

---

---

**Un essai contrôlé de prévention des accidents ischémiques  
chez les patients à risque: clopidogrel versus aspirine**

De nombreux essais contrôlés ont évalué le bénéfice à long terme des antiagrégants plaquettaires sur la réduction des événements thrombotiques. L'aspirine et la ticlopidine ont montré une certaine efficacité, mais les deux ont de sérieux effets secondaires. Le clopidogrel est un nouveau antiagrégant; une étude rapportée dans le Lancet<sup>1</sup>, l'étude CAPRIE, a cherché à comparer l'efficacité et la tolérance de ce nouveau produit face à l'aspirine dans la prévention secondaire des accidents thrombotiques.

L'étude a porté sur 19185 patients des deux sexes (72% d'hommes), de 62 ans d'âge moyen. Les critères d'inclusion étaient un accident vasculaire cérébral (AVC) récent, un infarctus du myocarde (IDM) récent, une artériopathie périphérique (AP) symptomatique. Les patients étaient répartis en trois sous-groupes équivalents (AVC, IDM, AP), et recevaient soit clopidogrel (75 mg/j), soit aspirine (325 mg/j). Les critères de jugement étaient la survenue d'AVC, d'IDM, d'amputation, et les morts de cause vasculaire, ainsi que la mortalité totale. Le suivi a été de 1 à 3 ans (1,91 ans en moyenne).

Il y a eu 1970 événements pathologiques correspondant aux attendus de l'étude, 939 dans le lot clopidogrel, soit

5,32% par année-patient, et 1021 dans le lot aspirine, soit 5,83%. La différence est significative ( $p=0,043$ ), avec une réduction relative du risque de 8,7% en faveur du clopidogrel, soit en chiffre absolu, 5 événements évités pour 1.000 patients traités pendant 1 an. En intégrant, sur la base des études antérieures, le bénéfice attendu de 25% lié à l'aspirine, les auteurs chiffrent le nombre d'événements majeurs évités pour 1000 patients traités pendant 1 an, à 19 pour l'aspirine et 24 pour le clopidogrel. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les effets secondaires (rash, diarrhée, gastralgies, hémorragie intra-cranienne ou digestive) et en particulier le taux de neutrophiles.

Il s'agit d'un "grand essai" international, sur un très grand nombre de patients sélectionnés dans des hôpitaux de la plupart des pays occidentaux. Tous les critères de qualité sont réunis: randomisation, comparabilité des groupes, aveugle indiscutable (dans chaque groupe le patient prenait le produit affecté et un placebo de l'autre), critères d'inclusion et de mesure très précis, sous groupes prévus au départ, perdus de vue peu nombreux (22 et 20 patients), analyse en intention de traiter (les 4059 patients qui ont interrompu précocement l'essai, dans la même proportion entre les deux groupes, et pour des raisons similaires ont été inclus dans l'analyse)

Des remarques doivent cependant être faites:

- le résumé de l'étude ne fait pas référence aux sous groupes. Si on les prend en compte l'analyse montre des différences notables: 11,5 événements évités pour 1000 années de traitement dans le groupe AP, 5,6 dans le groupe AVC, et 1,9 supplémentaire dans le groupe IDM. Ainsi seul le sous-groupe AP montre une différence significative en faveur du clopidogrel ( $p=0,0028$ ). Cette différence n'est pas significative pour les sous groupes AVC ( $p=0,26$  en faveur du clopidogrel) et IDM ( $p=0,66$  en faveur de l'aspirine). Ce n'est que ramené à l'ensemble que l'avantage redevient significatif en faveur du clopidogrel ( $p=0,043$ ).
- l'analyse de la mortalité montre des bénéfices plus incertains: pas de différence significative ( $p=0,71$ ) pour la mortalité toutes causes comme pour la mortalité de cause vasculaire.
- la tolérance des deux traitements est en gros équivalente, avec un peu plus de rash cutanés pour le clopidogrel, un peu plus d'hémorragies digestives pour l'aspirine, mais on ne retrouve pas les ennuis sanguins de la ticlopidine.

Que retirer de cette grande étude? Le clopidogrel a certainement une action de prévention des événements ischémiques chez les sujets à risque. Est-il supérieur à l'aspirine? Cette étude le prouve dans le sous groupe des artéritiques, ce qui n'est pas le cas dans les sous groupes AVC et IDM. On est étonné de ces discordances qui incitent à en rechercher les explications et à poursuivre les recherches malgré l'importance de cette étude.

1 - CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet, 1996, 348, 1329-1338

*Numéro 39 du 5 décembre 1996*

Ce journal faxé est diffusé exclusivement aux adhérents du Centre de Documentation de l'UNAFORMEC.  
Cette diffusion n'est possible que grâce à votre participation financière.

Les articles cités peuvent être fournis (contre paiement des frais de reproduction et d'envoi)