



# BULLETIN DU CONGRÈS

Les 58<sup>es</sup> Séances scientifiques annuelles  
de l'*American College of Cardiology*  
Orlando, Floride / 29-31 mars 2009

## en cardiologie

### Un double traitement antiplaquettaire, pour réduire le risque d'événement en présence de fibrillation auriculaire

Il est ressorti d'un essai multinational qu'un traitement par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS) autorise une réduction significative du risque d'événement cardiovasculaire majeur, l'AVC en particulier, chez les patients en fibrillation auriculaire (FA) à qui la warfarine ne convient pas. On estime que cette dernière option ne serait pas appropriée chez 50 % des patients atteints de FA. Bien que l'association clopidogrel/AAS ait majoré le risque d'épisode hémorragique par rapport à l'AAS seul, les résultats de l'essai font ressortir un bénéfice net pour une proportion substantielle de patients atteints de FA présentant une contre-indication relative à la warfarine, le traitement préventif de choix pour cette population.

L'essai ACTIVE A (*Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events*) regroupait 7 554 patients en FA suivis dans 580 établissements répartis dans 33 pays. L'investigateur principal de cette étude – dont les résultats amèneront sans doute une refonte des recommandations – était le Dr Stuart Connolly, McMaster University, Hamilton, Ontario. Les patients étaient admissibles à l'essai s'ils présentaient une contre-indication relative à la warfarine, comme un risque hémorragique élevé, si le médecin jugeait que la warfarine était inappropriée pour ce patient pour d'autres raisons, comme une évolution clinique compliquée, ou si le patient décidait de ne pas prendre de warfarine. Tous les patients recevaient 75 à 100 mg/jour d'AAS et, après randomisation, 75 mg de clopidogrel une fois par jour ou un placebo.

Le taux de risque (HR) de survenue du paramètre mixte principal – AVC, infarctus du myocarde (IM), embolie à l'extérieur du système nerveux central et décès d'origine vasculaire – se chiffrait à 0,89 (IC à 95 % : 0,81 à 0,98;  $p = 0,014$ ) en faveur du double traitement antiplaquettaire, par rapport à l'AAS seul. C'est au chapitre du risque d'AVC qu'on a enregistré la réduction la plus marquée sous l'effet de l'association clopidogrel/AAS. En effet, le risque d'AVC – paramètre secondaire prévu au protocole – a baissé de 28 % sous clopidogrel/AAS vs sous AAS seul (HR de 0,72; IC à 95 % : 0,62 à 0,83;  $p < 0,001$ ). La diminution de 22 % du risque d'IM (HR de 0,78; IC à 95 % : 0,59 à 1,03;  $p = 0,077$ ) avoisinait le seuil de signification statistique.

Le taux annuel d'hémorragies majeures, que l'on définissait comme une perte sanguine évidente nécessitant au moins deux unités de sang, a atteint 1,3 % dans le groupe AAS seul vs 2,0 % dans le groupe clopidogrel/AAS. Le taux annuel d'hémorragies sévères se chiffrait quant à lui à 1,0 % vs 1,5 %, respectivement. Dans les deux cas, l'écart était statistiquement significatif ( $p < 0,001$ ). L'augmentation du taux annuel d'hémorragies mortelles – qui est passé de 0,2 à 0,3 % – avoisinait le seuil de signification statistique ( $p = 0,07$ ).

Le risque accru d'hémorragie a été jugé acceptable sur la foi d'un bénéfice net. Bien qu'on ait pu maîtriser une vaste proportion d'hémorragies majeures ou sévères – dont près de 80 % étaient extracrâniennes – et éviter les séquelles, 65 % de tous les AVC ont été invalidants. Le calcul du rapport bénéfices:risques de l'association clopidogrel/AAS a révélé qu'un traitement de trois ans chez un millier de patients en FA donnerait lieu à 20 hémorragies majeures dont trois seraient mortelles. Pendant la même période, l'association préviendrait 28 AVC dont 17 seraient mortels ou invalidants.

La warfarine, qui réduit le risque d'AVC de 38 % chez les patients atteints de FA, augmente aussi le risque d'hémorragie majeure (Hart et coll. *Ann Intern Med* 2007; 146:857-67). La warfarine devrait demeurer le traitement de première intention pour cette population en raison d'un bénéfice net potentiellement plus marqué (Fuster et coll. *Circulation* 2006; 114:e257-354), mais près de la moitié des patients en FA ne reçoivent pas de warfarine, principalement en raison de contre-indications (Tapson et coll. *Arch Intern Med* 2005; 165:1458-64). L'essai ACTIVE A a permis de constater que l'association clopidogrel/AAS est une solution de rechange efficace chez ces sujets.

Les risques relatifs doivent faire l'objet d'une analyse minutieuse lorsqu'on choisit un traitement pour prévenir la formation d'un thrombus chez un patient en FA. Tous les traitements actuellement à notre disposition se traduisent par un bénéfice, mais le prix à payer est une légère majoration du risque hémorragique. Pour personnaliser le traitement de façon à optimiser le rapport bénéfices:risques, l'idéal est d'en discuter avec le patient que l'on aura bien informé des objectifs du traitement. Les résultats de l'essai ACTIVE A objectivent une solution de rechange efficace à la warfarine dans les cas où elle n'est pas indiquée, comblant ainsi un besoin clinique insatisfait.

Les 58<sup>es</sup> Séances scientifiques annuelles de l'*American College of Cardiology*  
Orlando, Floride / 29-31 mars 2009

## Évaluation des interactions entre le clopidogrel et les IPP : résultats de deux études

Il semble qu'une interaction d'intérêt clinique entre certains inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et le clopidogrel ne soit pas un effet de classe des IPP. Deux études présentées au congrès de 2009 de l'*American College of Cardiology* ont porté sur la capacité des IPP d'altérer l'activité antiplaquettaire du clopidogrel et l'issue clinique de ce traitement. La tenue de ces études avait été motivée par des données publiées antérieurement selon lesquelles les IPP pourraient avoir des répercussions cliniquement importantes sur le métabolisme du clopidogrel.

La plus importante des deux études (Sibbing et coll. Résumé 2515-736) avait pour objectif de comparer l'effet de divers IPP sur l'activité antiplaquettaire du clopidogrel. L'agrégation plaquettaire était induite par l'adénosine diphosphate dans du sang total prélevé chez des patients sous clopidogrel avant une coronarographie programmée. Pour mesurer le degré d'agrégation plaquettaire, les chercheurs ont eu recours à la technique d'agrégométrie plaquettaire à électrodes multiples (MEA) réalisée à l'aide d'un analyseur Multiplate<sup>®</sup>. Parmi les 1 000 patients évalués consécutivement, 268 recevaient l'un des IPP suivants en concomitance : pantoprazole, esoméprazole ou oméprazole.

L'agrégation plaquettaire était légèrement moins marquée chez les patients sous esoméprazole (209,0 AU\*min) et sous pantoprazole (220,0 AU\*min) que chez les patients ne recevant pas d'IPP (227,0 AU\*min), mais l'écart n'était pas significatif. En revanche, l'agrégation plaquettaire était significativement plus marquée chez les patients sous oméprazole (295,5 AU\*min;  $p < 0,001$  vs absence d'IPP). De l'avis des auteurs de cette étude, ce résultat s'explique par des différences pharmacologiques entre les IPP. En effet, si le métabolisme de l'oméprazole dépend de l'enzyme 2C19 du cytochrome P450, voie qui joue aussi un rôle important dans la bioactivation du clopidogrel, ni le métabolisme de l'esoméprazole ni celui du pantoprazole n'en dépendent.

La deuxième étude visait à évaluer les retombées du traitement par un IPP sur l'issue cardiovasculaire (CV) chez des patients déjà sous clopidogrel (Ramirez et coll. Résumé 2903-7). L'effectif de cette étude monocentrique provenait d'une base de données du *National Heart, Lung, and Blood Institute*. Tous les patients recevaient du clopidogrel à leur sortie de l'hôpital, après y avoir subi une intervention coronarienne percutanée

(ICP). Les événements CV ont été comparés à un an selon que les patients recevaient un IPP ou non.

Parmi les 535 patients inclus dans cette analyse, 138 (25,8 %) recevaient un IPP en concomitance alors que 397 (74,2 %) n'en recevaient pas. Dans le groupe recevant un IPP, tous les agents de cette classe couramment utilisés étaient représentés. Il n'y avait au départ aucune différence entre les groupes quant à l'âge, à la prévalence du diabète, à l'hypertension, à la dysfonction rénale, à l'usage du tabac ou à la réussite de l'intervention.

Après un an, si on a observé un taux légèrement plus faible de la plupart des événements importants dans le groupe des utilisateurs d'IPP, l'écart n'a pas atteint le seuil de signification statistique : décès (3,0 % vs 5,9 %;  $p = 0,18$ ), infarctus du myocarde (3,7 % vs 4,2 %;  $p = 0,83$ ), pontage coronarien (3,1 % vs 4,1 %;  $p = 0,53$ ) et paramètre mixte décès/infarctus du myocarde (6,7 % vs 9,6 %;  $p = 0,32$ ). Les taux de reprise de l'ICP (13,4 % vs 10,1 %;  $p = 0,23$ ) et de l'intervention de revascularisation (15,8 % vs 14,2 %;  $p = 0,65$ ) étaient légèrement plus élevés dans le groupe des utilisateurs d'IPP que dans celui des non-utilisateurs, mais aucun écart n'a atteint le seuil de signification statistique.

Bien que les auteurs n'aient pas comparé les IPP quant à leur effet relatif sur le risque d'événement CV chez les patients sous clopidogrel, aucune majoration du risque n'a été imputée aux IPP en tant que classe. Sur la foi de ces données recueillies chez des patients ayant subi une ICP, les auteurs ont conclu qu'il ne serait pas justifié de restreindre l'utilisation concomitante d'un IPP et du clopidogrel.

Chez les patients pour qui le clopidogrel et un IPP sont indiqués, ces nouvelles études confirment les résultats d'études antérieures, à savoir que l'interaction entre un IPP et le clopidogrel risque peu d'entraîner une modification cliniquement importante de l'activité du clopidogrel, même si le risque relatif diffère d'un IPP à l'autre. D'ici à ce que ce risque relatif soit mieux compris, il semble logique de choisir un IPP dont le métabolisme ne dépend pas de l'enzyme 2C19 du cytochrome P450. Lorsqu'on évalue le rapport bénéfices:risques du traitement par le clopidogrel, on doit surtout retenir que des essais cliniques d'envergure ont confirmé une baisse de la mortalité dans plusieurs indications.