

Association du clopidogrel et de l'aspirine chez les patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu*

par Marie-Claude Hardy

LES THROMBOSES PROVOQUÉES par la rupture ou l'érosion des plaques d'athérosclérose constituent un phénomène habituel qui accompagne le syndrome coronarien aigu. L'aspirine et l'héparine réduisent le nombre de décès associés aux troubles cardiovasculaires, aux infarctus du myocarde et aux ischémies récurrentes. Par ailleurs, les inhibiteurs des récepteurs IIb/IIIa et l'héparine de faible poids moléculaire diminuent l'incidence des problèmes à court terme, mais ne semblent pas bénéfiques dans le cadre d'un traitement de longue durée.

L'association d'un dérivé thiényridine, comme la ticlopidine ou le clopidogrel (agents qui inhibent l'agrégation des plaquettes par l'adénosine diphosphate), et de l'aspirine (qui bloque la voie de la thromboxane) pourrait exercer un effet additif et avoir des effets bénéfiques à court et à long terme. Cette association a d'ailleurs donné des résultats positifs chez les patients qui subissent une angioplastie avec pose d'un stent.

L'objectif de l'étude dont il est question ici était de comparer l'effet de l'association clopidogrel-aspirine à celui de l'aspirine seule, sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité à court et à long terme, chez les patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu sans élévation des segments ST¹.

Plan expérimental de l'étude

Il s'agissait d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo. Les critères d'admission ont été les suivants : hospitalisation dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes, électrocardiogramme révélant des modifications, ou concentrations accrues des enzymes cardiaques sériques ou des marqueurs sériques, mais aucune élévation des segments ST.

Parmi les critères d'exclusion, citons : intolérance aux

agents antithrombotiques ou antiplaquettaires, risque élevé de saignement ou d'insuffisance cardiaque grave, traitement en cours par des anticoagulants, revascularisation coronarienne pendant les trois mois précédant le début de l'étude ou prise d'un inhibiteur des récepteurs IIb/IIIa au cours des trois jours précédant le début de l'étude.

Après la répartition aléatoire, les patients recevaient immédiatement une dose d'attaque de clopidogrel (300 mg, par voie orale) ou le placebo ; pendant les 3 à 12 mois suivants (moyenne de neuf mois), ils recevaient soit du clopidogrel à raison de 75 mg par jour, soit le placebo. L'aspirine (de 75 à 325 mg par jour) a été administrée en même temps que le médicament à l'étude. La collecte des données sur les patients a été effectuée à leur sortie de l'hôpital, après le premier et le troisième mois, et tous les trois mois par la suite, jusqu'à la fin de l'étude.

Le premier objectif primaire était de mesurer le nombre cumulé de décès attribuables à un accident cardiovasculaire ou à un accident vasculaire cérébral (AVC) ou liés aux complications d'un infarctus du myocarde d'issue non fatale. Le deuxième objectif primaire était semblable au premier, mais il incluait en plus le nombre de patients présentant une ischémie réfractaire. L'objectif secondaire consistait à évaluer le nombre de cas d'ischémie grave, de problèmes cardiaques et de revascularisations.

Les saignements devaient répondre à l'un des critères suivants : saignements graves, menaçant la vie du patient (réduction de 5 g d'hémoglobine par décilitre ; hypotension dictant l'administration d'agents inotropes ; intervention chirurgicale ; hémorragie intracrânienne symptomatique ; transfusion de quatre unités de sang ou plus), saignements majeurs (transfusion de deux unités ou plus, saignements intra-oculaires menant à la cécité) ou saignements mineurs

M^{me} Marie-Claude Hardy, B. Pharm., M. Sc., est associée de recherche clinique I chez Pharmascience inc.

* Adapté de : Hardy MC. Association du clopidogrel et de l'aspirine chez les patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu. *Québec Pharmacie* janvier 2002 ; 48 (8) : 56-7. www.quebecpharmacie.org

(dictant l'arrêt du traitement par le médicament à l'étude).

Résultats

Au total, 12 562 patients ont participé à l'étude, soit 6259 patients dans le groupe recevant le clopidogrel et l'aspirine et 6303 patients dans le groupe témoin (aspirine et placebo).

Une réduction statistiquement significative du taux de mortalité (premier objectif primaire) a été observée dans le groupe prenant du clopidogrel et de l'aspirine comparativement au groupe témoin (9,3 % contre 11,4 % ; risque relatif 0,80 ; intervalle de confiance 95 %, 0,72-0,90 ; $p < 0,001$). On a également noté une réduction statistiquement significative du taux de mortalité, mesuré par le deuxième objectif primaire (16,5 % contre 18,8 % ; risque relatif 0,86 ; intervalle de confiance 95 %, 0,79-0,94 ; $p < 0,001$). De plus, on a signalé un taux de décès moins élevé dans le groupe prenant du clopidogrel au cours des 30 premiers jours suivant la répartition aléatoire et des 30 derniers jours qui ont précédé la fin de l'étude.

Sur le plan des objectifs secondaires, le pourcentage des patients hospitalisés à la suite d'ischémies graves, d'angines récurrentes ou de problèmes cardiaques (objectivés par radiologie) a été bien moins élevé dans le groupe prenant du clopidogrel (2,8 % contre 3,8 % [$p < 0,003$], 20,9 % contre 22,9 % [$p = 0,01$], et 3,7 % contre 4,4 % [$p = 0,03$], respectivement). Pour ce qui est du nombre de revascularisations, il a été moins élevé dans le groupe sous clopidogrel (36,0 % contre 36,9 % ; sans signification statistique), mais c'est le taux de revascularisations associé à la période initiale d'hospitalisation qui a donné lieu à une différence significative (20,8 % dans le groupe sous clopidogrel contre 22,7 % dans le groupe témoin [$p = 0,03$]).

Le nombre de saignements (majeurs et mineurs) a été plus élevé dans le groupe sous clopidogrel que dans le groupe témoin (3,7 % contre 2,7 % ; risque relatif 1,38 ; intervalle de confiance 95 %, 1,13-1,67 ; $p = 0,001$ et 5,1 % contre 2,4 % ; risque relatif 2,12 ; intervalle de confiance 95 %, 1,75-2,56 ; $p < 0,001$, respectivement). Toutefois, on n'a pas noté d'augmentation significative du nombre de saignements graves nécessitant un traitement d'urgence (2,2 % contre 1,8 % ; risque relatif 1,21 ; intervalle de confiance 95 %, 0,95-1,56 ; $p = 0,13$). De plus, le nombre de décès à la suite d'un saignement a été équivalent dans les deux groupes (0,2 %).

Les auteurs ont également observé que, à la suite d'un pontage, le taux de saignements n'était pas plus élevé dans

le groupe sous clopidogrel si le patient avait cessé de prendre le médicament plus de cinq jours avant l'intervention (4,4 % dans le groupe sous clopidogrel contre 5,3 % dans le groupe témoin). Toutefois, une différence plus marquée a été notée lorsque la prise de clopidogrel n'avait été arrêtée que dans les cinq jours précédant l'intervention (9,6 % contre 6,3 % ; $p = 0,06$). Finalement, le nombre de patients ayant présenté une thrombocytopénie ou une neutropénie a été similaire.

Discussion et valeur de l'étude

Les auteurs ont constaté que l'administration concomitante d'autres médicaments (hypocholestérolémiants, bêta-bloquants, héparine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IECA] et thrombolytiques) à l'étape de la répartition aléatoire n'avait pas modifié les résultats. Ils ont également remarqué que les patients qui avaient subi une revascularisation avant le début de l'étude retiraient des bienfaits plus marqués. Toutefois, en raison du grand nombre de sous-groupes analysés (ce qui diminue la puissance statistique), ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Une fois les patients répartis entre les deux groupes, aucune restriction ne leur a été imposée quant au recours à d'autres traitements ou interventions. Si un médecin estimait que son patient devait subir une angiographie ou une revascularisation, ou prendre un dérivé thiényopyridine, ce dernier pouvait arrêter de prendre le médicament à l'étude pendant une courte période et utiliser le clopidogrel ou la ticlopine, avec levée de l'anonymat. Cependant, ces interruptions de traitement ont pu entraîner une sous-estimation de la différence entre le groupe sous clopidogrel et le groupe témoin. Elles ont toutefois permis aux investigateurs de faire une estimation valable des bienfaits et des risques du clopidogrel lorsqu'il est administré immédiatement et pendant une longue période comparative à des stratégies plus électives et de courte durée (par exemple, implantation d'un stent coronaire).

L'utilisation du clopidogrel a également été associée à une augmentation importante du nombre de saignements majeurs ou mineurs. On a calculé que sur 1000 patients recevant du clopidogrel, six auraient besoin d'une transfusion.

Une deuxième étude, portant également sur l'association de ces deux médicaments, a montré qu'un prétraitement au clopidogrel, suivi d'une thérapie à long terme, s'est avéré bénéfique pour des patients souffrant d'un syndrome coronarien recevant de l'aspirine². En sélectionnant une

sous-population de patients de l'étude CURE qui devaient subir une intervention coronarienne percutanée et en commençant la double thérapie avant l'intervention, les chercheurs ont obtenu des résultats encourageants. En effet, ils ont noté une diminution du nombre de décès causés par un accident cardiovasculaire, du nombre d'infarctus du myocarde et de toute forme de revascularisation. De plus, l'administration d'un inhibiteur des récepteurs IIb/IIIa a été moins fréquente dans le groupe prenant du clopidogrel, et les chercheurs n'ont pas noté de différence significative en ce qui concerne le taux de saignements majeurs entre les groupes.

Le lien entre une inflammation systémique et les risques accrus de complications chez les patients devant subir une intervention coronarienne percutanée ayant été démontré, d'autres chercheurs se sont donc demandé si le clopidogrel pouvait diminuer le taux de mortalité et d'infarctus aigus du myocarde chez les patients ayant un taux élevé de protéine C réactive³. Ils ont noté une réduction substantielle de la mortalité et des infarctus aigus du myocarde dans les 30 premiers jours suivant une intervention coronarienne percutanée chez les patients ayant au départ un taux élevé de protéine C réactive. Ils n'ont toutefois pas complètement élucidé le mécanisme d'action du clopidogrel qui procure cet avantage.

Enfin, une étude sur l'administration de clopidogrel et d'aspirine après l'implantation d'un stent de l'artère coronaire a été publiée. Elle avait été mise sur pied pour vérifier les conséquences de cette double thérapie sur l'activation des plaquettes au cours d'une telle intervention. Les résultats semblent montrer un faible taux d'accidents ischémiques. De plus, le clopidogrel semble plus efficace et moins dangereux que la ticlopidine⁴⁻⁵.

Bien que, comme peuvent le penser certains auteurs⁵, l'association clopidogrel-aspirine puisse être considérée comme la panacée thérapeutique cardiovasculaire du XXI^e siècle, il faut tout de même mettre un bémol à cet en-

gouement. Ainsi, Albers et Amareco⁶ portent une attention particulière à la différence des populations ayant fait l'objet des études sur l'association du clopidogrel et de l'aspirine. Par exemple, il est extrêmement difficile d'extrapoler le risque de saignement associé au traitement anti-thrombotique d'un patient cardiaque à celui d'un patient ayant des problèmes cérébrovasculaires.

LES RÉSULTATS DE CETTE ÉTUDE montrent les effets bénéfiques de l'ajout de clopidogrel à l'aspirine pour les patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu sans élévation des segments ST. À cause des résultats prometteurs obtenus, cette association a même été utilisée pour d'autres indications. Il ne faut toutefois pas oublier que le risque de saignement majeur s'est avéré plus élevé dans le groupe traité au clopidogrel. ☞

Bibliographie

1. CURE Study Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 494-502.
2. CURE Study Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001 ; 358 (9281) : 527-33.
3. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Mukherjee D, Roffi M, Schneider JB, Topol EJ, Ellis SG. Effects of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2001 ; 88 (6) : 672-4.
4. Bhatt DL, Kapadia SR, Bajzer CT, Chew DP, Ziada KM, Mukherjee D, Roffi M, Topol EJ, Yadav JS. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after carotid artery stenting. *J Invasive Cardiol* 2001 ; 13 (12) : 767-71.
5. Dangas G. Aspirin plus clopidogrel for everyone: panacea comes true in the 21st century. *J Invasive Cardiol* 2001 ; 13 (12) : 772-3.
6. Albers GW, Amareco P. Combination therapy with clopidogrel and aspirin: can the CURE results be extrapolated to cerebrovascular patients? *Stroke* 2001 ; 32 (12) : 2948-9.



FMOQ – Formation continue

L'omnipratique d'aujourd'hui à demain

Du 4 au 8 novembre 2002, Hôtel Sheraton Laval, Laval

Renseignements : (514) 878-1911 ou 1 800 361-8499