

Nouvelles lignes directrices pour le traitement antiplaquettaire extrahospitalier au Canada

Faits saillants du Congrès canadien sur la santé cardiovasculaire (CCSC), Montréal, octobre 2010

À l'occasion du Congrès canadien sur la santé cardiovasculaire (CCSC), tenu à Montréal du 23 au 27 octobre derniers, les participants ont eu accès à une foule de renseignements utiles, notamment sous forme d'affiches et de présentations résumant les recherches récentes, d'ateliers pratiques sur des thèmes populaires en médecine cardiovasculaire (CV) et d'exposés sur les nouvelles lignes directrices de pratique clinique. Les lignes directrices ou les énoncés de position présentés à cette occasion portaient sur divers sujets, notamment, les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie (SCC) sur la fibrillation auriculaire, l'énoncé de position de la SCC sur l'abandon du tabagisme, les lignes directrices de la SCC sur l'angine réfractaire, l'énoncé de position de la SCC/Association canadienne de réadaptation cardiaque (ACRC) sur les demandes de consultation en réadaptation cardiaque chez les patients hospitalisés, l'énoncé de position de la SCC sur les approches standardisées pour l'investigation de la syncope et, point central du présent rapport, les lignes directrices de la SCC sur le traitement antiplaquettaire.

La présentation des lignes directrices de la SCC sur le traitement antiplaquettaire a pris la forme d'un atelier basé sur des études de cas, dans le cadre du CCSC. Comme l'expliquait l'un des coprésidents de la rencontre, le Dr Alan Bell, jusqu'à présent, l'emploi des antiplaquettaires n'avait fait l'objet d'aucune recommandation officielle. Les lignes directrices de la SCC, qui seront publiées

dans le *Journal canadien de cardiologie* en 2011 (déjà accessibles dans leur intégralité sur le site Web de la SCC, à l'adresse www.ccs.ca), représentent donc un nouvel ajout précieux à notre collection de lignes directrices de pratique clinique en médecine cardiovasculaire au Canada.

Le mandat de leurs auteurs était de formuler des recommandations thérapeutiques fondées sur des

Le mandat de leurs auteurs était de formuler des recommandations thérapeutiques fondées sur des preuves pour le traitement antiplaquettaire extrahospitalier.

preuves pour le traitement antiplaquettaire extrahospitalier. Ces lignes directrices s'adressent à l'ensemble des professionnels de la santé, incluant les omnipraticiens, qui soignent des patients déjà atteints de maladies vasculaires ischémiques ou à risque.

Les lignes directrices ont été scindées et présentées par thèmes, liés à différents contextes, chacun étant assorti de recommandations spécifiques

TABEAU 1. Recommandations pour le traitement médical du SCA : Lignes directrices de la SCC sur les antiplaquettaires

Catégorie de patients	Recommandation	Solidité de la recommandation
Tous les patients victimes de SCA qui survivent jusqu'au congé hospitalier	Traitement ininterrompu par aspirine à faible dose (75 – 162 mg par jour)	Classe I, Catégorie A
Patients victimes de SCA qui survivent jusqu'au congé hospitalier et qui sont allergiques ou intolérants à l'aspirine	Traitement ininterrompu par clopidogrel 75 mg par jour	Classe IIa, Catégorie B
Patients victimes d'un IM avec sus-décalage du segment ST pris en charge médicalement	Clopidogrel 75 mg + aspirine 75 – 162 mg par jour pendant au moins 14 jours	Classe I, Catégorie B
	Clopidogrel 75 mg + aspirine 75 – 162 mg par jour pendant une période allant jusqu'à 12 mois en l'absence d'un risque hémorragique excessif	Classe IIb, Catégorie C
Patients victimes d'un SCA sans sus-décalage du segment ST pris en charge médicalement	Clopidogrel 75 mg + aspirine 75 – 162 mg par jour pendant au moins un mois	Classe I, Catégorie A
	Clopidogrel 75 mg + aspirine 75 – 162 mg par jour pendant une période allant jusqu'à 12 mois en l'absence d'un risque hémorragique excessif	Classe I, Catégorie B
Tous les patients victimes de SCA pris en charge médicalement et exposés à un risque hémorragique faible	Envisager le maintien de clopidogrel 75 mg par jour + aspirine 75 – 162 mg par jour après 12 mois	Classe IIb, Catégorie C

formulées en fonction des preuves les plus solides dont on dispose : syndromes coronariens aigus (SCA)/intervention coronarienne percutanée (ICP), coronaropathie stable, maladie vasculaire cérébrale, maladie artérielle périphérique (MAP), chirurgie vasculaire, diabète, prévention primaire et autres domaines particuliers (tels que insuffisance cardiaque, maladie rénale chronique, prise en charge des chirurgies/saignements, interactions médicamenteuses, etc.). Ce rapport s'attarde aux lignes directrices concernant la prise en charge des patients victimes d'un SCA. On trouvera à l'Annexe 1 la liste complète des différentes lignes directrices publiées par la SCC.

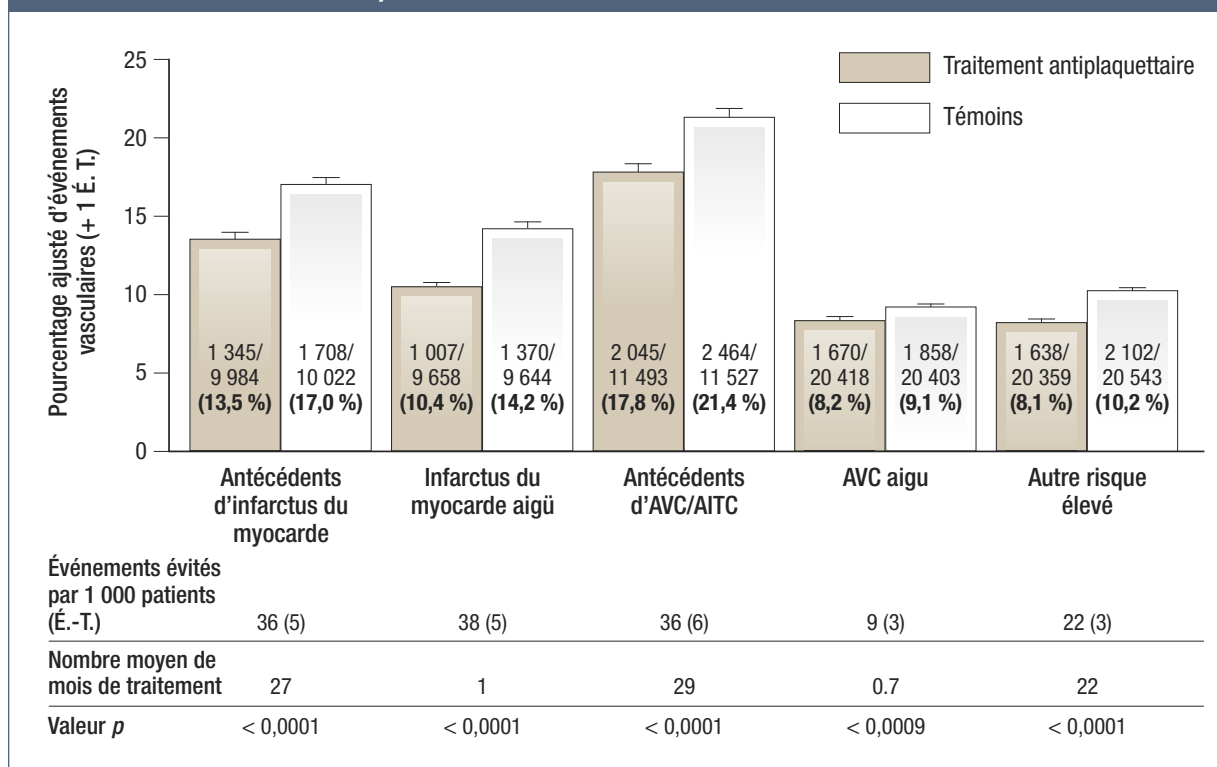
Traitement antiplaquettaire pour la prise en charge médicale des SCA

La première catégorie spécifique abordée sous la rubrique SCA/ICP était la prise en charge médicale des SCA. Les principales recommandations sont résumées au Tableau 1. En bref, les auteurs préconisent l'emploi de l'aspirine pour la prise en charge médicale de tous les patients victimes de SCA, une recommandation qui se fonde en bonne

partie sur les résultats de l'étude *Antithrombotic Trialists' Collaboration*¹. Cette méta-analyse a montré que le taux d'événements CV subséquents, chez les patients ayant été victimes d'un IM, était significativement plus bas chez les sujets sous traitement antiplaquettaire (aspirine surtout) que chez les témoins (13,5 % vs 17,0 %), ce qui a permis d'éviter 38 événements vasculaires graves par tranche de 1 000 patients traités (Figure 1).

Pour appuyer leur recommandation d'utiliser l'aspirine en association avec le clopidogrel chez les patients qui ne présentent pas de risque hémorragique excessif, les présentateurs ont cité l'étude CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*)². Lors de l'étude CURE, pour le paramètre mixte mortalité de cause CV, IM non fatal ou AVC, le clopidogrel plus aspirine a été associé à une réduction statistiquement significative de 20 % du risque, comparativement à l'aspirine seule pendant la durée entière de l'étude. En outre, comme l'illustre la Figure 2, on a observé une réduction de 20 % du risque en ce qui concerne ce paramètre durant les 24 premières heures et une réduction de 21 % au cours des 30 premiers

FIGURE 1. Preuves concernant l'aspirine : *Antithrombotic Trialists' Collaboration*¹



jours. Ces bienfaits ont par contre été quelque peu tempérés par une augmentation modeste mais significative du risque d'hémorragie majeure (3,7 % vs 2,7 %) au cours de l'étude.

En plus des traitements antiplaquetitaires recommandés pour la prise en charge médicale des SCA (aspirine et clopidogrel), les présentateurs du CCSC ont aussi mentionné l'existence de deux nouveaux agents antiplaquetitaires, le prasugrel (approuvé au Canada) et le ticagrelor (non encore approuvé au Canada). Si le prasugrel en association avec l'aspirine a donné lieu à des avantages chez les patients qui ont subi une ICP (voir ci-dessous)³, on attend encore les preuves d'un quelconque bienfait dans la prise en charge médicale des SCA.

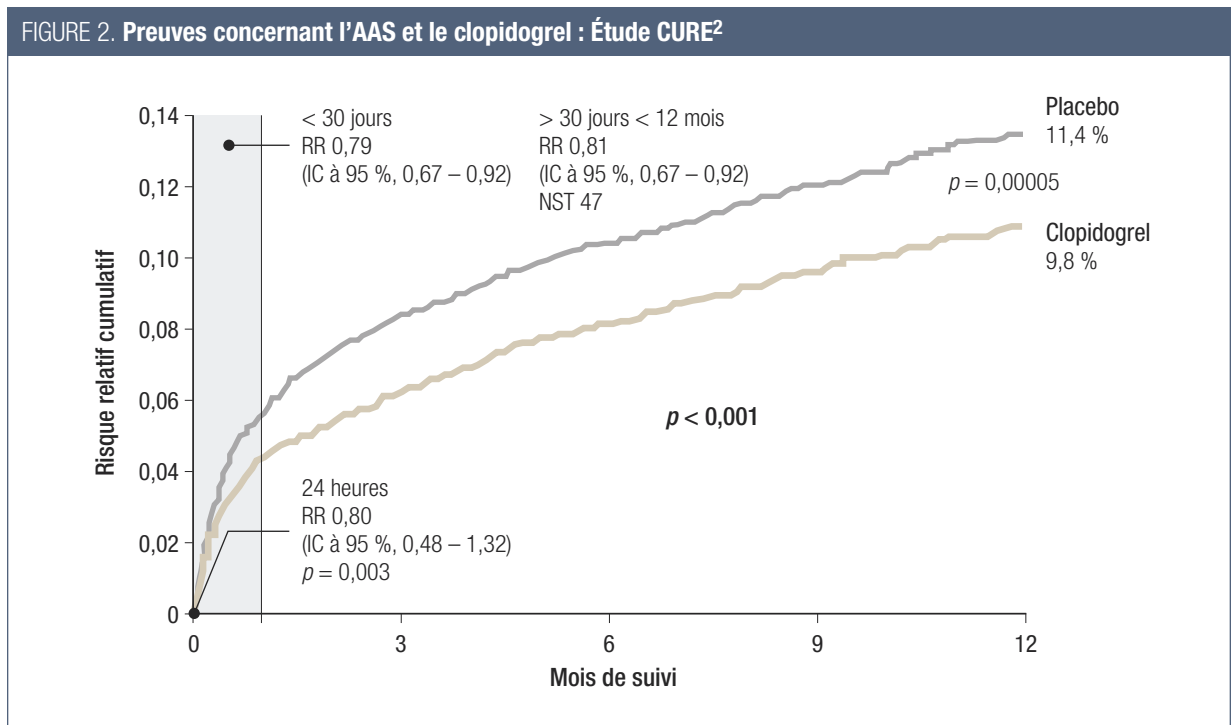
En terminant, selon les directives de la SCC, le double traitement antiplaquettaire par clopidogrel + aspirine peut être envisagé au-delà des 12 premiers mois pour la prise en charge médicale des patients victimes d'un SCA exposés à un risque hémorragique faible. Cette recommandation se fonde en bonne partie sur les résultats observés dans la population de patients souffrant

d'athéromatose cliniquement manifeste de l'étude CHARISMA⁷. Chez ces patients, comparativement à l'aspirine seule, le clopidogrel + aspirine a été associé à une réduction significative de 12 % du risque pour ce qui est du paramètre mixte principal (IM, AVC, mortalité CV) après un suivi médian de 28 mois.

Traitement antiplaquettaire après une ICP pour SCA

Les patients victimes de SCA qui sont soumis à une intervention percutanée représentent une catégorie à part au sein de la population victime de SCA. En retour, on dénombre plusieurs sous-groupes à l'intérieur de la population traitée par ICP qui présentent des exigences distinctes en matière de traitement antiplaquettaire.

Le Tableau 2 présente les recommandations de la SCC sur les antiplaquetitaires pour les patients soumis à une ICP. Les auteurs préconisent l'emploi d'aspirine et de clopidogrel en association pendant une durée allant jusqu'à un an chez les patients porteurs d'endoprothèses à métal nu (EPMN). Les preuves sur lesquelles repose cette recomman-



dation proviennent principalement de deux grands essais cliniques publiés au début des années 2000 : PCI-RE⁴ et CREDO⁵. L'étude PCI-CURE est une sous-étude canadienne de l'étude CURE : elle a isolé les 2 658 patients de cet essai ayant présenté un SCA sans sus-décalage du segment ST qui ont été soumis à l'ICP. Ces patients avaient été assignés

médiane de 10 jours en tout. Après l'ICP, la majorité des patients (> 80 %) des deux groupes ont reçu un traitement antiplaquettaire par thiénopyridine en protocole ouvert pendant environ quatre semaines, après quoi, le médicament expérimental était redébuté pendant une durée moyenne de huit mois.

Les patients victimes de SCA qui sont soumis à une intervention percutanée représentent une catégorie à part au sein de la population victime de SCA.

Pour le paramètre principal (mixte mortalité CV, IM ou revascularisation urgente des vaisseaux cibles dans les 30 jours de l'ICP), on a noté une réduction de 31 % du risque relatif en faveur du clopidogrel + aspirine vs aspirine seule.

aléatoirement à un traitement à double insu, soit par clopidogrel (n = 1 313), soit par placebo (n = 1 345). Ils ont tous reçu au préalable de l'aspirine et le médicament expérimental pendant une durée médiane de six jours avant l'ICP, durant l'hospitalisation initiale et pendant une période

L'étude CREDO a analysé les effets à long terme (12 mois) du traitement antiplaquettaire chez les patients après une ICP. Dans cette étude, en tout, 2 116 patients ont été assignés aléatoirement au clopidogrel (dose de charge de 300 mg) ou à un placebo, 3 à 24 heures avant l'ICP. Par la suite, jusqu'au jour 28, tous les patients ont reçu du clopidogrel 75 mg par jour. Du jour 29 à un an, les patients du groupe ayant reçu initialement la dose de charge de clopidogrel ont pris 75 mg de clopidogrel par jour, tandis que les patients du groupe témoin initial prenaient un placebo. Les deux groupes ont pris de l'aspirine pendant toute la durée de l'étude.

TABEAU 2. Recommandations pour la période post-ICP pour SCA : Lignes directrices de la SCC sur les antiplaquettaires

Catégorie de patients	Recommandation	Solidité de la recommandation
Tous les patients atteints de maladie cardiaque ischémique aiguë ou chronique en l'absence de contre-indications de l'aspirine	Traitement ininterrompu par aspirine à faible dose (75 – 162 mg par jour)	Classe I, Catégorie A
Patients ayant subi une ICP avec endoprothèse à métal nu (EPMN)	Clopidogrel 75 mg par jour + aspirine 75 – 162 mg par jour pendant au moins un mois	Classe I, Catégorie B
	Clopidogrel 75 mg par jour + aspirine 75 – 162 mg par jour pendant une période allant jusqu'à 12 mois en l'absence d'un risque hémorragique excessif	Classe I, Catégorie B
Patients récemment victimes d'une hémorragie ou exposés à un risque hémorragique accru	Pose d'EPMN et clopidogrel 75 mg par jour ajouté à l'aspirine 75 – 162 mg par jour pendant au moins deux semaines	Classe I, Catégorie B
Tous les patients soumis à l'ICP avec endoprothèse à élution de médicament (EPÉM)	Clopidogrel 75 mg par jour + aspirine 75 – 162 mg par jour pendant 12 mois	Classe I, Catégorie A
Patients exposés à un risque accru de thrombose de l'endoprothèse et exposés à un risque hémorragique perçu comme acceptable	Envisager le maintien de clopidogrel 75 mg par jour + aspirine 75 – 162 mg par jour au-delà de 12 mois	Classe IIb, Catégorie C
Patients victimes de SCA qui subissent une pose d'endoprothèse et présentent un risque accru de thrombose de l'endoprothèse (p. ex., antécédents d'IM avec sus-décalage du segment ST, diabète de type 2 ou antécédents de thrombose d'endoprothèse)	Prasugrel 10 mg par jour à envisager en plus de l'aspirine 75 – 162 mg par jour pendant 12 mois	Classe IIa, Catégorie B
	Le prasugrel est à éviter chez les patients exposés à un risque hémorragique accru, susceptibles de subir un PAC dans les sept jours, présentant des antécédents d'AVC et d'AITC, âgés de ≥ 75 ans ou pesant < 60 kg	Classe III, Catégorie B

En ce qui concerne le paramètre principal (incidence de mortalité, IM ou AVC à un an), le traitement de longue durée par clopidogrel a été associé à une réduction de 26,9 % du risque relative par rapport au placebo ($p = 0,02$; Figure 3).

Chez les patients qui ont reçu une EPÉM, les lignes directrices de la SCC recommandent clairement un double traitement antiplaquettaire par aspirine et clopidogrel d'une durée d'un an. Cette recommandation se fonde sur les résultats d'une étude d'observation par Eisenstein et coll., publiée dans *JAMA* en 2007⁶. L'étude regroupait 3 165 patients ayant subi une ICP avec pose d'EPMN et 1 501 patients soumis à une ICP avec pose d'EPÉM. La population était aussi scindée selon que les sujets utilisaient (ou non) du clopidogrel.

L'étude comptait donc quatre groupes en tout. Les investigateurs ont observé que chez les patients porteurs d'EPÉM, l'utilisation du clopidogrel permettait de prédire une mortalité moindre à 6 et 12 mois. Ce qui n'a pas été observé chez les sujets porteurs d'une EPMN (Figure 4).

Étant donné la réduction du risque observée jusqu'à 24 mois dans cette étude et vu que les courbes continuaient de diverger considérablement au bout d'un an, les lignes directrices de la SCC précisent que l'on peut envisager de prolonger le double schéma antiplaquettaire par clopidogrel et aspirine au-delà d'un an dans la mesure où le risque hémorragique est jugé acceptable.

Le nouvel antiplaquettaire prasugrel est aussi inclus parmi les choix recommandés chez certains

FIGURE 3. Paramètre principal de l'étude CREDO à un an : Mortalité, IM ou AVC chez les patients soumis à l'ICP⁵

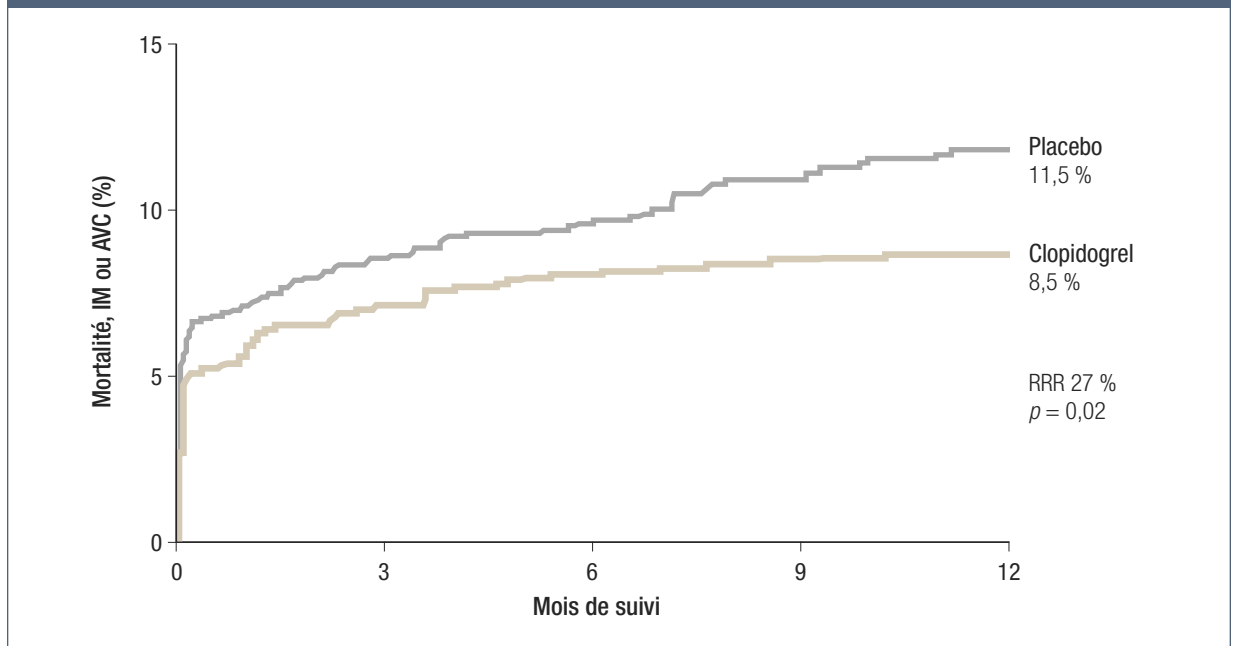
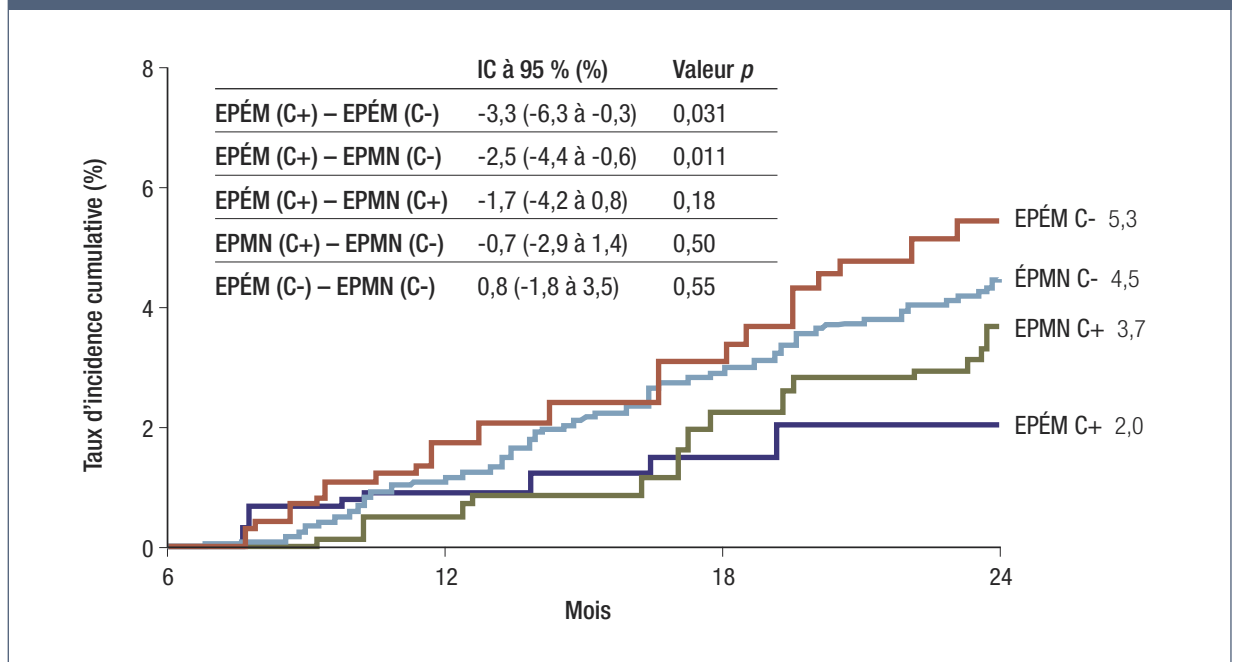


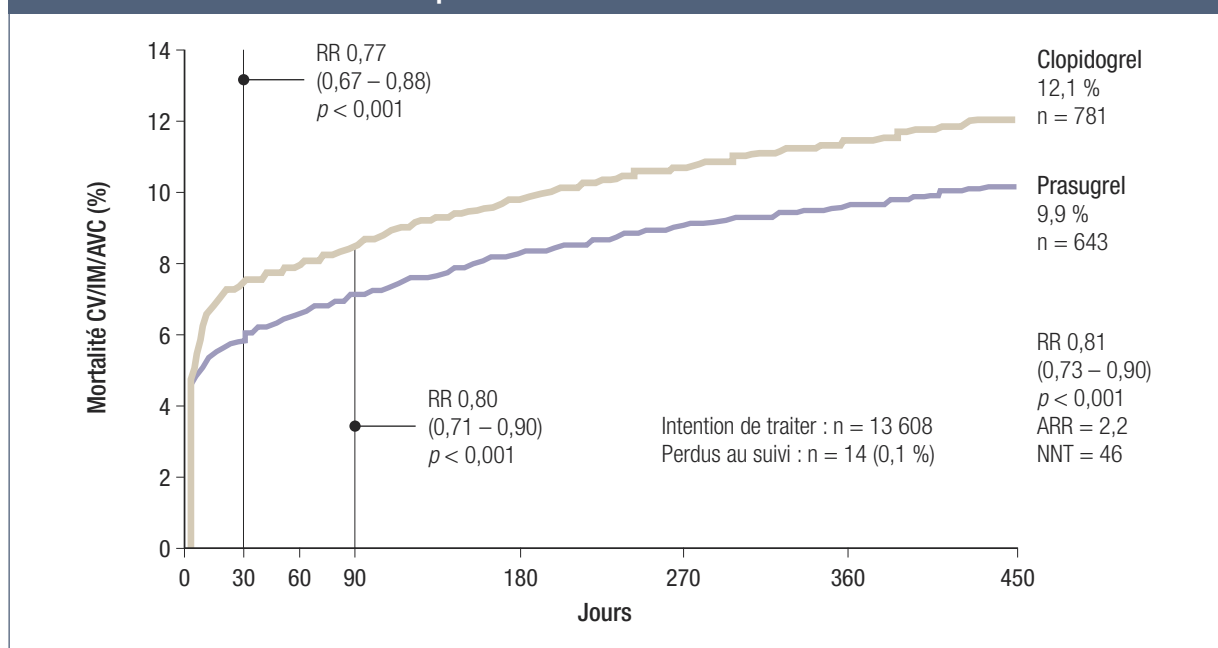
FIGURE 4. Analyse repère à six mois : Taux de mortalité cumulatifs ajustés, ICP avec endoprothèse à métal nu ou à élution de médicament, avec ou sans clopidogrel⁶



sous-groupes de la population traitée par ICP. Les auteurs des lignes directrices de la SCC énoncent que le prasugrel, à raison de 10 mg par jour, peut être envisagé chez les patients qui subissent une pose d'endoprothèse et qui sont exposés à un

risque accru de thrombose de l'endoprothèse (p. ex., ceux qui ont subi un IM avec sus-décalage du segment ST, qui souffrent de diabète ou qui ont des antécédents de thrombose d'endoprothèse). Cette recommandation repose sur les résultats de

FIGURE 5. Étude TRITON-TIMI 38 : Principaux résultats d'efficacité³



l'étude TRITON-TIMI 38³ au cours de laquelle 13 608 patients souffrant de SCA de risque modéré à élevé et pressentis pour une ICP ont été assignés aléatoirement soit au prasugrel (60 mg de dose de charge et 10 mg par jour de dose d'entretien), soit au clopidogrel (300 mg de dose de charge et 75 mg par jour de dose d'entretien) pendant 6 à 15 mois. Le taux d'atteinte du paramètre principal (composé de mortalité CV, IM ou AVC) a été significativement plus bas dans le groupe sous prasugrel que dans le groupe sous clopidogrel (9,9 % vs 12,1 %, $p < 0,001$; Figure 5). Les arguments en faveur du prasugrel chez les patients exposés à un risque accru de thrombose d'endoprothèse proviennent d'une conclusion secondaire de cette étude à l'effet que le prasugrel a aussi été associé à un taux significativement moindre de thrombose d'endoprothèse comparativement au clopidogrel (1,1 % vs 2,4 %). Ces bienfaits sont toutefois tempérés par une augmentation significative des hémorragies gravissimes avec le prasugrel vs clopidogrel (1,4 % vs 0,9 %; $p = 0,01$). Les lignes directrices de la SCC émettent donc une mise en garde contre l'utilisation du prasugrel chez les patients exposés à un risque hémorragique accru.

Conclusions

Les lignes directrices de la SCC pour 2010 en ce qui a trait à l'emploi des antiplaquettaire fournissent une orientation fort bienvenue aux professionnels de la santé qui soignent des patients exposés à un risque d'événement vasculaire dans un contexte extrahospitalier. Le traitement antiplaquettaire est l'une des pierres angulaires de l'approche pharmacologique chez ces patients à risque et avant la publication de ces lignes directrices, on ne disposait d'aucune source fondée sur des preuves pour orienter ce traitement.

Ce résumé a fait le point sur les recommandations concernant les patients ayant subi un SCA et offre des conseils quant à l'utilisation optimale des antiplaquettaire afin de réduire le risque de survenue d'un autre événement CV. Les agents déjà éprouvés, tels que l'aspirine et le clopidogrel, forment la base de ces recommandations, tandis que le nouvel agent prasugrel peut aussi être envisagé chez certaines catégories de patients spécifiques.

Le comité de cet atelier tenu dans le cadre du CCSC a rappelé que les lignes directrices visent à faciliter le processus de décision clinique, mais que celui-ci se fait finalement au cas par cas, et que le choix final revient au médecin prescripteur. En outre, le comité a reconnu que le domaine évolue

ANNEXE 1. Sous-thèmes des lignes directrices de la SCC sur les antiplaquettaires

- Traitement antiplaquettaire en prévention secondaire pendant la première année suivant un SCA
- Traitement antiplaquettaire en prévention secondaire pendant la première année suivant une ICP
- Traitement antiplaquettaire en prévention secondaire au-delà d'un an suivant un SCA ou une ICP
- Traitement antiplaquettaire en prévention secondaire après un PAC
- Traitement antiplaquettaire en prévention de la maladie vasculaire cérébrale
- Traitement antiplaquettaire en prévention vasculaire chez les patients souffrant de MAP
- Traitement antiplaquettaire en prévention primaire des événements vasculaires
- Traitement antiplaquettaire chez les patients souffrant de diabète
- Traitement antiplaquettaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque
- Traitement antiplaquettaire chez les patients souffrant de maladie rénale chronique
- Traitement antiplaquettaire chez les femmes enceintes ou qui allaitent
- Prise en charge des patients sous antiplaquettaire qui nécessitent une intervention chirurgicale ou autre intervention effractive
- Prise en charge du traitement antiplaquettaire associé à des saignements mineurs
- Traitement d'association avec warfarine et aspirine : Quand l'utiliser, l'envisager ou l'éviter
- Interaction entre le clopidogrel et les inhibiteurs de la pompe à protons
- Interaction entre l'aspirine et les AINS

sans cesse et que les recommandations thérapeutiques pourraient devoir être révisées lorsqu'on publiera les résultats d'autres essais cliniques ou lorsque de nouveaux agents feront leur entrée sur le marché.

Les lignes directrices complètes, y compris les recommandations spécifiques aux patients vic-

times de SCA ou à d'autres populations seront publiées dans un prochain numéro du *Journal canadien de cardiologie* et sont accessibles sur le site Web de la SCC (www.ccs.ca). Pour plus de détails sur l'une ou l'autre des recommandations présentées dans ce rapport, veuillez consulter les lignes directrices publiées.

Références :

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329):71-86.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et coll. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345(7):494-502.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et coll. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20):2001-15.
4. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et coll. 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.
5. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et coll. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(19):2411-20.
6. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et coll. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297(2):159-68.
7. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et coll. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354(16):1706-17.