

## Antiplaquettaires pour le syndrome coronarien aigu, lequel choisir?

Jean-François Croteau, James Brophy

À l'heure du retour en force des idéologies conservatrices et de la science des palmarès qui l'accompagne, les études scientifiques deviennent de plus en plus difficiles à interpréter et à mettre en contexte. Le bon pharmacien consulte le classement de l'Institut Fraser afin de choisir l'école secondaire que fréquentera son enfant<sup>1</sup>. Il base ses choix de consommation sur la revue *Protégez-vous*, qu'il lit religieusement<sup>2</sup>. Dans un tel contexte, comment se comportera-t-il pour l'évaluation des études scientifiques? À quel moment le rêve dépasse-t-il la réalité?

L'heure est à l'exploration de nouvelles avenues thérapeutiques en cardiologie. Toutefois, malgré ce vent de changement et d'enthousiasme, il importe de demeurer critique quant aux nouvelles données scientifiques sur lesquelles se basent les lignes directrices. Dans un contexte où le pharmacien est constamment sollicité par les représentants pharmaceutiques et où les comparaisons de performances entre établissements sont de rigueur, le pharmacien pourrait être porté à croire que sa pratique ne satisfait pas aux nouvelles normes établies. C'est ainsi que la gestion des choix thérapeutiques constitue un défi de taille pour le clinicien.

L'utilisation de la double thérapie antiplaquettaire (ASA + clopidogrel) pour les patients à qui l'on implante un tuteur coronarien fait partie depuis longtemps des standards de pratiques<sup>3</sup>. Par ailleurs, cette pratique a-t-elle été introduite de façon progressive pour le traitement médical des syndromes coronariens aigus<sup>4</sup>? Quelques théoriciens ont cru au risque d'échec thérapeutique du clopidogrel dans l'éventualité d'un polymorphisme génétique défavorable ou d'une interaction pharmacocinétique<sup>5</sup>. Certaines études observationnelles ont d'ailleurs validé l'hypothèse d'une interaction pharmaceutique avec les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) peu de temps avant l'introduction de nouvelles molécules révolutionnaires, soit le prasugrel et le ticagrelor<sup>6</sup>. Curieusement, la publication de ces études coïncide avec l'échéance du brevet commercial du clopidogrel. Ces publications semblent davantage faire preuve d'un certain protectionnisme, puisqu'aucune revue systématique ne confirme les effets cliniquement significatifs de ces interactions médicamenteuses ou génétiques<sup>7</sup>. L'affaire a été conclue par la FDA et Santé Canada, qui ont tranché en faveur d'un risque d'interaction jugé cliniquement significatif entre le clopidogrel et les IPP<sup>8</sup>.

L'étude CURRENT-OASIS 7 a évalué une stratégie antiplaquettaire<sup>9</sup>. Elle consiste en l'administration d'une double dose de clopidogrel (600 mg, puis 150 mg une fois par jour du jour 2 à 7, puis 75 mg par jour) comparative-

ment au régime posologique habituel (300 mg, puis 75 mg par jour). Méthot et coll. résumet et critiquent d'ailleurs cet article dans le présent numéro<sup>10</sup>. L'étude conclut que cette stratégie ne présente aucun avantage quant au critère d'évaluation primaire. Il est toujours intéressant d'observer l'effet théorique de la double dose de clopidogrel dans une analyse per protocol, c'est-à-dire seulement sur les patients à qui un tuteur coronarien a été implanté<sup>11</sup>. Les doubles doses de clopidogrel ont été associées à de bons résultats lors de thromboses de tuteurs (1,6 % contre 2,3 %, NNT = 143)<sup>10</sup>, à une réduction des infarctus (2 % contre 2,6 %, NNT = 167)<sup>11</sup> ainsi qu'à une augmentation du risque de saignement majeur (1,6 contre 1,1 %, NNT = 200)<sup>11</sup>. Les avantages cliniques minimes semblent bien plus théoriques que réels, particulièrement dans le contexte où d'autres interventions en cardiologie démontrent de bons résultats sur la mortalité lors d'analyses portant sur l'intention de traiter. Quelques centres hospitaliers considèrent qu'il est approprié d'allouer davantage de ressources afin de permettre à leurs cliniciens d'adopter ce régime double pour les patients qui sont dirigés en angioplastie. Toutefois, le régime standard du clopidogrel demeure largement utilisé. Voyons maintenant quelles sont les autres stratégies disponibles.

L'étude TRITON-TIMI 38 a réussi un tour de force en démontrant la supériorité du prasugrel sur le clopidogrel pour ce qui est du critère d'évaluation principal de l'étude, c.-à-d. toute personne présentant l'une des conditions suivantes, soit un décès cardiovasculaire, un infarctus non fatal ou un accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal<sup>12</sup>. Cependant, il faut noter que le taux d'événements dans le groupe clopidogrel était plus bas que prévu, et l'étude a dû recruter 50 % plus de patients que prévu initialement pour atteindre une différence statistiquement significative. Toutefois, si l'on décompose le critère d'évaluation principal, on découvre que seuls les infarctus non fatals sont moins nombreux dans le groupe prasugrel. Par ailleurs, la mortalité cardiovasculaire, toutes causes confondues, est similaire dans les deux groupes. On a observé malgré tout un nombre inférieur de thromboses aiguës de tuteurs dans le groupe prasugrel (NNT = 77). Certains soutiennent qu'il

*Jean-François Croteau, B.Pharm., M.Sc., BCPS, est pharmacien au Centre universitaire de santé McGill*

*James Brophy, M.Eng., M.D., FRCP(c), FACC, Ph.D., est cardiologue au Centre universitaire de santé McGill, professeur en médecine et en épidémiologie à l'Université McGill*

est possible d'augmenter les bienfaits thérapeutiques du prasugrel et d'améliorer son innocuité en évitant de l'administrer aux patients présentant des risques accrus de saignements, soit ceux ayant un antécédent d'AVC, âgés de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg. Ces extrapolations proviennent d'analyses de sous-groupes non stratifiés pour ces trois facteurs de risque lors de la répartition aléatoire. Seules les conclusions concernant les patients ayant subi un infarctus du myocarde (STEMI) sont exactes, puisque, lors de la présentation, la répartition aléatoire n'a été stratifiée que pour ce type de syndrome. D'ailleurs, parmi les patients traités avec le prasugrel, une augmentation statistiquement significative du risque de saignements majeurs menaçant la vie a pu être observée au cours de cette étude.

L'étude PLATO, quant à elle, démontre que le ticagrelor donne de bons résultats statistiquement significatifs quant à la plupart des critères d'évaluation pertinents ainsi qu'un avantage clinique lui aussi significatif sur la base du critère principal (NNT = 53)<sup>13</sup>. Les saignements en présence du ticagrelor y sont également plus fréquents selon certaines définitions, mais il n'y a pas de différence statistiquement significative quant aux saignements majeurs ainsi qu'à ceux menaçant la vie. Pour la première fois en 40 ans de cardiologie moderne, un agent démontre une puissance supérieure pour empêcher les thromboses sans engendrer d'augmentation du risque de saignement majeur. Est-il possible que le hasard puisse expliquer ce résultat avec un échantillon de taille aussi impressionnante? D'autres études sont certainement nécessaires afin de confirmer ces résultats pour le moins inattendus. De plus, seuls 10 % des 18 000 patients avaient été recrutés en Amérique du Nord. Paradoxalement, le risque d'événements cardiovasculaires s'accroissait de 25 % (HR = 1,25) (IC 95 % : 0,93-1,67) en présence du ticagrelor dans cette portion de l'échantillon. En outre, les patients sous ticagrelor ont subi plus de dyspnée nécessitant l'arrêt de la thérapie, comparativement aux patients sous clopidogrel. Finalement, les patients prenant du ticagrelor ont été plus nombreux à avoir des pauses ventriculaires. Lors de la conception de cette étude, il était prévu de récolter des données concernant le polymorphisme génétique, la pharmacocinétique et l'agrégation plaquettaire. Quoique ces observations soient intéressantes, ces sous-groupes n'ont malheureusement pas été stratifiés lors de la répartition aléatoire.

Il est encore trop tôt pour déterminer laquelle de ces stratégies représente le meilleur ratio coût-bienfaits. Une étude pharmacoéconomique nous éclairerait sur la question. En effet, le coût du clopidogrel est maintenant de loin inférieur à celui de ses concurrents. Il serait préférable d'adopter une approche basée sur le risque de thrombose de tuteur, car elle permettrait d'administrer le clopidogrel aux patients présentant un faible risque de thrombose,

tandis que le prasugrel ou ticagrelor seraient réservés aux patients exposés à un risque de thrombose plus élevé. Aucune étude à l'heure actuelle ne valide ce genre de pratique. En somme, alors que le clopidogrel semble avoir été et semble être encore une solution thérapeutique efficace dans la majorité des cas, il reste à déterminer à qui bénéficieront le prasugrel et le ticagrelor. Malgré tout, plusieurs cliniciens choisiront d'orienter leur pratique en consultant les classements des établissements selon leur adhésion aux normes établies par les agences de notations, les assureurs ou les consultants.

## Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Jean-François Croteau

Pharmacien

Département de pharmacie

Centre universitaire de santé McGill

687, avenue des Pins Ouest

Montréal (Québec) H3A 1A1

Téléphone : 514 934-1934, poste 31601

Télécopieur : 514 843-1474

Courriel : jean.francois.croteau@muhc.mcgill.ca

## Références

1. Comment se comparent les écoles du Québec? Institut Fraser. [en ligne] <http://quebec.compareschoolrankings.org/secondary/SchoolsByRankLocationName.aspx> (site visité le 2 avril 2012).
2. Protégez-vous.ca. [en ligne] <http://www.protegez-vous.ca/> (site visité le 2 avril 2012).
3. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3<sup>rd</sup>, Fry ET, DeLango A, Wilmer C et coll. CREDO Investigators: Clopidogrel for the reduction of events during observation. *JAMA* 2002;288:2411-20.
4. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
5. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost* 2006;4:2508-9.
6. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED et coll. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301:937-44.
7. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ et coll. COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1909-17
8. Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix). [en ligne] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079520.htm>. (site visité le 30 mars 2012).
9. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA et coll. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-42
10. Méthot J, Taillon I. Comparaison des doses de clopidogrel et d'aspirine dans le syndrome coronarien aigu, étude CURRENT-OASIS 7. *Pharmactuel* 2012;45:xx-x.
11. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB et coll. 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;376:1233-43.
12. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzullo W, Gottlieb S et coll. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et coll. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.