

F. DIEVART  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

## L'étude CURRENT OASIS 7 : un nouveau protocole pour l'association de clopidogrel et d'aspirine

### ■ CONTEXTE

L'association d'aspirine et de clopidogrel permet de réduire le risque d'événements ischémiques majeurs chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu avec ou sans sus-décalage ST, qu'ils soient ou non traités par angioplastie coronaire.

Bien que leur nombre soit réduit par le traitement, il persiste un certain taux d'événements ischémiques majeurs chez les patients traités par l'association de ces deux antiagrégants plaquettaires. La compréhension du mode d'action de l'aspirine et surtout du clopidogrel qui est une prodrogue dont la métabolisation est génétiquement déterminée a fait envisager que l'effet antiagrégant de ces molécules puisse être différent selon les individus, certains développant des "résistances". Un moyen envisagé pour limiter les conséquences de ces résistances est d'augmenter les posologies de ces traitements, soit systématiquement, soit chez certains patients plus à risque de développer une résistance ou après évaluation de l'effet de ces traitements par un test d'agrégabilité plaquettaire.

Si plusieurs études ont montré une possibilité d'augmenter l'effet antiagrégant en augmentant les posologies, cette stratégie n'est pas validée avec un niveau de preuve suffisant en termes de rapport bénéfice/risque. L'étude CURRENT OASIS 7 a donc été effectuée pour évaluer l'effet de posologies majorées de clopidogrel et d'aspirine comparativement à des posologies usuelles chez des patients hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu (SCA) et chez qui une stratégie invasive avec angioplastie coronaire est envisagée.

### ■ L'ETUDE CURRENT OASIS 7

#### 1. – Principes et méthodes

Pour obtenir une puissance suffisante pour comparer 4 groupes de patients, l'étude CURRENT a enrôlé 25 087 patients (29 % ayant un SCA avec sus-décalage du segment ST), randomisés deux fois selon un plan factoriel pour recevoir :

- soit du clopidogrel à posologie élevée (double dose), c'est-à-dire avec une dose de charge de 600 mg puis à une posologie de 2 fois 75 mg du 2<sup>e</sup> au 7<sup>e</sup> jour et ensuite 75 mg/j, soit du clopidogrel à posologie usuelle, c'est-à-dire avec une dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/j ensuite,
- soit de l'aspirine à posologie élevée (double dose), c'est-à-dire à une posologie comprise entre 300 et 325 mg/j, soit de l'aspirine à posologie usuelle, c'est-à-dire à une posologie comprise entre 75 et 100 mg/j.

Les deux critères primaires d'efficacité ont été, d'une part, la survenue d'un décès cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde (IDM) ou d'un AVC lors des 30 premiers jours de suivi et, d'autre part, l'incidence des thromboses de stents lors des 30 premiers jours de suivi.

Le critère de sécurité évalué était les hémorragies majeures selon une définition propre à l'étude et selon les critères TIMI.

Deux sous-groupes étaient particulièrement comparés : ceux avec et ceux sans angioplastie coronaire.

Les résultats de cette étude n'étaient pas encore publiés au moment où ces lignes ont été écrites et les seules données objec-

tives étaient les diapositives de la présentation. Les analyses présentées ont concerné les comparaisons des deux posologies d'aspirine, les comparaisons des deux posologies de clopidogrel et celle des 4 groupes constitués par la double randomisation.

## 2. – Comparaison aspirine à posologie usuelle et à posologie élevée

Aucune différence significative, quel que soit le critère pris en compte, n'a été mise en évidence entre le groupe ayant reçu l'aspirine à forte posologie et celui l'ayant reçu à posologie usuelle, et cela que les patients aient eu ou non une angioplastie coronaire (*tableau I*).

## 3. – Comparaison clopidogrel à posologie usuelle et à double posologie

Lors de la comparaison des deux posologies de clopidogrel, il a été mis en évidence une interaction positive selon que les patients aient eu ou non une angioplastie coronaire (*tableau II*).

En termes d'efficacité, il n'y a pas de différence chez les patients n'ayant pas eu d'angioplastie coronaire. En revanche, il y a une diminution significative des événements du critère primaire chez les patients ayant eu une angioplastie coronaire, principalement par une diminution du risque d'infarctus du myocarde.

Sous forte posologie, il y a une diminution de 30 %, très significative des thromboses de stents et une augmentation significative des hémorragies majeures selon le critère CURRENT.

## 4. – Comparaison des 4 groupes

L'analyse de l'incidence des événements évalués dans les 4 groupes comparés montre que c'est chez les patients ayant reçu à la fois la forte posologie d'aspirine et de clopidogrel que l'incidence des événements du critère primaire et des thromboses de stents a été la plus faible sans majoration du risque hémorragique dans ce groupe (*tableau III*).

## II DISCUSSION

Il est dommage de ne pouvoir encore disposer des résultats précis et publiés de cette étude, ce d'autant que la présentation a comporté une ambiguïté. Ainsi, l'auteur a indiqué d'abord qu'il n'y avait pas de différence d'effet entre une forte et une faible posologie d'aspirine dans la partie rapportant la comparaison de ces deux posologies, puis il a indiqué ensuite qu'il existe une interaction entre les deux posologies de clopidogrel, et les posologies d'aspirine et le tableau comparant les quatre groupes de patients montrent que c'est dans le groupe ayant les plus fortes posologies d'aspirine et de clopidogrel que l'incidence des événements ischémiques est la plus faible.

**Ainsi, en accord avec une certaine logique, il paraît souhaitable de proposer à un patient ayant une angioplastie coronaire précoce lors d'une hospitalisation pour SCA une posologie double d'aspirine et de clopidogrel pendant la première semaine. La posologie de clopidogrel est**

|  | Aspirine 75<br>à 100 mg | Aspirine 300<br>à 325 mg | Risque relatif | IC 95 %   | Valeur de p |
|--|-------------------------|--------------------------|----------------|-----------|-------------|
| <b>Décès CV, IDM, AVC</b>                        |                         |                          |                |           |             |
| Avec angioplastie (17 232)                       | 4,2                     | 4,1                      | 0,98           | 0,84-1,13 | 0,76        |
| Sans angioplastie (7 855)                        | 4,7                     | 4,4                      | 0,92           | 0,75-1,14 | 0,44        |
| Tous patients (25 087)                           | 4,4                     | 4,2                      | 0,96           | 0,85-1,08 | 0,47        |
| <b>Autres critères</b>                           |                         |                          |                |           |             |
| Thrombose de stent                               | 2,1                     | 1,9                      | 0,91           | 0,73-1,12 | 0,37        |
| Hémorragies majeures<br>selon le critère TIMI    | 1,03                    | 0,97                     | 0,94           | 0,73-1,21 | 0,71        |
| Hémorragies majeures<br>selon le critère CURRENT | 2,3                     | 2,3                      | 0,99           | 0,84-1,17 | 0,90        |
| Hémorragies sévères<br>selon le critère CURRENT  | 1,7                     | 1,7                      | 1,00           | 0,83-1,21 | 1,00        |

**Tableau I :** Résultats préliminaires de l'étude CURRENT concernant la comparaison des deux posologies d'aspirine.

|  | Clopidogrel standard | Clopidogrel double | Risque relatif | IC 95 %   | Valeur de p |
|--|----------------------|--------------------|----------------|-----------|-------------|
| <b>Décès CV, IDM, AVC</b>  |                      |                    |                |           |             |
| Avec angioplastie (17232)  | 4,5                  | 3,9                | 0,85           | 0,74-0,99 | 0,036       |
| Sans angioplastie (7855)   | 4,2                  | 4,9                | 1,17           | 0,95-1,44 | 0,14        |
| Tous patients (25087)  | 4,4                  | 4,2                | 0,95           | 0,84-1,07 | 0,47        |
| <b>IDM</b>   |                      |                    |                |           |             |
| Avec angioplastie (17232)  | 2,6                  | 2,0                | 0,78           | 0,64-0,95 | 0,012       |
| Sans angioplastie (7855)   | 1,4                  | 1,7                | 1,25           | 0,87-1,79 | 0,23        |
| Tous patients (25087)  | 2,2                  | 1,9                | 0,86           | 0,73-1,03 | 0,097       |
| <b>Décès CV</b>  |                      |                    |                |           |             |
| Avec angioplastie (17232)  | 1,9                  | 1,9                | 0,96           | 0,77-1,19 | 0,68        |
| Sans angioplastie (7855)   | 2,8                  | 2,7                | 0,96           | 0,74-1,26 | 0,77        |
| Tous patients (25087)  | 2,2                  | 2,1                | 0,96           | 0,81-1,14 | 0,628       |
| <b>AVC</b>   |                      |                    |                |           |             |
| Avec angioplastie (17232)  | 0,4                  | 0,4                | 0,88           | 0,55-1,41 | 0,59        |
| Sans angioplastie (7855)   | 0,8                  | 0,9                | 1,11           | 0,68-1,82 | 0,67        |
| Tous patients (25087)  | 0,5                  | 0,5                | 0,99           | 0,70-1,39 | 0,950       |
| <b>Thrombose de stent</b>  |                      |                    |                |           |             |
|  | 2,3                  | 1,6                | 0,71           | 0,57-0,89 | 0,002       |
| <b>Hémorragies majeures selon le critère TIMI</b>                              |                      |                    |                |           |             |
|  | 0,95                 | 1,04               | 1,09           | 0,85-1,40 | 0,50        |
| <b>Hémorragies majeures selon le critère CURRENT</b>                           |                      |                    |                |           |             |
|  | 2,0                  | 2,5                | 1,25           | 1,05-1,47 | 0,01        |
| <b>Hémorragies sévères selon le critère CURRENT</b>                            |                      |                    |                |           |             |
|  | 1,5                  | 1,9                | 1,23           | 1,02-1,49 | 0,03        |
| <b>Hémorragies majeures en rapport avec une chirurgie de pontage coronaire</b> |                      |                    |                |           |             |
|  | 0,9                  | 1,0                | 1,10           | 0,85-1,42 | 0,48        |

Tableau II : Résultats préliminaires de l'étude CURRENT concernant la comparaison des deux posologies de clopidogrel.

ensuite de 75 mg/j, et il est difficile de préciser s'il faut maintenir une posologie élevée d'aspirine ou revenir à une posologie comprise entre 75 et 100 mg/j, rien ne permettant de démontrer qu'il y a un intérêt à maintenir au long cours une forte posologie d'aspirine.

Les résultats de l'étude CURRENT apportent une nouvelle référence dans l'utilisation du clopidogrel et de l'aspirine avec une diminution des événements ischémiques. L'évaluation des nouveaux antiagrégants plaquettaires devra être envisagée en fonction de ces nouvelles posologies. A titre d'exemple, quel aurait été le résultat de l'étude TRITON TIMI 38 évaluant le prasugrel contre le clopidogrel si les patients inclus dans le bras clopidogrel avaient reçu la forte posologie de clopidogrel évaluée dans CURRENT ? Plus

encore, quel aurait été le résultat de l'étude TRITON si les patients du groupe clopidogrel avaient reçu cette molécule selon les modalités validées dans l'étude CREDO, c'est-à-dire au moins 6 heures avant l'angioplastie, et selon celles validées dans CURRENT, c'est-à-dire avec une dose de charge lors de l'angioplastie de 600 mg, puis une posologie double pendant 7 jours ? En effet, dans l'étude TRITON, seuls 2 % des patients du groupe clopidogrel ont reçu le clopidogrel entre 6 et 24 heures avant l'angioplastie coronaire. Or l'essentiel du bénéfice constaté dans l'étude TRITON provient d'un bénéfice précoce, qui s'estompera par ailleurs au fil du temps.

Il semble donc raisonnable de proposer le protocole posologique validé dans l'étude CURRENT aux patients devant

|   | Clopidogrel standard | Clopidogrel double | Risque relatif | IC 95 %   | Valeur de P | Valeur de p pour l'interaction |
|---|----------------------|--------------------|----------------|-----------|-------------|--------------------------------|
| <b>Décès CV, IDM, AVC</b>                                   |                      |                    |                |           |             |                                |
| Aspirine élevée   | 4,6                  | 3,8                | 0,83           | 0,70-0,99 | 0,036       | 0,043                          |
| Aspirine basse  | 4,2                  | 4,5                | 1,07           | 0,91-1,27 | 0,42        |                                |
| <b>IDM, thrombose de stent (patients avec angioplastie)</b> |                      |                    |                |           |             |                                |
| Aspirine élevée   | 3,8                  | 2,7                | 0,71           | 0,56-0,90 | 0,005       | 0,19                           |
| Aspirine basse  | 3,6                  | 3,2                | 0,89           | 0,71-1,12 | 0,32        |                                |
| <b>Hémorragies majeures</b>                                 |                      |                    |                |           |             |                                |
| Aspirine élevée   | 2,2                  | 2,4                | 1,08           | 0,86-1,37 | 0,51        | 0,099                          |
| Aspirine basse  | 1,9                  | 2,7                | 1,43           | 1,13-1,81 | 0,003       |                                |

Tableau III : Effet de l'aspirine et du clopidogrel en fonction de la posologie.

avoir une angioplastie coronaire dans le cours évolutif d'un SCA et de ne réserver l'utilisation du prasugrel dans cette circonstance qu'au patient à faible risque hémorragique et ne tolérant pas le clopidogrel.

doubler les posologies de clopidogrel pendant une semaine et de proposer une posologie d'aspirine de l'ordre de 300 mg/j, et cela pendant au moins une semaine, le traitement étant ensuite continué aux posologies usuelles. ■

## ■ EN PRATIQUE

>>> **Chez les patients pris en charge pour un angor instable, sans angioplastie coronaire,** l'association de clopidogrel et d'aspirine peut être maintenue selon les protocoles validés actuels et consécutifs à l'étude CURE : une dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/j de clopidogrel et de l'aspirine à une posologie comprise entre 75 et 100 mg/j.

>>> **Chez les patients ayant une angioplastie coronaire,** dans les suites de l'étude CURRENT, il est raisonnable de

## Bibliographie

MEHTA SR, BASSAND JP, CHROLAVICIUS S, DIAZ R, FOX KA, GRANGER CB, JOLLY S, RUPPRECHT HJ, WIDIMSKY P, YUSUF S. CURRENT-OASIS 7 Steering Committee. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J.* 2008; 156: 1080-8.

Conflits d'intérêt (honoraires pour communications et/ou consultant) : Laboratoires Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, IPSEN, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Diagnostics, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.