en raison de sa prévalence mondiale qui est en perpétuelle augmentation. Cette prévalence élevée participe à la morbidité et la mortalité des maladies cardiovasculaires et notamment coronariennes.

En dépit de l'usage d'une bithérapie antiplaquettaire, la thrombose de stent demeure une complication redoutable. L'étude de l'agrégation plaquettaire au cours du traitement par le clopidogrel a permis de mettre en évidence une large variabilité interindividuelle.

Toutes les études ont confirmé que la prévalence d'HTPR sous clopidogrel était significativement plus

élevée chez les diabétiques.

Nos résultats ont montré que la prévalence de la résistance chez coronariens diabétiques est supérieure à celle chez la population générale. En analyse uni variée, l'âge, l'antécédent de SCA, le diagnostic d'angor stable et la lésion bi-tronculaire sont des facteurs prédictifs de la résistance au clopidogrel. Seul le tabac était associé à une mauvaise réponse en analyse multi variée. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer cette résistance. Il s'agit probablement de l'association d'une anomalie plaquettaire et d'un déficit en métabolite actif.

Pour surmonter le problème de la résistance au clopidogrel et diminuer les complications ischémiques qui en découlent, les antiagrégants de nouvelle génération semblent être une solution satisfaisante. Cependant, le coût élevé de ces traitements limite leur utilisation en routine.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ben Mansour N, Skhiri H, Aounallah-Skhiri H, Hsairi M, Hajjem S. Causes de décès en Tunisie: estimation des années de vie perdues. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2014;20(4).
2. Sozmen K, Unal B, Saidi O, Ben Romdhane H, Abu-Rmeileh NM, Hussein A, et al. Cardiovascular risk factor trends in the Eastern Mediterranean region: evidence from four countries is alarming. *International journal of public health*. 2015;60 Suppl 1:S3-11.
3. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoini G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *The New England journal of medicine*. 2001;345(7):494-502.
4. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107(23):2908-13.
5. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*. 1962;194:927-9.
6. O'Brien JR. The adhesiveness of native platelets and its prevention. *Journal of clinical pathology*. 1961;14(2):140-9.
7. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, Hayward CP, Kenny D, Nugent D, et al. Recommendations for the Standardization of Light Transmission Aggregometry: A Consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2013.
8. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(12):919-33.
9. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*. 2005;54(8):2430-5.
10. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama*. 2005;293(17):2126-30.
11. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement : results from the PREMIER registry. *Circulation*. 2006;113(24):2803-9.
12. Serebruany V, Cherala G, Williams C, Surigin S, Booze C, Kuliczowski W, et al. Association of platelet responsiveness with clopidogrel metabolism: role of compliance in the assessment of "resistance". *American heart journal*. 2009;158(6):925-32.
13. Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, Nardin M, Schaffer, Barbieri L, et al. Advanced age and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016;14(1):57-64.
14. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(10):1731-7.
15. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(25):3171-5.



16. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Panicia R, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(24):2312-7.
17. Bliden KP, Dichiara J, Lawal L, Singla A, Antonino MJ, Baker BA, et al. The association of cigarette smoking with enhanced platelet inhibition by clopidogrel. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(7):531-3.
18. Kim YG, Suh JW, Kang SH, Park JJ, Yoon CH, Cho YS, et al. Cigarette Smoking Does Not Enhance Clopidogrel Responsiveness After Adjusting VerifyNow P2Y12 Reaction Unit for the Influence Hemoglobin Level. *JACC Cardiovascular interventions*. 2016;9(16):1680-90.
19. Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano MT, Davi G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2012;13(1):27-42.
20. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Barrera Ramirez C, Sabate M, Fernandez C, et al. Platelet aggregation according to body mass index in patients undergoing coronary stenting: should clopidogrel loading-dose be weight adjusted? *The Journal of invasive cardiology*. 2004;16(4):169-74.
21. Pankert M, Quilici J, Loundou AD, Verdier V, Lambert M, Deharo P, et al. Impact of obesity and the metabolic syndrome on response to clopidogrel or prasugrel and bleeding risk in patients treated after coronary stenting. *The American journal of cardiology*. 2014;113(1):54-9.
22. Karadag B. Obesity, leptin, and thrombosis: Focus on clopidogrel resistance. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2016;44(7):543-4.
23. Bennett D, Yan B. Suboptimal response to clopidogrel : A genetic risk factor for recurrent ischaemic stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2013; 20(6):767-70.
24. Viveros ME, Arean C, Gutierrez S, Vazquez S, Cardiel MH, Taboada A, et al. Evaluation of clopidogrel response variability and identification of the CYP2C19 polymorphism in Mexican patients. *Archivos de cardiologia de Mexico*. 2016.
25. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clinical pharmacology & therapeutics*. 2013;94(3):317-23.
26. Ferreira JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. 2011;123(7):798-813.
27. Vaidyula VR, Boden G, Rao AK. Platelet and monocyte activation by hyperglycemia and hyperinsulinemia in healthy subjects. *Platelets*. 2006;17(8):577-85.
28. Keating FK, Sobel BE, Schneider DJ. Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2003;92(11):1362-5.
29. Assert R, Scherk G, Bumbure A, Pirags V, Schatz H, Pfeiffer A. Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro. *Diabetologia*. 2001;44(2):188-95.
30. Angiolillo DJ, Jakubowski JA, Ferreira JL, Tello-Montoliu A, Rollini F, Franchi F, et al. Impaired responsiveness to the platelet P2Y12 receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(10):1005-14.
31. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. ; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011 ; 305 : 1097-105.
32. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, Yuan H, Charlton RK, Bernardo E, et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation*. 2007;115(6):708-16.
33. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233-43.
34. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *European heart journal*. 2006;27(10):1166-73.
35. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045-57.
36. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *European heart journal*. 2010;31(24):3006-16.