



J.M. JULIARD
Département de Cardiologie,
Hôpital Bichat, PARIS.

Clopidogrel à hautes doses ou anti-GP IIb/IIIa au cours de l'angioplastie coronaire?

En association avec l'aspirine, le clopidogrel est indispensable pour encadrer le geste d'angioplastie qui comporte dans près de 100 % des cas la mise en place d'un stent. Une dose de charge de 300 mg est habituellement prescrite, idéalement 4 à 6 heures avant la réalisation de l'angioplastie. Afin de diminuer le nombre de patients dits "résistants" (le plus souvent en raison d'une dose insuffisante), il a été montré qu'une dose de charge de 600 mg était plus efficace pour inhiber l'agrégation plaquettaire via l'ADP, sans augmenter le risque hémorragique.

Au cours de l'angioplastie élective, cette dose charge de 600 mg donnée au moins 2 heures avant l'angioplastie dispense de l'utilisation des anti-GP IIb/IIIa comme l'abciximab (études ISAR-REACT et ISAR-SWEET). Cette règle ne peut pas s'appliquer aux syndromes coronaires aigus, ni aux lésions d'allure thrombotique, ni aux angioplasties des pontages saphènes dégénérés.

L'utilisation de plus fortes doses de charge (900 mg) doit encore être validée dans des études ultérieures.

La dose d'entretien du clopidogrel reste de 75 mg/j, maintenue au moins 1 mois après un stent nu, de 3 à 6 mois après un stent actif et au moins 9 mois après un syndrome coronaire aigu.

En 2006, l'angioplastie coronaire percutanée comporte l'implantation d'un stent (et souvent plusieurs stents durant la même intervention) dans près de 100 % des cas. Cet essor a été possible (à partir du milieu des années 90) grâce à l'association d'antiplaquettaires (aspirine plus ticlopidine et ensuite clopidogrel) capable de réduire significativement le taux de thromboses aiguës de stent (survenant essentiellement lors de la première semaine) à l'origine d'infarctus aigus parfois mortels. Les tentatives réalisées avec de fortes doses d'anticoagulants (héparines, antivitaminas K, même associés à l'aspirine) pour prévenir cette thrombose s'étaient soldées par des échecs (avec des taux élevés de complications hémorragiques), car cette thrombose aiguë artérielle formée au contact des barreaux métalliques du stent est essentiellement plaquettaire.

Le bénéfice de l'association de deux antiplaquettaires repose sur des bases physiopathologiques validées, car ces deux médicaments agissent sur des cibles différentes et se potentialisent. L'aspirine bloque de façon irréversible la cyclo-oxygénase de type 1 (COX-1), évitant ainsi la conversion de l'acide arachidonique en un composé instable, la prostaglandine PGH₂ qui se transforme ensuite en thromboxane A₂ (TxA₂) puissant vasoconstricteur et agoniste plaquettaire. Une dose de 160 mg d'aspirine par voie orale bloque complètement la production de TxA₂ plaquettaire (mesurée dans les urines par les métabolites du TxB₂). La ticlopidine est une thiéno-pyridine qui inactive de façon irréversible le récepteur P2Y₁₂ présent à la surface des plaquettes, récepteur indispensable pour l'activation et l'agrégation des plaquettes par la voie de l'adénosine diphosphate (ADP). Différence majeure par rapport à l'aspirine, les thiéno-pyridines sont des prodrogues qui nécessitent d'être métabolisées par le foie pour être transformées en métabolites actifs.

De nombreux registres et études randomisées ont démontré que l'association aspirine plus ticlopidine était supérieure à l'aspirine seule ainsi qu'à l'association aspirine plus warfarine après implantation d'un stent [1]. Jusqu'au développement du clopidogrel et avant l'ère des stents actifs, l'association aspirine plus 500 mg de ticlopidine était préconisée durant le mois suivant l'angioplastie coronaire. Une surveillance hématologique régulière pendant et dans les 4 semaines suivant l'arrêt de la ticlopidine était obligatoire en raison des risques de neutropénies graves (de l'ordre de 1 %).

Suite aux résultats de l'étude CAPRIE, une nouvelle thiénopyridine s'est rapidement imposée en pathologie cardiovasculaire, le clopidogrel. Cette molécule a obtenu son AMM en prévention secondaire (après infarctus cérébral ou du myocarde, ou artérite des membres inférieurs), se montrant légèrement supérieure à une dose de 325 mg d'aspirine. De fait, le clopidogrel a remplacé la ticlopidine en association avec l'aspirine au décours de l'implantation d'un stent et les nombreux registres et études randomisées ont confirmé que cette association aspirine plus clopidogrel était aussi efficace que l'association aspirine plus ticlopidine, sans les risques hématologiques propres à la ticlopidine [2].

Pendant plusieurs années, la prévention des thromboses de stent a été assurée par une dose de charge de 300 mg de clopidogrel (4 cps donnés le plus souvent immédiatement après l'implantation) associé à l'aspirine (au minimum 75 mg/j), pendant au moins 1 mois après l'intervention, 6 mois après implantation d'un stent actif, et 9 mois au décours d'un syndrome coronaire aigu (étude CURE).

■ QUAND ET QUELLE DOSE DE CLOPIDOGREL EN 2006?

1. – Quand?

Des études expérimentales avaient montré que, compte tenu de ce premier passage hépatique, une dose de charge de clopidogrel permettait d'obtenir plus rapidement une efficacité optimale, diminuant ainsi le nombre de sujets dits "résistants". Le fait d'administrer la dose de 300 mg de clopidogrel 3 à 24 heures avant une angioplastie programmée contribuait à une inhibition plaquettaire optimale au moment de l'angioplastie,

ce qui n'était pas atteint en donnant cette dose de charge au cours ou au décours immédiat après l'implantation du stent [3].

Suite aux études PCI-CURE (angioplastie au cours des syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST) et CREDO (angioplastie élective), une administration préventive, au moins 6 jours avant dans PCI-CURE et 3 à 24 heures avant dans CREDO, était également bénéfique sur la prévention des événements cardiovasculaires majeurs au décours de l'angioplastie [4, 5].

2. – Quelle dose?

Peut-on encore augmenter la dose de charge de clopidogrel? L'étude italienne ARMYDA-2 a comparé la dose de 300 mg (4 cps) contre 600 mg (8 cps). Il s'agissait d'une étude randomisée qui a été menée chez 255 patients [6]. La dose de charge de clopidogrel était donnée 4 à 8 heures avant le début de l'angioplastie. Le critère de jugement principal était composite, associant décès, infarctus et nécessité de revascularisation du vaisseau cible à J30. Les infarctus ont été évalués sur des critères enzymatiques avec des prélèvements à 8 et 24 heures des CPK MB, troponine I et myoglobine.

L'utilisation des anti-GP IIb/IIIa a été identique entre les deux groupes : 13 %. Les résultats sont favorables pour la dose de charge de 600 mg, 4 % d'événements à J30 contre 12 % avec la dose de 300 mg ($p = 0,041$). Ce bénéfice a été obtenu sur des critères enzymatiques, à savoir des valeurs enzymatiques constamment plus basses avec la dose de 600 mg, sans effet sur la mortalité qui a été nulle dans chacun des deux groupes (*fig. 1*). Une élévation à plus de deux fois les valeurs normales

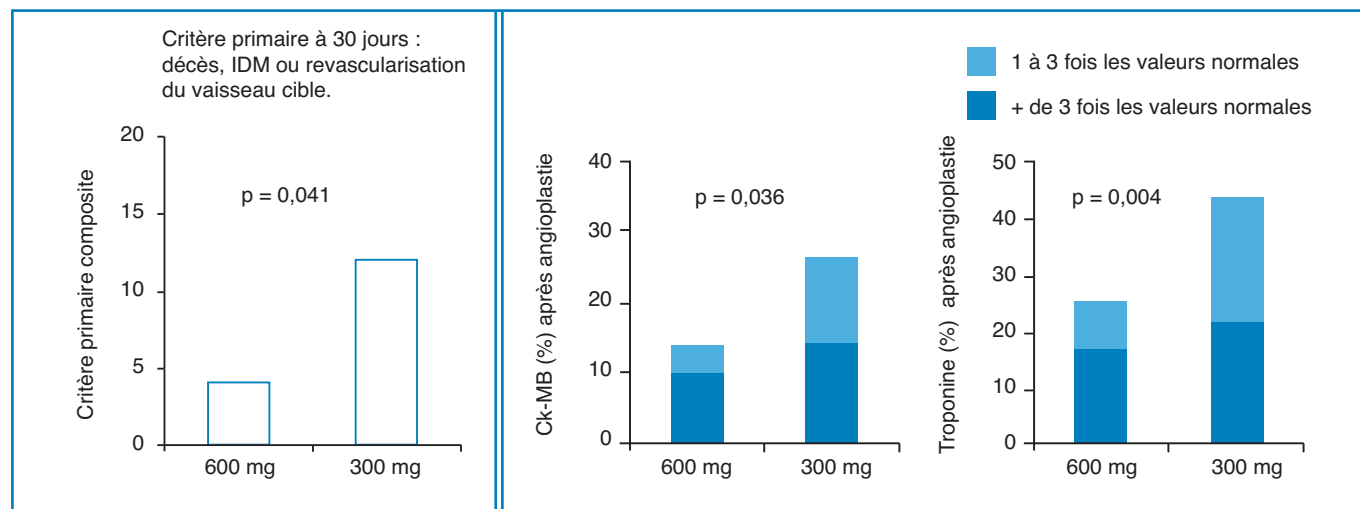


Fig. 1 : Etude ARMYDA comparant deux doses de charge de clopidogrel : 300 et 600 mg. D'après [6].

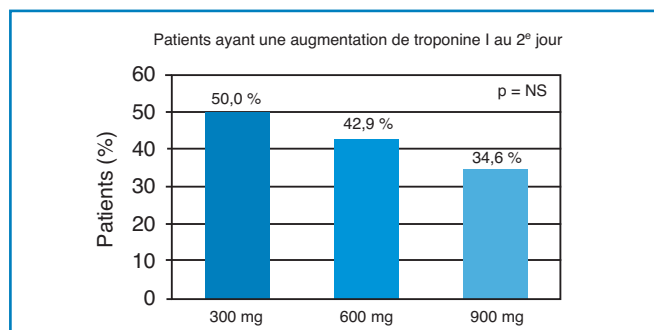


Fig. 2: Etude ALBION: l'élévation de la troponine dans les suites de l'angioplastie est d'autant plus basse que l'on augmente la dose de charge de clopidogrel. D'après [7].

des CPK MB a été observée dans 5 % des cas avec la dose 600 mg contre 15 % avec la dose 300 mg ($p = 0,014$). Le risque hémorragique a été comparable entre les deux doses. Un seul cas d'occlusion coronaire précoce a été rapporté dans le groupe 600 mg. Une réduction additionnelle du risque a été mise en évidence en analyse multivariée chez les patients pré-traités par les statines !

L'évolution vers des doses plus fortes de clopidogrel (900 mg, soit 12 cps) afin d'assurer une activité antiagrégante plus rapidement efficace et réduisant le nombre de patients dits "résistants" mérite d'être confirmée à plus large échelle suite aux résultats encourageants obtenus dans l'étude multicentrique ALBION coordonnée par G. Montalescot (Pitié-Salpêtrière) [7]. Au cours des syndromes coronaires aigus sans élévation du segment ST, la dose de 900 mg (comparativement à 300 et 600 mg) réduisait de façon non significative le pourcentage de patients avec augmentation de la troponine après angioplastie, marqueur de nécrose myocardique (*fig. 2*).

■ CLOPIDOGREL A HAUTES DOSES OU ANTI-GP IIB/IIIA?

Les anti-GP IIb/IIIa sont de puissants antiplaquettaires bloquant les récepteurs glycoprotéiques IIb/IIIa présents à la surface des plaquettes, voie finale de l'agrégation plaquettaire. Trois molécules sont actuellement disponibles, l'abciximab (Réopro) qui est un anticorps monoclonal, et deux petites molécules, l'éptifibatide (Intégrilin) et le tirofiban (Aggrastat).

Ces médicaments s'administrent par voie intraveineuse exclusivement. L'abciximab a obtenu son AMM dans les angioplasties coronaires suite à de nombreuses études (EPIC, EPILOG, EPISTENT, CAPTURE) qui ont démontré son potentiel à prévenir les complications inhérentes à cette tech-

nique, essentiellement en réduisant le risque d'infarctus du myocarde non fatal. L'éptifibatide (Intégrilin) et le tirofiban (Aggrastat) sont également utilisables suite aux résultats des études PURSUIT, ESPRIT ET PRISM PLUS. Habituellement, la prescription des anti-GP IIb/IIIa est faite de façon contemporaine au début de l'angioplastie et poursuivie 12 à 24 heures après. Cependant, en France, dans la vie réelle, le taux de prescription ne dépasse pas environ 30 % des angioplasties (près de 100 % aux USA) avec une disparité entre les centres, et ce pour diverses raisons pas toujours très rationnelles: remise en cause de leur efficacité, risque hémorragique, coût, prolongation de l'hospitalisation... Ces molécules n'avaient jamais été comparées aux fortes doses de charge de clopidogrel.

L'étude ISAR-REACT a inclus 2 159 patients ayant tous reçu une association d'aspirine (325 à 500 mg) plus clopidogrel (dose de charge de 600 mg, soit 8 cps) donnée au moins 2 heures avant l'angioplastie, randomisés entre placebo et abciximab (bolus plus perfusion durant 12 heures après l'angioplastie) associé dans les deux groupes à un traitement par héparine non fractionnée en ayant soin de maintenir un ACT entre 250 et 300 secondes [8]. Les patients à haut risque (infarctus aigu, syndrome de menace, thrombus intrac coronaire, lésions de pontage saphène, diabète insulino-dépendant, fraction d'éjection < 30 %...) ont été exclus de la présente étude. Le critère principal de jugement était un critère combiné associant décès de toute cause, infarctus du myocarde (apparition d'une onde Q ou élévation du taux de CPK à plus de trois fois la valeur normale) et nécessité de revascularisation du vaisseau cible en urgence au 30^e jour. Au 30^e jour, 4,2 % ($n = 45$) des patients du groupe abciximab ont atteint l'objectif primaire contre 4 % ($n = 43$) dans le groupe placebo ($p = 0,82$) (*fig. 3*). Le taux d'accidents hémorragiques graves n'a pas été différent entre les deux groupes, 1 % vs 1 %. Sous abciximab, 10 patients ont présenté une thrombopénie profonde contre aucun dans le groupe placebo. Le taux de transfusion a également été plus élevé dans le groupe abciximab, 2 % versus 1 % dans le groupe placebo ($p = 0,007$).

Le patient diabétique est à haut risque de complications après angioplastie coronaire. Au point de vue physiopathologique, il existe une augmentation de l'activation et de l'agrégation plaquettaires qui, associée à une hypercoagulabilité et une augmentation de la réponse proliférative en réponse à l'agression pariétale, augmente les risques de thrombose et de resté-nose au site dilaté. Cependant, les patients diabétiques, notamment ceux traités par l'insuline, avaient été exclus de cette étude. Les mêmes auteurs ont donc mené une étude

- L'association clopidogrel et aspirine est indispensable au cours et au décours de l'angioplastie coronaire, il n'y a pas d'alternative +++.
- Au cours de l'angioplastie élective, une dose de charge de clopidogrel 600 mg dispense de l'utilisation de l'abciximab, qui reste cependant validée au cours des syndromes coronaires aigus ou en cas de lésion thrombotique.
- La dose d'entretien après implantation est de 75 mg/j, au moins 1 mois après un stent nu, 3 à 6 mois après un stent actif et 9 mois au décours d'un syndrome coronaire aigu.
- L'interruption d'un traitement antiplaquettaire après l'implantation d'un stent ne doit jamais être faite sans un avis médical spécialisé.

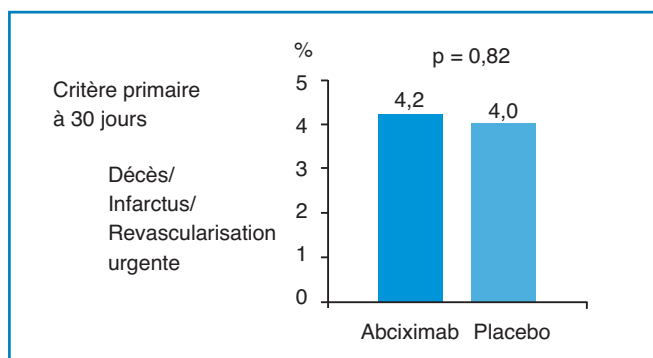


Fig. 3 : Etude ISAR-REACT : pas de bénéfice de l'abciximab en cas de prétraitement par 600 mg de clopidogrel au cours de l'angioplastie élective. D'après [8].

similaire, prospective, chez les patients diabétiques, l'étude ISAR-SWEET [9]. L'étude a inclus 701 patients diabétiques dont environ 30 % étaient traités par l'insuline, et ils ont tous reçu une dose de charge de 600 mg de clopidogrel (au minimum 2 heures avant) en association avec l'aspirine. Ils ont ensuite été randomisés entre placebo (350) ou Réopro (351). Le critère de jugement principal associait décès et infarctus du myocarde à 1 an. La fréquence de la resténose angiographique définie comme la présence d'une sténose supérieure à 50 % au site dilaté était un critère secondaire.

Il n'y a pas eu de différence sur le critère primaire, 8,6 % dans le groupe placebo contre 8,3 % dans le groupe Réopro ($p = 0,91$). Par contre, le taux de resténose a été significativement réduit dans le groupe Réopro, 28,9 % contre 37,8 % dans le groupe placebo ($p = 0,01$). Il faut souligner que 80 % des patients ont eu un suivi angiographique (délai médian : 197 jours après l'angioplastie). Chez le patient diabétique, l'utilisation du Réopro n'apporte pas de bénéfice clinique s'ils ont reçu une dose de charge de 600 mg de clopidogrel au moins 2 heures avant une angioplastie élective avec stent "nu", en association avec l'aspirine.

II RECOMMANDATIONS 2006

Suite à ces études et en l'absence d'AMM officielle, on peut émettre certaines recommandations pour encadrer de façon optimale le geste d'angioplastie. Il est sous-entendu que tous les patients sont traités au long cours par l'aspirine. Au cours de l'angioplastie élective, une dose de charge de 600 mg donnée au moins 4 heures avant (en pratique la veille) peut être recommandée et nous dispense de l'utilisation des anti-GP IIb/IIIa. En cas de lésion à haut risque (aspect thrombotique) ou au cours des syndromes coronaires aigus, cette dose de charge peut également être conseillée, mais dans l'état actuel des connaissances, l'utilisation des anti-GP IIb/IIIa est recommandée. Des doses de charge plus importantes de clopidogrel méritent encore d'être validées dans des études ultérieures, on ne peut pas envisager augmenter indéfiniment l'efficacité antithrombotique sans augmenter le risque hémorragique.

Bibliographie

1. LEON MB, BAIM DS, POPMA JJ *et al.* A clinical trial comparing three anti-thrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 1998 ; 339 : 1 665-71.
2. BHATT DL, BERTRAND ME, BERGER PB *et al.* Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine plus clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 39 : 9-14.
3. GURBEL PA, CUMMINGS CC, BELL CR, ALFORD AB, MEISTER AF, SEREBRUANY VL. Onset and extent of platelet inhibition by clopidogrel loading in patients undergoing elective coronary stenting : the Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence (PRONTO) trial. *Am Heart J*, 2003 ; 145 : 239-47.
4. MEHTA SR, YUSUF S, PETERS RJG *et al.* for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. 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 : 527-33.
5. STEINHUBL SR, BERGER PB, MANN JT III *et al.* for the CREDO Investigators. Clopidogrel for the reduction of events during observation : early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002 ; 288 : 2 411-20.
6. PATTI G, COLONNA G, PASCERI V *et al.* Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. Results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) Study. *Circulation*, 2005 ; 111 : 2 099-106.
7. MONTALESCOT G. A Randomized Comparison of High Clopidogrel Loading-Doses in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes : The Assessment of the best Loading dose of clopidogrel to Blunt platelet activation, Inflammation and Ongoing Necrosis. The ALBION Trial. ESC meeting 2005 Stockholm, Sweden, 2005.
8. KASTRATI A, MEHILI J, SCHUHLN H *et al.* for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) Study Investigators. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med*, 2004 ; 350 : 232-8.
9. MEHILI J, KASTRATI A, SCHUHLN H *et al.* for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen : Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetic (ISAR-SWEET) Study Investigators. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation*, 2004 ; 110 : 3 627-35.