

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

L'étude CHARISMA : à la recherche de la meilleure stratégie antiagrégante plaquettaire en prévention cardio-vasculaire

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : L'étude CHARISMA ("Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance") compare les effets d'une combinaison clopidogrel-aspirine à ceux d'une monothérapie par aspirine (75-162 mg/jour) sur l'incidence des événements cardio-vasculaires chez 15.603 patients à haut risque suivis pendant une médiane de 28 mois. Le critère primaire d'efficacité, composite (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et décès d'origine cardio-vasculaire), n'est pas significativement différent entre les deux groupes. Le critère secondaire principal, reprenant tous les événements ischémiques nécessitant une hospitalisation, est observé un peu moins fréquemment dans le groupe sous combinaison anti-agrégante par comparaison au groupe sous aspirine seule. En analyse par sous-groupes, chez les patients «symptomatiques» (79 % de la population étudiée), la combinaison se révèle significativement plus efficace que la monothérapie, y compris en ce qui concerne le critère primaire; par contre, cette différence ne s'observe pas chez les patients «asymptomatiques» où, au contraire, est notée une augmentation paradoxale de la mortalité sous clopidogrel-aspirine par rapport au traitement par aspirine seule. En ce qui concerne la sécurité, le risque de saignement majeur (différence non significative) et de saignement mineur (différence significative) est plus élevé chez les patients sous combinaison clopidogrel-aspirine. En conclusion, l'aspirine est le premier choix et le seul antiagrégant plaquettaire à utiliser en prévention primaire. En prévention secondaire, l'addition du clopidogrel peut renforcer la protection cardio-vasculaire prodiguée par l'aspirine chez les sujets stables «symptomatiques», mais au prix d'un risque de saignement modérément accru.

MOTS-CLÉS : Aspirine – Anti-agrégation plaquettaire – Clopidogrel – Prévention cardio-vasculaire – Thérapie combinée

THE CHARISMA STUDY : IN SEARCH OF THE BEST ANTIPLATELET STRATEGY FOR CARDIOVASCULAR PREVENTION.

SUMMARY : The CHARISMA ("Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance") trial compared the effects of a dual antiplatelet therapy with clopidogrel plus low dose aspirin with those of a monotherapy with aspirin (75-162 mg/day) on the incidence of cardiovascular events in 15603 patients at high risk for atherothrombotic events followed for a median of 28 months. The primary efficacy endpoint, a composite of myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes, was not significantly different between the two treatment arms. The secondary principal efficacy endpoint, which included all hospitalizations for ischaemic events, was slightly reduced in the group with clopidogrel-aspirin as compared to the group with placebo-aspirin. In a subgroup analysis, among so-called «symptomatic» patients (79 % of the studied population), the dual antiplatelet therapy was associated with a significantly lower incidence of events than aspirin alone, including the primary efficacy end point. On the contrary, in «asymptomatic» patients, such a favourable effect was not observed. Unexpectedly, in this subgroup, a paradoxical increase in the mortality rate was observed with the clopidogrel-aspirin combination. As far as safety was concerned, the risk of severe (difference not significant) and moderate (difference significant) bleeding was higher in patients with the clopidogrel-aspirin combination. In conclusion, acetylsalicylic acid (aspirin) is the first choice drug and the only antiplatelet agent to be used in primary prevention of cardiovascular disease. In secondary prevention, the addition of clopidogrel may reinforce the cardiovascular protection given by aspirin in «symptomatic» patients, but at the expense of a slightly higher bleeding rate.

KEY-WORDS : Aspirin – Antiplatelet agent – Clopidogrel – Cardiovascular prevention – Combined therapy

INTRODUCTION

La thrombose représente souvent la complication ultime de l'athérosclérose et conduit à la survenue brutale d'accidents coronariens et cérébro-vasculaires, généralement graves. La physiopathologie de ce processus est complexe, mais implique, dans tous les cas, l'agrégation plaquettaire, acteur essentiel du thrombus occlusif (1). Le traitement antiagrégant plaquettaire est devenu incontournable dans nombre de situations d'urgence, en particulier le syndrome coronarien aigu, mais aussi en prévention, primaire et secondaire, des infarctus du myocarde ou des accidents ischémiques cérébraux ou encore chez les patients avec une artériopathie périphérique

(2-4). L'acide acétylsalicylique (Aspirine®), en bloquant la cyclo-oxygénase 1 (COX-1) occupe, assurément, une place centrale dans la thérapeutique antiagrégante plaquettaire (5, 6); ainsi, ce médicament est considéré comme incontournable dans une approche de type «polypill» de prévention cardio-vasculaire (7). Cependant, un état de ce qu'il est convenu d'appeler «résistance à l'aspirine» a été rapporté dans une fraction de la population, notamment parmi les patients diabétiques de type 2, même si ce concept fait encore l'objet de controverse (8, 9). Il existe d'autres alternatives comme médicaments antiagrégants plaquettaires dont le clopidogrel (Plavix®), un inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ à l'adénosine diphosphate (ADP) présent à la surface des plaquettes (10). Ce médicament s'est montré très utile, en association à l'aspirine, dans diverses situations critiques comme dans le décours d'un angor instable, après un pontage

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine.

aorto-coronaire, dans les suites immédiates d'un angioplastie ou encore d'un infarctus myocardique (11). Le clopidogrel (75 mg/jour) a montré une supériorité, d'amplitude relativement modérée mais néanmoins statistiquement significative vis-à-vis de l'aspirine dans l'étude européenne de prévention cardio-vasculaire CAPRIE, publiée il y a 10 ans déjà, et réalisée chez des patients stables avec antécédents d'accidents coronariens ou cérébro-vasculaires ou avec une artériopathie périphérique (12).

Comme l'aspirine et le clopidogrel bloquent l'agrégation plaquettaire via des mécanismes complètement différents, on peut espérer un effet additif, voire synergique, de leur association. Nous rapportons et commentons les résultats de l'étude CHARISMA («Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance»). Publiée dans le numéro du 20 avril 2006 dans le *New England Journal of Medicine* (13), ses résultats en demi-teinte ont suscité et suscitent encore de nombreux commentaires en sens divers. Il nous a paru intéressant d'analyser cette étude en détail avec un certain recul, bien nécessaire en l'occurrence d'autant plus que les critères de remboursement du Plavix® viennent d'être modifiés en Belgique à la date du 1er août 2006.

BUT DE L'ÉTUDE

L'étude CHARISMA avait pour objectif de comparer les effets de l'association aspirine-clopidogrel par rapport à l'aspirine seule sur les événements cardio-vasculaires majeurs dans une population à haut risque, mais stable, en prévention primaire ou secondaire. Il s'agit d'une étude unique puisqu'elle se distingue de l'étude CAPRIE par le type de comparaison (clopidogrel seul versus aspirine seule dans CAPRIE) et des études plus récentes ciblant des sujets en condition instable (contrairement à CHARISMA réservée aux patients en état stable) (11). Cette étude, prospective, multicentrique, randomisée, double aveugle, contrôlée *versus* placebo, vise donc à définir la meilleure stratégie antiagrégante plaquettaire dans la population étudiée en termes d'efficacité et de sécurité.

PATIENTS ET MÉTHODES

L'étude CHARISMA a recruté des patients à haut risque cardio-vasculaire soit en raison d'une maladie athéromateuse cliniquement évidente (patients dits "symptomatiques", 79 %, à savoir une très large majorité de la population

étudiée), soit en raison de la présence de multiples facteurs de risque sans maladie clinique évidente (patients dits "asymptomatiques", minorité avec 21 %). Au total, 15.603 patients ont été répartis, de façon aléatoire, en deux groupes : 7.802 patients ont reçu une combinaison de clopidogrel (75 mg) et d'une faible dose d'aspirine (75-162 mg/jour) et 7.801 patients ont reçu un placebo associé à la même dose d'aspirine, avec un suivi médian de 28 mois. Dans le décours de l'étude, le traitement a été interrompu de façon permanente dans 20,4 % des cas chez les patients recevant la combinaison *versus* 18,2 % chez les patients sous aspirine seule. Les résultats ont été analysés en intention de traiter, avec prise en compte du premier événement cardio-vasculaire observé dans le décours du suivi.

Les caractéristiques générales de la population étudiée sont comparables dans les deux groupes et peuvent être résumées comme suit : âge médian de 64 ans, 70 % d'hommes, 20 % de fumeurs actifs (49 % d'anciens fumeurs), 42 % de patients diabétiques, 74 % de sujets hypertendus et 74 % d'individus avec hypercholestérolémie. En ce qui concerne les antécédents cardio-vasculaires, relevons 34 % de cas avec un infarctus du myocarde, 36 % avec un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un accident ischémique transitoire (AIT), et plus de 40 % avec une procédure de revascularisation (coronaire, carotidienne ou périphérique). Le traitement médicamenteux à visée cardio-vasculaire était relativement intensif, outre le traitement antiagrégant, avec plus de trois-quarts des patients traités par statine et par inhibiteurs du système rénine-angiotensine, 55 % recevant un bêta-bloquant et 37 % un antagoniste calcique.

Le critère d'efficacité principal était un critère composite reprenant les infarctus du myocarde, les AVC ischémiques et les décès d'origine cardio-vasculaire. Plusieurs critères d'efficacité secondaires ont été également définis *a priori* (voir ci-dessous). Le critère de sécurité principal était la survenue de saignements sévères (hémorragies cérébrales, nécessitant une hospitalisation pour transfusion ou support hémodynamique, requérant une intervention chirurgicale et/ou conduisant au décès).

RÉSULTATS

Les principaux résultats obtenus pour ce qui concerne les critères d'efficacité sont résumés dans le tableau I. Le critère primaire a été observé chez 6,8 % des patients sous l'association clopidogrel-aspirine et chez 7,3 % des patients sous aspirine plus placebo. La diffé-

rence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative avec un risque relatif (RR) de 0,93 et un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) de 0,83 à 1,05 ($p = 0,22$). Le critère secondaire dit principal, incluant tous les événements cardio-vasculaires y compris les hospitalisations pour accidents ischémiques, a été observé chez 16,7 % des patients sous l'association clopidogrel-aspirine *versus* 17,9 % sous aspirine seule, soit un RR de 0,92 (IC 95 % : 0,86-0,995; $p = 0,04$). Le nombre de sujets à traiter (NNT) par la combinaison pour éviter un événement cardio-vasculaire ischémique, quel qu'il soit, en 3 ans est de l'ordre de 80. Les autres critères secondaires ne montrent pas de différence ou seulement une différence marginale entre les deux types de traitement antiagrégant plaquettaire pour l'ensemble de la population étudiée.

Comme la population enrôlée dans CHARISMA comprend deux sous-populations, des sujets avec facteurs de risque sans maladie cardio-vasculaire démontrée ("asymptomatiques") et des sujets avec maladie cardio-vasculaire patente ("symptomatiques"), les auteurs ont effectué une analyse, pré-spécifiée au départ, des résultats obtenus dans chaque sous-groupe. Dans le premier sous-groupe, celui comprenant par ailleurs le nombre de patients le moins important (21 % de l'effectif total), les résultats sont en défaveur de la combinaison avec une tendance à une incidence plus élevée du critère primaire sous clopidogrel-aspirine (6,6 %) que

sous aspirine seule (5,5 %), ce qui donne un risque relatif de 1,2 (IC 95 % : 0,91-1,59; $p = 0,20$). Plus surprenant, pour ne pas dire plus inquiétant, le taux de mortalité d'origine cardio-vasculaire s'est avéré significativement plus élevé dans le sous-groupe recevant la combinaison par comparaison à celui du sous-groupe traité par aspirine en monothérapie (3,9 % *versus* 2,2 %, $p = 0,01$). Par contre, dans le second sous-groupe, correspondant à la "prévention secondaire", le plus important en nombre (79 % de l'effectif total), les résultats sont en faveur de la combinaison clopidogrel-aspirine avec une incidence de survenue du critère primaire de 6,9 % par comparaison à 7,9 % sous aspirine seule, ce qui correspond à une réduction marginale mais significative du risque relatif (0,88; IC 95 % : 0,77-0,998; $p = 0,046$), sans toutefois de modification significative de la mortalité d'origine cardio-vasculaire. Dans ce sous-groupe, le NNT est de 100 patients à traiter par l'association clopidogrel-aspirine pendant 3 ans pour éviter un événement cardio-vasculaire majeur. Une analyse d'interaction, analysant la différence de réponse au traitement antiagrégant selon qu'il s'agit de patients symptomatiques ou asymptomatiques, s'est révélée significative, mais de façon relativement marginale ($p = 0,045$) et sans ajustement préalable pour analyses multiples.

La sécurité concerne essentiellement le risque de saignement. L'étude a montré une tendance à une incidence plus élevée de saignements sévères dans le groupe clopidogrel-aspirine par

TABLEAU I. COMPARAISON DES PRINCIPAUX ÉVÉNEMENTS SURVENUS DANS LE GROUPE CLOPIDOGREL + ASPIRINE (N = 7802) ET DANS LE GROUPE PLACEBO + ASPIRINE (N = 7801) DANS L'ÉTUDE CHARISMA. SEUL LE PREMIER ÉVÉNEMENT POUR CHAQUE PATIENT EST PRIS EN CONSIDÉRATION. CV = CARDIO-VASCULAIRE.

Critères d'évaluation	Clopidogrel + aspirine	Placebo + aspirine	Risque relatif (IC 95 %)	P
	n (%)	n (%)		
Primaire				
Critère CV composite (*)	534 (6,8)	573 (7,3)	0,93 (0,83-1,05)	0,22
Secondaires				
Mortalité totale	371 (4,8)	374 (4,8)	0,99 (0,86-1,14)	0,90
Mortalité CV	238 (3,1)	229 (2,9)	1,04 (0,87-1,25)	0,68
Infarctus non mortels	146 (1,9)	155 (2,0)	0,94 (0,75-1,18)	0,59
AVC ischémiques (non mortels)	132 (1,7)	163 (2,1)	0,81 (0,64-1,02)	0,07
AVC non mortels	150 (1,9)	189 (2,4)	0,79 (0,64-0,98)	0,03
Événements CV totaux (**)	1301 (16,7)	1395 (17,9)	0,92 (0,86-0,995)	0,04
Hospitalisation (***)	866 (11,1)	957 (12,3)	0,90 (0,82-0,98)	0,02

(*) Critère primaire classique combinant les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les décès d'origine cardio-vasculaire

(**) Critère composite comprenant le premier épisode d'infarctus du myocarde, d'AVC, le décès d'origine cardio-vasculaire ou une hospitalisation (voir définition ci-dessous)

(***) Hospitalisation pour angor instable, accident ischémique transitoire ou revascularisation (coronaire, cérébrale ou périphérique)

rapport au groupe aspirine seule, soit 1,7 % *versus* 1,3 % (RR = 0,97; IC 95 % : 0,97-1,61; p = 0,09), sans différence en ce qui concerne les saignements cérébraux. Par contre, l'incidence des saignements modérés était significativement plus élevée dans le groupe sous traitement combiné par comparaison au groupe sous monothérapie (2,1 % *versus* 1,3 %; RR = 1,62; IC 95 % : 1,27-2,08; p < 0,0001). Enfin, un cas de purpura thrombotique thrombocytopenique a été observé dans le groupe recevant le clopidogrel.

DISCUSSION

L'information principale apportée par l'étude CHARISMA est que l'association clopidogrel-aspirine ne s'est pas montrée plus efficace pour réduire l'incidence des infarctus myocardiques, des AVC et des décès d'origine cardio-vasculaire qu'un traitement par aspirine seule à la dose de 75-162 mg par jour. Comme nous l'avons discuté récemment (14), les résultats d'un essai clinique doivent être interprétés, en priorité, en fonction de la différence observée pour ce qui concerne le critère primaire (ici composite) défini *a priori* lors de la conception de l'étude. De ce point de vue, les résultats sont sans ambiguïté et la conclusion de l'absence d'une supériorité évidente de la combinaison par rapport à la monothérapie paraît s'imposer. Certes, certains des critères secondaires sortent en faveur de la combinaison, notamment le critère secondaire dit principal englobant l'ensemble des événements cardio-vasculaires y compris les hospitalisations et les procédures de revascularisation. Il s'agit cependant là d'un critère composite plus hétérogène englobant des événements moins dramatiques que les événements majeurs repris dans le critère primaire composite. Ceci distingue CHARISMA de l'étude IDEAL comparant atorvastatine 80 mg et simvastatine 20-40 mg : dans cette étude, le critère primaire, comprenant les événements majeurs exclusivement coronariens, n'était pas significativement différent alors que le critère secondaire, comprenant les événements majeurs cardio-vasculaires (à savoir les mêmes critères coronariens auxquels sont ajoutés les AVC) était statistiquement significatif en faveur du groupe recevant le traitement hypolipidémiant le plus intensif (15). Dans IDEAL, les deux critères principaux ne comprenaient donc que des événements majeurs. Il est interpellant de comparer la situation observée dans CHARISMA avec celle décrite récemment dans l'étude PROactive, essai qui testait l'effet de protection cardio-vasculaire de la pioglitazone chez des patients dia-

bétiques de type 2 (16). En effet, dans cette dernière étude, comme dans CHARISMA, le critère primaire n'était pas significatif, alors que le critère secondaire principal l'était. Par contre, à l'inverse de CHARISMA, PROactive avait un critère primaire très large regroupant tous les événements y compris les procédures de revascularisation (comme pour le critère secondaire principal de CHARISMA) alors que le critère secondaire principal se limitait aux mêmes événements cardio-vasculaires majeurs que ceux repris dans le critère primaire de CHARISMA (infarctus non mortels, AVC et décès d'origine cardio-vasculaire). Cet imbroglio dans la comparaison des résultats des essais cliniques est un argument supplémentaire pour tenter d'arriver à un consensus quant au choix des critères d'efficacité primaire et secondaire à utiliser dans toutes les grandes études de prévention cardio-vasculaire (14).

L'information la plus intrigante fournie par CHARISMA réside, de toute évidence, dans la différence assez nette entre les résultats défavorables pour l'association clopidogrel-aspirine dans le sous-groupe des patients "asymptomatiques" et les résultats favorables pour la combinaison dans le sous-groupe des patients "symptomatiques". Cette discordance est étonnante, tout d'abord, au vu de la continuité de l'histoire naturelle de l'athérosclérose. Elle l'est d'autant plus que les critères utilisés pour répartir les patients dans les deux sous-groupes paraissent assez flous, pour ne pas dire ambigus. D'ailleurs, les auteurs eux-mêmes admettent un certain recoupement dans les caractéristiques cliniques des deux sous-groupes (13). Cette problématique des sous-groupes de CHARISMA a d'ailleurs fait l'objet d'une analyse critique spécifique dans l'éditorial accompagnant l'article original du New England Journal of Medicine (17). Ici aussi, il est interpellant de comparer la différence observée entre ces deux sous-groupes de CHARISMA avec la différence rapportée entre les deux sous-groupes, finalement assez comparables ("prévention primaire" versus "prévention secondaire"), de l'étude FIELD de prévention cardio-vasculaire avec le fénofibrate dans la population diabétique de type 2 (18). Paradoxalement, les résultats de FIELD étaient inverses avec un effet favorable par rapport au placebo dans le groupe "prévention primaire", mais une absence de différence en ce qui concerne le critère primaire, et même une augmentation de la mortalité (comme dans le groupe "asymptomatique" de CHARISMA), dans le groupe "prévention secondaire". Dans les deux cas de figure, il est difficile de propo-

ser une explication quelque peu logique aux discordances observées entre les deux sous-groupes. Ceci démontre, une fois de plus, les difficultés inhérentes à l'interprétation de résultats obtenus dans les sous-groupes d'un essai clinique contrôlé, même si ceux-ci sont préspecifiés (comme dans CHARISMA et dans FIELD), et *a fortiori* si les sous-groupes sont définis *a posteriori*. Dans la plupart des études, la puissance statistique de l'essai ne permet pas de tirer des conclusions définitives quant à d'éventuelles différences enregistrées entre l'un ou l'autre sous-groupes. C'est une des raisons pour lesquelles les auteurs de CHARISMA restent prudents quant aux effets positifs de la combinaison clopidogrel-aspirine observés dans le "groupe symptomatique", effet qui, selon eux devrait être confirmé dans des études ultérieures centrées spécifiquement sur cette population (13).

Il n'est pas sans intérêt d'attirer l'attention sur la très importante sous-population diabétique recrutée dans cette étude CHARISMA, représentant 42 % de l'effectif global (13). En effet, il est apparu au cours des dernières années que les patients diabétiques de type 2 présentent une hyperactivité plaquettaire et une certaine résistance *in vitro* tant à l'action antiagrégante de l'aspirine (19) que du clopidogrel (20). Les sous-analyses *post-hoc* des essais cliniques ayant recruté un nombre substantiel de patients diabétiques ont révélé une moins bonne protection cardio-vasculaire de ces patients par comparaison à celle apportée par les traitements antiagrégants plaquettaires (études surtout réalisées avec l'aspirine) chez les sujets non diabétiques (21). L'analyse de sous-groupes de l'étude CHARISMA montre que les patients diabétiques ne bénéficient certainement pas plus, et au contraire semblent plutôt tirer un moins grand profit, de la combinaison clopidogrel-aspirine par comparaison à une monothérapie avec l'aspirine. Quoi qu'il en soit, la résistance à l'aspirine et au clopidogrel, en général, suscite un intérêt croissant qui devrait conduire à de nouvelles études expérimentales et cliniques (22).

S'il n'existe finalement pas de différence significative entre les deux modalités thérapeutiques antiagrégantes en ce qui concerne l'efficacité, le critère principal de sécurité (saignements sévères, y compris les hémorragies cérébrales) n'atteint pas non plus le seuil de la significativité. Seul le critère secondaire des saignements modérés est plus fréquemment rencontré dans le groupe clopidogrel-aspirine que dans le groupe aspirine seule. Cette plus grande fréquence de manifestations indésirables doit

être mise en balance avec le bénéfice que l'association est susceptible d'apporter chez les patients à plus haut risque cardio-vasculaire.

Pour terminer, il est intéressant d'analyser les nouveaux critères de remboursement du clopidogrel d'application en Belgique à la lumière des résultats récents de l'étude CHARISMA (13). Précisons d'abord que, depuis le 1er août 2006, le clopidogrel est désormais remboursé, en dehors du syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST, uniquement dans les conditions suivantes : chez les patients présentant un antécédent d'AVC ischémique, un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou une artériopathie périphérique oblitérante des membres inférieurs symptomatique et documentée et répondant à l'une des deux conditions suivantes : 1) une contre-indication documentée à l'acide acétylsalicylique; ou 2) une récurrence d'événement cardio-vasculaire grave d'origine athérombotique alors que le patient était déjà sous traitement par aspirine depuis au moins un mois dans le cadre d'une prévention de l'athérombose pour une des situations cliniques sus-mentionnées. Ces critères sont donc plus restrictifs que ceux de l'étude CHARISMA où la combinaison clopidogrel-aspirine s'est révélée donner des résultats favorables, certes modérés mais significatifs, dans l'important sous-groupe de patients en prévention secondaire dits "symptomatiques" (sans attendre de récurrence d'un événement grave sous aspirine seule). On peut cependant comprendre ces nouveaux critères de remboursement du clopidogrel, dans un souci d'économie des soins de santé, au vu de la conclusion prudente des auteurs même de CHARISMA quant à ce sous-groupe (13) et des réserves plus nettes encore émises par les auteurs de l'éditorial accompagnant la publication originale (17).

CONCLUSION

L'étude CHARISMA n'a pas démontré ce pourquoi elle avait été conçue, à savoir une supériorité de la combinaison clopidogrel-aspirine par comparaison à l'aspirine seule en ce qui concerne la prévention des événements cardio-vasculaires chez des sujets à haut risque en dehors d'une situation aiguë. Il faut donc en conclure que l'aspirine reste, incontestablement, le médicament de premier choix et la base du traitement antiagrégant plaquettaire chez les individus avec une maladie cardio-vasculaire stable. Le clopidogrel ne doit pas être prescrit en prévention primaire en raison d'un accroissement possible du risque de mortalité rapporté

dans CHARISMA, tout aussi surprenant qu'inexpliqué. L'apport du clopidogrel ne doit être envisagé qu'en cas de contre-indication à l'usage d'aspirine, de "résistance à l'aspirine", condition qui doit encore être mieux précisée, ou chez les sujets à très haut risque, principalement dans les situations aiguës et, éventuellement, chez les individus correspondant aux patients dits "symptomatiques" de l'étude CHARISMA, mais qui sont difficiles à définir avec précision, il faut bien le reconnaître. Enfin, ce critère d'efficacité doit bien entendu être mis en balance avec le critère de sécurité (risque plus élevé de saignement avec l'addition de clopidogrel) et du coût supérieur du traitement combiné par rapport à la monothérapie avec l'aspirine. Il conviendra sans doute d'attendre des études complémentaires de génotypage et de phénotypage pour pouvoir optimiser le traitement antiagrégant plaquettaire chez les patients à haut risque cardio-vasculaire sur une base individuelle.

RÉFÉRENCES

- Hermans C, Brohet Ch.— La thérapeutique antiplaquettaire. In : *Athérosclérose Athéromatose* (Eds : Kulbertus H., Van Mieghem W.), Transmed Medical Communications, Lubbeek, Belgium, 2006, 212-229.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration.— Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J*, 2002, **324**, 71-86.
- Pearson TA, Steven N, Blair SN, et al.— American Heart Association guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Circulation*, 2002, **106**, 388-391.
- Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al.— Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart J*, 2004, **25**, 166-181.
- Patrono C, Garcia Rodriguez L, Landolfi R, Baigent C.— Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 2373-2383.
- Kulbertus H.— L'aspirine : acquisitions récentes en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 695-703.
- Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Kulbertus H.— Comment je préviens ... Les maladies cardio-vasculaires par une approche pharmacologique combinée : y a-t-il place pour une "polypill" ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 527-533.
- Patrono C.— Insulin resistance : definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost*, 2003, **1**, 1710-1713.
- Hanjis C, Frishman WH, Lerner RG.— Aspirin resistance : mechanisms and clinical implications. *Cardiol Rev*, 2006, **14**, 18-25.
- Jarvis B, Simpson K.— Clopidogrel : a review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs*, 2000, **60**, 347-377.
- Hirsch J, Bhatt DL.— Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations. *Arch Intern Med*, 2004, **164**, 2106-2110.
- CAPRIE Steering Committee.— A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, **348**, 1329-1339.
- 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**, 1706-1717.
- Scheen AJ.— Comment j'explore ... les critères de jugement dans les essais cliniques : réflexion à propos d'études récentes de prévention cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 260-266.
- Scheen AJ.— L'étude IDEAL comparant simvastatine 20-40 mg versus atorvastatine 80 mg en prévention après un infarctus du myocarde : entre deux idées de l'idéal. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 53-59.
- Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— L'étude PROactive : prévention secondaire des accidents cardio-vasculaires par la pioglitazone chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 896-901.
- Pfeffer MA, Jarcho JA.— The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1744-1746.
- Radermecker RP, Scheen AJ.— L'étude FIELD de protection cardio-vasculaire avec le fénofibrate chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 957-961.
- Evangelista V, Totani L, Rotondo S, et al.— Prevention of cardiovascular disease in type-2 diabetes : How to improve the clinical efficacy of aspirin. *Thromb Haemost*, 2005, **93**, 8-16.
- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al.— Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*, 2005, **54**, 2430-2435.
- Legrand DA, Scheen AJ.— L'aspirine en prévention primaire des maladies cardio-vasculaires chez le patient diabétique : différence sexuelle et résistance à l'aspirine. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, sous presse.
- Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ.— Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J*, 2006, **27**, 647-54.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.