Fibrinolyse et clopidogrel : faut-il commencer ?

R. DUMAINE, G. MONTALESCOT
Service de Cardiologie, Groupe Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, PARIS.

En raison du rebond prothrombotique observé au décours de la fibrinolyse, celle-ci doit s'accompagner d'un traitement adjuvant antithrombotique, en particulier un traitement antiagrégant plaquettaire.

Récemment, deux essais randomisés ont démontré l'intérêt de la double antiagrégation par aspirine + clopidogrel chez les patients présentant un syndrome coronaire avec sus-décalage du segment ST et éligibles pour une fibrinolyse.

Cette combinaison s'accompagne d'une réduction des événements cardiovasculaires majeurs sans surrisque hémorragique dans les populations étudiées.

FIBRINOLYTIQUES ET CLOPIDOGREL : RATIONNEL POUR UNE TELLE ASSOCIATION

La formation du thrombus occlusif responsable de l'infarctus du myocarde fait suite à une rupture de plaque athéroscléreuse qui aboutit à la mise en contact entre constituants sanguins et constituants pariétaux thrombogènes. Deux principales voies thrombogènes sont alors activées : activation des facteurs de la coagulation aboutissant à la formation d'un réseau de fibrine d'une part, et phénomène d'adhésion-activation-agrégation plaquettaire d'autre part.

La physiopathologie même de la thrombose coronaire conduit donc à formuler l'hypothèse que la reperfusion pharmacologique idéale devrait inclure à la fois un traitement fibrinolytique, anticoagulant et antiagrégant plaquettaire. Mais quelle est la combinaison idéale entre ces trois classes d'agents antithrombotiques, c'est-à-dire celle qui aura la plus grande efficacité antithrombotique au moindre risque hémorragique ?

Le bénéfice de l'association thrombolytique-antiagrégant a été démontré en 1988 avec l'étude ISIS-2 [1] dans laquelle l'association streptokinase-aspirine était significativement plus efficace que l'administration de streptokinase ou aspirine seule, elle-même plus efficace que l'absence des deux traitements (mortalité à 35 jours après infarctus : 8 % vs 9 % environ, vs 13,2 %). Néanmoins, la constatation d'un rebond prothrombotique dans les heures suivant la thrombolyse ainsi que l'observation de résistances à l'aspirine ont conduit à tenter d'optimiser l'action antiagrégante du traitement antithrombotique.

Chez les patients à haut risque vasculaire (étude CAPRIE [2]) et chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (étude CURE [3]), le clopidogrel a démontré son bénéfice en association à l'aspirine par rapport à l'aspirine seule en termes de réduction de la morbi-mortalité. Le clopidogrel est un inhibiteur plaquettaire plus puissant que l'aspirine, mais moins puissant que les anti-GP IIb/IIIa. Il inhibe de façon sélective et irréversible le récepteur P2Y12, empêchant ainsi la fixation de l'ADP sur son récepteur ; l'activation du complexe GP IIb/IIIa provoquée par l'ADP est alors inhibée, bloquant ainsi l'agrégation plaquettaire.

Différents régimes antiplaquettaires ont été testés en association avec la thrombolyse ; jusqu'à récemment, aucun n'avait apporté de bénéfice net par rapport à l'aspirine seule. En effet, l'adjonction d'anti-GP IIb/IIIa au traitement thrombolytique s'est accompagnée d'un accroissement du risque hémorragique sans bénéfice majeur en efficacité dans les études de phase III (GUSTO V [4], ASSENT 3 [5]), et ce quelles que soient les stratégies utilisées :
– thrombolytiques pleine-dose + anti-GP IIb/IIIa pleine-dose + aspirine,
– thrombolytiques demi-dose + anti-GP IIb/IIIa pleine-dose + aspirine,
– thrombolytiques demi-dose + anti-GP IIb/IIIa demi-dose + aspirine.

De plus, dans une stratégie d'angioplastie facilitée, le prétraitement par thrombolytiques + anti-GP IIb/IIIa s'accompagne d'un risque inacceptable de saignement intracérébral [6]. Les dernières études testant l'association du clopidogrel à celle des thrombolytiques + aspirine ont quant à elles démontré le bénéfice de cette stratégie.

LES ETUDES CLARITY ET COMMIT

L'étude **CLARITY-TIMI 28** [7] a inclus 3 491 patients de moins de 75 ans présentant un syndrome coronaire avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+) depuis moins de 12 heures, traités par aspirine et fibrinolytiques. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du clopidogrel (dose de charge de 300 mg, puis 75 mg/j), soit du placebo. Les critères d'exclusion étaient liés aux contre-indications au traitement fibrinolytique et antiagrégant (administration préalable de fortes doses d'héparine, de clopidogrel, contre-indication au traitement fibrinolytique), âge > 75 ans, choc cardiogénique et antécédent de pontage coronaire. L'insuffisance rénale n'était pas un critère d'exclusion. Une coronarographie était réalisée dans les 48 h à 8 jours (en moyenne 84 h) après le début du traitement, les patients étaient suivis pendant 30 jours et le critère de jugement associait occlusion de l'artère responsable/décès/récidive d'infarctus.

Le clopidogrel était associé à une réduction de 36 % du risque relatif de survenue du critère principal (6,7 %, ***fig. 1***). Ce bénéfice était similaire dans tous les sous-groupes étudiés, et les taux d'hémorragies majeures ou intracérébrales étaient semblables dans les deux bras.

Dans l'étude **COMMIT** [8], réalisée en Chine, 45 852 patients avec suspicion d'infarctus ont été inclus dans les 24 heures suivant le début des symptômes. Ils recevaient tous de l'aspirine et étaient randomisés entre clopidogrel 75 mg/j (pas de dose de charge) et placebo et suivis jusqu'à leur sortie de l'hôpital (ou au maximum pendant 28 jours). Les critères d'exclusion étaient la décision d'une angioplastie primaire et les contre-indications liées au traitement fibrinolytique et antiagrégant, et laissés à la discrétion des investigateurs. En particulier, ni l'âge ni l'insuffisance rénale n'étaient un critère d'exclusion. Les deux critères principaux de jugement étaient la mortalité toutes causes et le critère composite récidive d'infarctus/AVC/décès.

POINTS FORTS

- **Un traitement adjuvant antithrombotique, en particulier antiplaquettaire, est nécessaire au décours de la fibrinolyse pour syndrome coronaire avec sus-décalage du segment ST.**
- **L'aspirine a démontré son efficacité dans ce contexte.**
- **La combinaison fibrinolyse-aspirine-clopidogrel a démontré son efficacité sans surrisque hémorragique dans des populations ciblées. Dans des populations à plus haut risque hémorragique, elle doit être soigneusement réfléchie.**
- **En pratique, chez les patients de plus de 75 ans, le traitement recommandable est de 75 mg/j de clopidogrel sans dose de charge ; en dessous de 75 ans, la fibrinolyse pourra s'associer à une dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/j.**
- **La durée optimale de la double antiagrégation plaquettaire reste à déterminer ; des arguments plaident en faveur d'une durée prolongée, au moins pendant 28 mois, si elle est tolérée.**

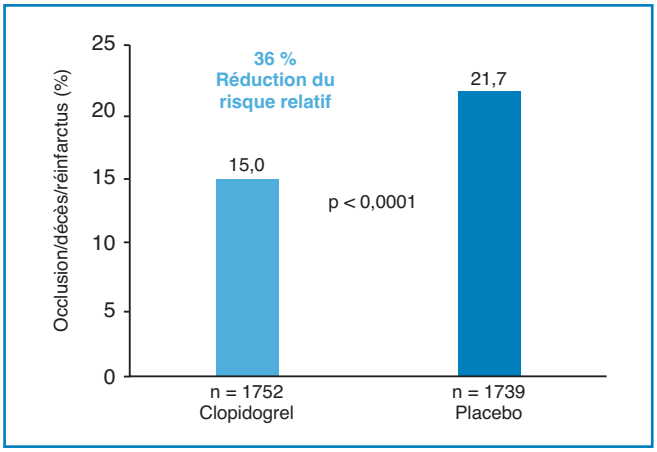

Fig. 1 : *Dans l'étude CLARITY-TIMI 28, le clopidogrel réduit significativement le risque de survenue du critère composite [occlusion coronaire/décès/réinfarctus] après SCA ST+.*

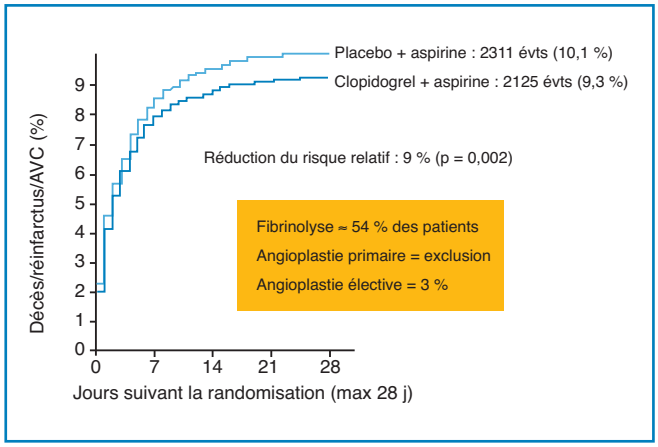

Fig. 2 : *Dans l'étude COMMIT, le clopidogrel réduit significativement le risque de décès/réinfarctus/AVC après SCA ST+.*

Environ 54 % des patients dans chaque bras ont été fibrinolysés, la plupart des autres patients recevant un simple traitement médical. Le clopidogrel était associé à une réduction significative du risque de survenue des deux critères à 28 jours : réduction du risque relatif de décès de 7 % (7,5 % dans le groupe clopidogrel vs 8,1 % dans le groupe placebo, réduction du risque absolu de 0,5 %, p = 0,029), et du risque relatif de récidive d'infarctus/AVC/décès de 9 % (réduction du risque absolu de 0,9 %) (***fig. 2***).

Dans ISIS-2, le traitement de patients suspects de présenter un infarctus par aspirine pendant un mois évitait la survenue de 40 décès, réinfarctus ou AVC pour 1 000 patients traités [1]. Avec COMMIT, l'addition de 75 mg/j de clopidogrel à l'aspirine prévient 10 événements supplémentaires pour 1 000 patients traités pendant 2 semaines. Ainsi l'association aspirine-clopidogrel chez les patients éligibles à une fibrinolyse prévient 50 événements vasculaires majeurs (décès, infarctus, AVC) pour 1 000 patients traités pendant quelques semaines seulement après SCA ST+.

LES ZONES D'OMBRE, LA PRATIQUE

Il ressort de ces deux études que le clopidogrel apporte un bénéfice clairement démontré en termes de réduction de la morbi-mortalité à la phase aiguë des SCA ST+ chez les patients éligibles pour une fibrinolyse. Chez les plus de 75 ans (plutôt profil "COMMIT"), le traitement par clopidogrel 75 mg sans dose de charge serait recommandé, et chez les moins de 75 ans (plutôt profil "CLARITY"), la fibrinolyse s'associe à une dose de charge de 300 mg, puis 75 mg/j.

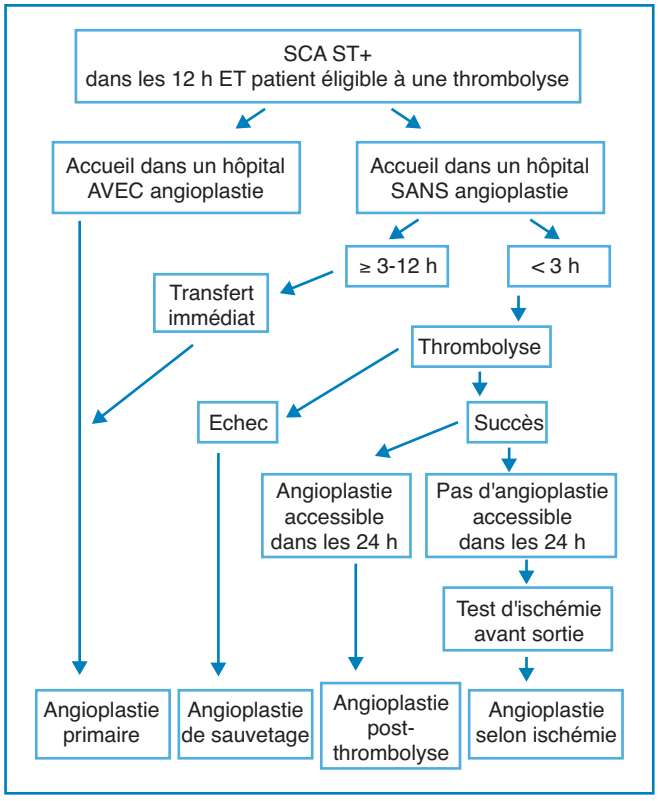

Fig. 3 : *Recommandations européennes sur les stratégies de revascularisation à la phase aiguë d'un SCA ST+. D'après [10].*

Quid de la place de la fibrinolyse en France ? D'après les recommandations de l'ESC, elle garde toute sa place si elle est instaurée dans les 3 heures suivant le début des symptômes, en l'absence de contre-indication (***fig. 3***). Au-delà de ce délai ou si la thrombolyse est contre-indiquée, ou encore si elle est inefficace, le transfert dans un centre permettant la réalisation d'une angioplastie est recommandé. A ce stade, la mise en place d'un stent s'accompagnera également d'une double antiagrégation par aspirine et clopidogrel.

Il est à souligner, avant de préconiser l'association fibrinolyse-clopidogrel à large échelle, que les populations étudiées étaient relativement jeunes, environ 57 ans en moyenne dans CLARITY, 61 ans en moyenne dans COMMIT ; dans ces deux populations l'adjonction du clopidogrel au reste du traitement antithrombotique ne s'est pas soldée par un excès d'hémorragies graves. Ce résultat ne peut cependant pas être étendu à d'autres types de population à plus haut risque hémorragique, en particulier les sujets plus âgés chez lesquels on ne connaît pas la situation de la balance bénéfice/risque.

La durée de la double antiagrégation reste encore débattue ; si l'on se réfère à l'étude CURE, son bénéfice s'étend au moins

à 12 mois ; dans l'étude CHARISMA [9], le sous-groupe des patients "symptomatiques", dont feraient partie les patients aux antécédents récents d'infarctus, pourrait bénéficier de la double antiagrégation par rapport à l'aspirine seule jusqu'à au moins 28 mois. ■

Bibliographie

1. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS-2. *Lancet,* 1988 ; 2 : 349-60.

2. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996 ; 348 : 1 329-39.

3. CURE 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.

4. Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition : the GUSTO V randomised trial. *Lancet*, 2001 ; 357 : 1 905-14.

5. Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin : the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet,* 2001 ; 358 : 605-13.

6. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction : quantitative review of randomised trials. *Lancet,* 2006 ; 367 : 579-88.

7. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM *et al*. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2005 ; 352 : 1 179-89.

8. COMMIT Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction : randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005 ; 366 : 1 607-21.

9. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W *et al*. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006 ; 354.

10. Silber S *et al*. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005 ; 26 : 804-47.