

# CARDIOLOGIE

## Conférences scientifiques<sup>MD</sup>

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES  
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE  
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL,  
UNIVERSITÉ DE TORONTO

## La résistance au clopidogrel

Par AWAD A.R. ALQUAHTANI, M.D., FRCPC et GORDON MOE, M.D.

Le traitement antiplaquettaire est la pierre angulaire de la médecine cardiovasculaire, et l'acide acétylsalicylique (AAS) et le clopidogrel sont des traitements essentiels dans la prise en charge des maladies CV. Bien qu'efficaces, ces médicaments continuent d'entraîner des événements cliniques indésirables. En fait, des millions de patients sont actuellement sous agents antiplaquetitaires à faible dose, mais on ne sait pas combien d'entre eux reçoivent un traitement sous-optimal ou un médicament inapproprié. En outre, la résistance au clopidogrel et à l'AAS est une entité clinique émergente ayant des conséquences potentiellement graves, telles qu'un infarctus du myocarde récidivant, un accident vasculaire cérébral (AVC) ou la mort. Le mécanisme de cette résistance n'a toujours pas été complètement défini, mais des facteurs cliniques, cellulaires et génétiques spécifiques participent à l'échec thérapeutique. Ces facteurs sont divers et l'échec peut être dû aussi bien aux médecins qui ne prescrivent pas ces médicaments malgré des indications appropriées qu'aux polymorphismes des glycoprotéines membranaires plaquetitaires. Malgré le développement de nouveaux tests cliniques, il est encore difficile de diagnostiquer rapidement et précisément la résistance antiplaquettaire. Néanmoins, la compréhension du mécanisme de l'échec thérapeutique et l'amélioration du diagnostic de cette entité clinique ouvriront peut-être une nouvelle ère où les traitements antiplaquetitaires seront individualisés, afin d'améliorer les soins aux patients avec la mesure systématique de l'activité plaquettaire tout comme la surveillance du cholestérol, de la tension artérielle et de la glycémie. Ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est centré sur le mécanisme d'action du clopidogrel, les outils disponibles et les moyens d'évaluer et d'expliquer la réponse à ce médicament ainsi que les options thérapeutiques dans le futur.

### Introduction

Les plaquettes circulent normalement sous une forme quiescente, mais en présence d'une lésion vasculaire (p. ex. la rupture d'une plaque d'athérome dans une artère coronaire), les plaquettes répondent par leur activation et leur agrégation. Ces deux réponses jouent un rôle important dans la pathogenèse de la thrombose artérielle entraînant des syndromes coronariens aigus (SCA) et des complications thrombotiques pendant et après une intervention coronarienne percutanée (ICP)<sup>1,2</sup>. L'objectif du traitement antiplaquettaire est de prévenir ou de traiter ce thrombus dépendant des plaquettes.

### Récepteurs ADP et mécanisme d'action du clopidogrel

Le clopidogrel, qui est au centre de cette revue, fait partie de la catégorie cliniquement importante des agents antiplaquetitaires, les antagonistes du P2Y<sub>12</sub>. L'adénosine diphosphate (ADP), un agoniste plaquettaire important *in vivo*, a deux types de récepteurs dans la membrane plaquettaire plasmique : P2Y<sub>1</sub> et P2Y<sub>12</sub><sup>1</sup>. Le P2Y<sub>1</sub> est un récepteur membranaire trans-7 couplé à la protéine G<sub>q</sub> (figure 1). La signalisation induite par l'ADP par l'intermédiaire de son récepteur P2Y<sub>1</sub> entraîne la mobilisation du calcium, la modification de la forme des plaquettes et une agrégation plaquettaire rapidement réversible. Le P2Y<sub>12</sub> est également un récepteur du domaine 7-transmembranaire, mais il est lié à une protéine inhibitrice G (figure 1). La signalisation induite par l'ADP par l'intermédiaire de son récepteur P2Y<sub>12</sub> entraîne l'amplification de l'agrégation et de la sécrétion plaquettaire stables.

### Antagonistes du P2Y12 actuellement approuvés

Actuellement, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé 2 antagonistes du P2Y<sub>12</sub>, la ticlopidine et le clopidogrel. Ces deux antagonistes sont des thiényopyridines qui sont métabolisées par le cytochrome P450 dans le foie. Les métabolites des thiényopyridines, et non les molécules mères – la ticlopidine ou le clopidogrel – antagonisent irréversiblement le récepteur P2Y<sub>12</sub> (figure 1). La ticlopidine, le premier antagoniste du P2Y<sub>12</sub> approuvé par la FDA, est administré oralement deux fois par jour. Cependant, au Canada et dans la plupart des autres pays, la ticlopidine a été largement remplacée dans la pratique clinique par le clopidogrel, qui est administré oralement à une dose quotidienne unique plus pratique. Le clopidogrel est également préféré en raison de son profil d'effets secondaires supérieur et plus précisément, il entraîne un taux moins élevé de neutropénie et une plus faible incidence de purpura thrombocytopenique thrombotique<sup>3</sup>.

### Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD  
Kamran Ahmad, MD  
Abdul Al-Hesayen, MD  
Luigi Casella, MD  
Asim Cheema, MD  
Robert J. Chisholm, MD  
Chi-Ming Chow, MD  
Paul Dorian, MD  
Neil Fam, MD  
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)  
Michael R. Freeman, MD  
Shaun Goodman, MD  
Anthony F. Graham, MD  
John J. Graham, MD  
Robert J. Howard, MD  
Victoria Korley, MD  
Michael Kutryk, MD  
Anatoly Langer, MD  
Howard Leong-Poi, MD  
Iqbal Mangat, MD  
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)  
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)  
Thomas Parker, MD (chef)  
Arnold Pinter, MD  
Trevor I. Robinson, MD  
Andrew Yan, MD

### Hôpital St. Michael

30 Bond St.,  
Suite 7049, Queen Wing  
Toronto, Ont. M5B 1W8  
Télécopieur : (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation  
Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**  
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto

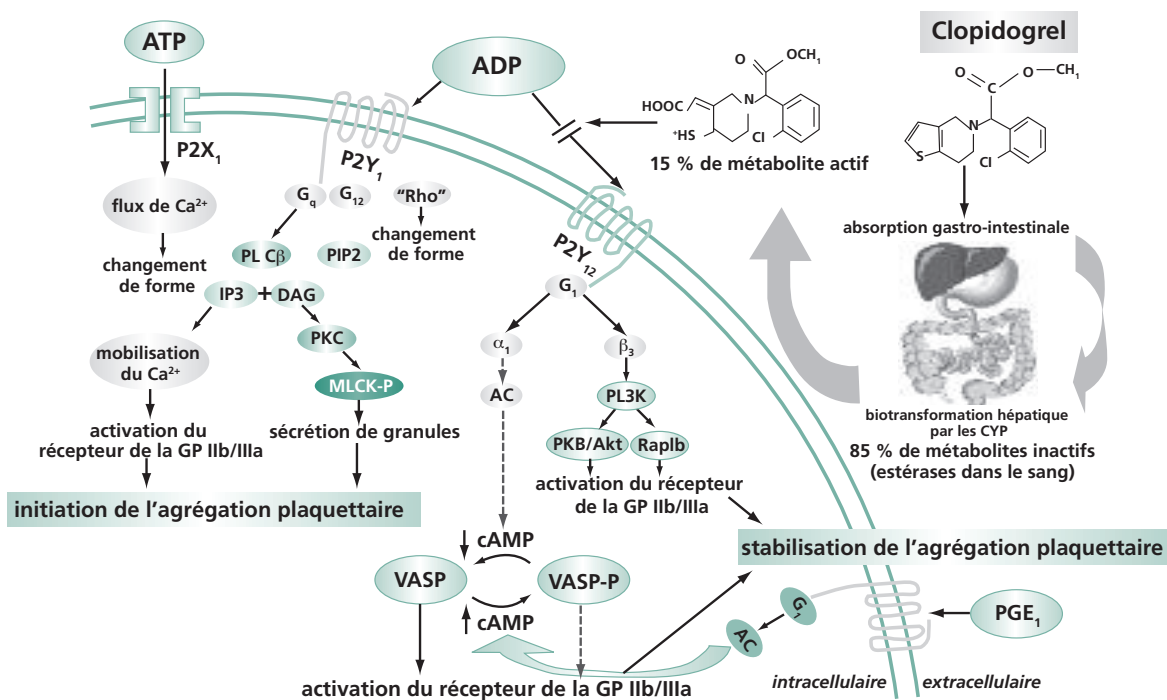


Terrence Donnelly Heart Centre

UNIVERSITY  
OF TORONTO



Figure 1 : Récepteurs P2 et mécanismes d'action du clopidogrel



ADP = adénosine diphosphate; PL = phospholipase; PIP2 = phosphatidylinositol bisphosphate; IP3 = inositol triphosphate; DAG = diacylglycérol; PKC = protéine kinase C; MLCK-P = phosphorylation de la kinase des chaînes légères de la myosine; GP = glycoprotéine; cAMP = adénosine monophosphate cyclique; VASP = phosphoprotéine stimulée par les vasodilatateurs; PGE1 = prostaglandine E1

Comme nous l'avons noté, le clopidogrel inhibe sélectivement et irréversiblement le récepteur P2Y<sub>12</sub><sup>4</sup>, mais c'est un promédicament inactif qui nécessite une oxydation par le système hépatique du cytochrome P450 (CYP) pour produire un métabolite actif. Cependant, seul environ 15 % du promédicament est métabolisé par le CYP dans le foie en un métabolite actif, environ 85 % du promédicament est hydrolysé par des estérases dans le sang en un dérivé de l'acide carboxylique inactif. Ce processus implique l'oxydation du noyau thiophène du clopidogrel pour former un métabolite intermédiaire (2-oxo-clopidogrel), qui est à nouveau oxydé, entraînant l'ouverture du noyau thiophène et la formation des groupements carboxyle et thiol. Dans le métabolite actif du clopidogrel, le groupement thiol réactif forme un pont disulfure entre ≥ 1 résidus cystéine du récepteur P2Y<sub>12</sub>, entraînant son blocage irréversible pendant la durée de vie de la plaquette. Ainsi, le blocage du récepteur P2Y<sub>12</sub> a une action précoce dans la cascade des événements entraînant la formation du thrombus plaquettaire et inhibe efficacement l'agrégation plaquettaire. En fait, le blocage du récepteur plaquettaire P2Y<sub>12</sub> prévient la dégranulation plaquettaire et la réaction de libération plaquettaire, qui produit des médiateurs prothrombotiques et inflammatoires à partir des plaquettes, et inhibe également la transformation du récepteur de la glycoprotéine (GP) IIb/IIIa en une forme qui se lie au fibrinogène et aux plaquettes (figure 1).

Plusieurs études randomisées et contrôlées (ERC) multicentriques importantes ont démontré les avantages du clopidogrel. L'étude CURE (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events*) a été menée auprès de 12 562 patients atteints d'un syndrome coronarien aigu, d'angine instable ou d'un IM sans sus-décalage du segment ST<sup>3</sup>. Les patients ont été répartis au hasard à une dose d'attaque de clopidogrel de 300 mg ou à un placebo, suivi du clopidogrel 75 mg une fois par jour conjointement à de l'AAS 75 à 325 mg par jour, ou à un placebo conjointement à de l'AAS 75 à 325 mg par jour. Les patients ont été suivis pendant 12 mois et le

paramètre primaire comprenait l'IM, l'AVC et la mort d'origine CV. Une réduction du risque relatif (RRR) de 20 % a été démontrée dans le groupe traité avec le clopidogrel ( $P = 0,001$ ).

L'étude Percutaneous Coronary Intervention CURE (PCI-CURE)<sup>5</sup> était une prolongation de l'étude CURE chez les 2658 patients qui ont subi une intervention coronarienne percutanée. Ces patients ont reçu de la thiénopyridine selon une méthodologie ouverte et 30 jours après l'ICP, ils ont été répartis au hasard au clopidogrel conjointement à de l'AAS ou à un placebo conjointement à de l'AAS et ont été suivis pendant 12 mois. Dans l'étude PCI-CURE, sur la base d'un paramètre composé comprenant la mort d'origine CV ou l'IM - de la répartition aléatoire à la fin du suivi - on a noté une RRR de 31 % chez les patients traités avec le clopidogrel comparativement aux patients traités avec le placebo ( $P = 0,002$ ). L'étude CREDO (*Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation*) a confirmé l'effet bénéfique du clopidogrel chez des patients ayant subi une ICP<sup>6</sup>. Ultérieurement, l'étude COMMIT (*Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial*)<sup>7</sup> et l'étude CLARITY-TIMI 28 (*Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 28*)<sup>8</sup> ont démontré les effets bénéfiques du clopidogrel et de l'AAS chez des patients présentant un IM avec sus-décalage du segment ST. Cependant, l'étude CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*)<sup>9</sup> menée auprès de 15 603 patients atteints d'une maladie CV stable ou asymptomatiques présentant de multiples facteurs de risque CV, a révélé que l'association du clopidogrel et de l'AAS n'était pas significativement plus efficace que l'AAS seul pour réduire le taux d'IM, d'AVC ou de décès de causes CV. En outre, le risque d'hémorragie modérée ou sévère était accru<sup>9</sup>. Dans une analyse rétrospective de l'étude CHARISMA, une bithérapie antiplaquettaire avec le clopidogrel et l'AAS dans le sous-groupe de patients en prévention primaire était associée à une augmentation des décès d'origine CV<sup>10</sup>. La cause de cet effet délétère apparent n'a pas été élucidée.

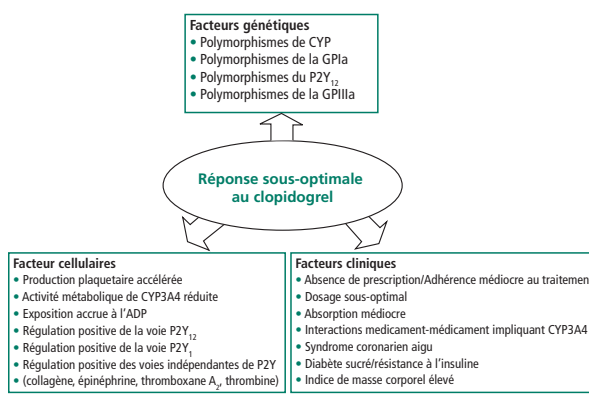
## Définition de la réponse au clopidogrel

Des définitions normalisées de la réponse individuelle au clopidogrel font encore défaut. Cela est dû non seulement aux nombreux tests actuellement disponibles pour évaluer les effets antiplaquettaires induits par le clopidogrel, mais également à la variabilité méthodologique de chaque technique. L'agrégométrie par transmittance de la lumière (ATL) est la méthode la plus évaluée pour évaluer la réponse au clopidogrel et utilise plusieurs définitions de la réponse au clopidogrel. Des études antérieures ont défini la réponse au clopidogrel en fonction des différences absolues entre la réactivité plaquettaire avant et après le traitement<sup>11</sup>. D'autres études ont défini la réponse au clopidogrel selon le degré d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (IAP), définie comme la baisse en pourcentage des valeurs d'agrégation obtenues initialement et après le traitement<sup>12</sup>. Ces études montrent que l'effet antiplaquettaire induit par le clopidogrel est extrêmement variable et permettent de constater qu'un nombre considérable de patients obtiennent des effets antiplaquettaires médiocres sinon aucun effet. En utilisant une valeur limite arbitraire de < 10 % avec les définitions respectives, ces études de la fonction plaquettaire *ex vivo* ont mené à une définition des patients obtenant un faible effet antiplaquettaire comme étant « résistants au clopidogrel » ou des « non répondeurs ». Cependant, des études subséquentes ont utilisé différentes doses d'agonistes, différentes valeurs limites et différentes méthodes d'évaluation pour définir les effets antiplaquettaires induits par le clopidogrel, entraînant une prévalence rapportée extrêmement variable de répondeurs médiocres au clopidogrel<sup>13,14</sup>. En outre, l'utilisation d'une nomenclature différente pour définir les sujets chez qui l'inhibition plaquettaire induite par le clopidogrel est inefficace telle que « faibles répondeurs », « hyporépondeurs », « semirépondeurs » et « répondeurs sous-optimaux », a aggravé la confusion sur ce thème. Néanmoins, grâce aux connaissances accrues sur l'impact clinique de la variabilité interindividuelle des effets antiplaquettaires induits par le clopidogrel, les définitions actuelles ont pu évoluer. Les définitions antérieures de la réponse au clopidogrel, qui impliquent de connaître la fonction plaquettaire initiale pour l'évaluer, surestiment le risque ischémique comparativement aux valeurs de la réactivité plaquettaire post-traitement<sup>15</sup>. Étant donné l'amélioration des implications pronostiques de la réactivité plaquettaire post-traitement, les études actuelles visent à établir des seuils thérapeutiques pour définir une inhibition optimale du récepteur P2Y<sub>12</sub> chez les patients traités avec le clopidogrel. La détermination des valeurs de la réactivité plaquettaire post-traitement comme mesure de l'efficacité du clopidogrel correspond à la quantification d'autres variables biologiques et de la réponse au traitement. Par conséquent, comme pour d'autres processus biologiques, la réponse au clopidogrel ne devrait pas être considérée comme étant dichotomique, mais plutôt comme un paramètre continuellement variable<sup>16</sup>.

## Mécanismes entraînant la variabilité de la réponse au clopidogrel

Les mécanismes possibles de la variabilité de la réponse ou de la « résistance » au clopidogrel sont indiqués dans la figure 2. La non-adhérence au traitement est un problème important. Si un patient ne prend pas le clopidogrel ou ne le prend que de façon intermittente, les tests de la fonction plaquettaire indiqueront que le patient est un hyporépondeur ou est « résistant » au clopidogrel. Outre le clopidogrel, de nombreux autres médicaments sont métabolisés par le cytochrome P450 dans le foie et par conséquent, ils peuvent entraver l'efficacité du clopidogrel. Un exemple rapporté de ce phénomène est l'atorvastatine<sup>17</sup>, mais d'importantes études cliniques n'ont pas confirmé que l'inter-

Figure 2 : Mécanismes proposés entraînant une variabilité de la réponse individuelle au clopidogrel



ADP = adénosine diphosphate; CYP = cytochrome P450; GP = glycoprotéine

action était cliniquement significative<sup>18,19</sup>. Les polymorphismes d'un nucléotide unique (SNP), p. ex., le SNP IVS10 + 12G>A du gène CYP3A4 peut moduler l'activation plaquettaire chez des patients traités avec le clopidogrel et contribuer à la variabilité de la réponse au clopidogrel<sup>20</sup>. Alternativement, la question se pose de savoir si la variabilité de la réponse ou la « résistance » au clopidogrel est réellement :

- un échec thérapeutique non lié à l'absence d'efficacité du clopidogrel (du fait que la thrombose artérielle est multifactorielle et non uniquement dépendante de la signalisation P2Y<sub>12</sub>-dépendante)
- une variabilité de la réponse plaquettaire, étant donné qu'il existe des données chez des sujets et des patients normaux indiquant que la réponse à l'ADP avant la prise du clopidogrel permet de prédire la réponse à l'ADP après la prise du clopidogrel<sup>20,21</sup> ?

Cette variabilité a été déterminée par un certain nombre de tests différents de la fonction plaquettaire (mesure de l'agrégation plaquettaire par turbidométrie, de la sélectine P exprimée à la surface des plaquettes, de l'intégrine alpha IIb bêta-3 activée à la surface des plaquettes, des agrégats monocytes-plaquettes, des agrégats neutrophiles-plaquettes)<sup>11-15</sup>. Par conséquent, ces données suggèrent que la variabilité réside, du moins en partie, dans la réponse plaquettaire à l'ADP plutôt que dans la réponse plaquettaire au clopidogrel.

## Prise en charge d'un patient présentant une hyporéponse ou une « résistance » au clopidogrel

La variabilité des effets antiplaquettaires induits par le clopidogrel est devenue une entité clinique émergente avec des conséquences potentiellement sévères<sup>22</sup>. Par conséquent, il est impératif de déterminer comment prendre en charge ce phénomène efficacement sur le plan clinique. Malheureusement, non seulement l'évaluation de la résistance, mais également le traitement de ces patients demeurent indéfinis. Une approche initiale serait de corriger les facteurs cliniques qui peuvent entraîner une réponse médiocre. Par exemple, il est important que les médecins s'assurent que leurs patients adhèrent correctement au traitement<sup>23</sup>. L'interférence d'autres médicaments métabolisés par le cytochrome P450 peut jouer un rôle<sup>24</sup>, mais les données à l'appui d'un effet cliniquement important ne sont pas probantes<sup>25,26</sup>. Aucune étude publiée n'a examiné l'efficacité clinique de modifier le traitement sur la base des résultats de laboratoire indiquant une résistance au clopidogrel. Par conséquent, le traitement approprié, s'il en existe un, contre une hyporéponse ou une « résistance » au clopidogrel demeure inconnu<sup>27</sup>. Cependant, les lignes directrices

actuelles sur les ICP<sup>23</sup> de l'*American College of Cardiology/American Heart Association* comprennent une recommandation de classe IIb fondée sur un niveau de preuve C selon laquelle chez les patients chez qui une thrombose subaiguë de stent peut être catastrophique ou mortelle, des études sur l'agrégation plaquettaire peuvent être envisagées et la dose d'entretien du clopidogrel peut être augmentée de 75 mg à 150 mg/jour si une inhibition < 50 % de l'agrégation plaquettaire est démontrée. Bien qu'il n'existe pas d'études d'impact clinique publiées à l'appui de cette approche, il a été démontré récemment qu'une dose d'entretien quotidienne de 150 mg de clopidogrel produit une inhibition plaquettaire plus efficace (comme l'indique l'agrégation plaquettaire turbidométrique induite par l'ADP, le test VerifyNow<sup>®</sup>, le dosage du P2Y<sub>12</sub> et la phosphorylation de la phosphoprotéine stimulée par les vasodilatateurs [VASP]) comparativement à la dose d'entretien habituelle de 75 mg administrée actuellement<sup>28,29</sup>. Cependant, même à une dose d'entretien plus élevée de 150 mg par jour, il existe encore une importante variabilité du degré d'inhibition plaquettaire<sup>28,29</sup> et la possibilité d'un risque hémorragique accru n'a pas été étudiée.

Dans le contexte d'une ICP, une dose d'attaque de 600 mg de clopidogrel, plutôt que la dose d'attaque habituelle de 300 mg prescrite antérieurement, a été largement adoptée sur la base d'études de petite envergure démontrant une inhibition plus rapide et plus profonde de l'agrégation plaquettaire turbidométrique induite par l'ADP, une diminution des marqueurs de myonécrose et une réduction des événements cardiaques indésirables majeurs (ECIM) à 30 jours<sup>28,30,31</sup>. Une augmentation de la dose d'attaque de clopidogrel de 600 mg à 900 mg pourrait<sup>31</sup> ou non<sup>32</sup> entraîner une augmentation significative additionnelle de l'inhibition de la fonction plaquettaire. Cependant, même à ces doses d'attaque plus élevées, il existe encore une importante variabilité du degré d'inhibition plaquettaire<sup>30,33</sup>. L'étude CURRENT/OASIS 7 (*clopidogrel optimal loading dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions 7*)<sup>34</sup> en cours pourrait aider à clarifier les doses d'attaque et d'entretien optimales du clopidogrel. Cette étude évaluera si le clopidogrel à une dose élevée produit de meilleurs résultats cliniques que la dose habituelle chez 18 000 à 20 000 patients hospitalisés atteints de SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST subissant une ICP. Les patients répartis au hasard à la dose élevée recevront une dose d'attaque de 600 mg, puis une dose d'entretien de 150 mg par jour du jour 2 au jour 7. Les patients répartis au hasard à la dose habituelle recevront une dose d'attaque de 300 mg, puis une dose d'entretien quotidienne de 75 mg du jour 2 au jour 7. Du jour 8 au jour 30, tous les patients recevront le clopidogrel 75 mg par jour. En outre, tous les patients seront répartis au hasard pour recevoir de l'AAS à faible dose (75-100 mg) ou à dose élevée (300-325 mg). Que les patients aient été assignés à la dose élevée ou à la faible dose d'AAS, ils recevront tous  $\geq 300$  mg d'AAS le jour 1.

On a démontré récemment que l'administration d'une dose d'attaque de 600 mg chez des patients recevant déjà un traitement à long terme avec le clopidogrel entraîne une inhibition supplémentaire de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, ce qui indique que la dose d'entretien de clopidogrel actuellement recommandée pourrait être insuffisante pour produire une inhibition plaquettaire optimale<sup>35</sup>. La dose d'entretien de clopidogrel actuellement utilisée pour un traitement à long terme (75 mg/jour) a été sélectionnée

car elle permet d'atteindre un degré d'inhibition plaquettaire similaire à celui obtenu avec la ticlopidine (250 mg deux fois par jour)<sup>36</sup>. Par conséquent, on a suggéré que l'augmentation de la dose d'entretien à 150 mg/jour pourrait améliorer la réponse individuelle au clopidogrel dans des populations de patients sélectionnés. L'étude ISAR CHOICE-2 (*Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen : Choose a High Oral maintenance dose for Intensified Clopidogrel Effect*)<sup>37</sup> a révélé que dans une cohorte non sélectionnée de patients, une dose d'entretien de 150 mg a entraîné une augmentation de l'inhibition plaquettaire comparativement à une dose d'entretien habituelle de 75 mg 1 mois après avoir subi une ICP. L'étude OPTIMUS (*The Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes Mellitus*)<sup>39</sup> a examiné sélectivement des patients atteints de diabète sucré chez qui la réactivité plaquettaire était élevée après la phase chronique du traitement. Bien qu'une dose d'entretien de clopidogrel de 150 mg ait entraîné l'inhibition de la fonction plaquettaire lors de nombreuses mesures de la fonction plaquettaire comparativement à une dose de 75 mg, chez un nombre considérable de patients, la réponse plaquettaire après le traitement demeure encore au-dessus du seuil thérapeutique utilisé dans cette étude, ce qui indique qu'il est nécessaire d'utiliser des inhibiteurs de P2Y<sub>12</sub> plus puissants ou d'autres traitements antithrombotiques chez ces patients à haut risque.

## Orientations futures

Les autres options thérapeutiques actuelles pour traiter les patients ayant obtenu une réponse médiocre au clopidogrel demeurent limitées. Les nouveaux antagonistes du récepteur P2Y<sub>12</sub> plus puissants font actuellement l'objet d'une évaluation clinique<sup>38</sup>. Ces nouvelles molécules sont toutes caractérisées par des effets antiplaquettaires plus puissants, une variabilité interindividuelle réduite de la réponse et par conséquent, ils sont moins susceptibles d'entraîner une résistance. Les antagonistes du récepteur P2Y<sub>12</sub> faisant l'objet d'une évaluation clinique incluent le prasugrel, l'AZD6140 et le cangrelor.

Le prasugrel est un promédicament thiényridinique expérimental administré oralement qui comme le clopidogrel, est métabolisé par le cytochrome P450 dans le foie<sup>39,40</sup>. Le métabolite actif du prasugrel inhibe irréversiblement le récepteur plaquettaire P2Y<sub>12</sub> dans une mesure similaire à celle du métabolite actif du clopidogrel<sup>41</sup>. Cependant, le prasugrel produit *in vivo* un métabolite actif de façon plus efficace que le clopidogrel<sup>40</sup>. Par conséquent, une dose d'attaque de 60 mg de prasugrel entraîne une inhibition beaucoup plus rapide, puissante et constante de la fonction plaquettaire que la dose d'attaque habituelle de clopidogrel de 300 mg<sup>42,43</sup> et la dose d'attaque de clopidogrel adoptée plus récemment de 600 mg<sup>33</sup>. En outre, une dose d'entretien de prasugrel de 10 mg par jour entraîne une inhibition de la fonction plaquettaire plus puissante et constante que la dose d'entretien habituelle de clopidogrel de 75 mg par jour<sup>33</sup>. Des études chez l'animal ont démontré que le prasugrel a un effet antithrombotique beaucoup plus puissant que le clopidogrel<sup>41</sup>, et des études de phase II sur le prasugrel chez des êtres humains n'ont révélé aucune augmentation significative du taux d'hémorragie comparativement au clopidogrel<sup>44</sup>. L'étude de phase III TRITON-TIMI 38 (*Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38*)<sup>45</sup> comprenant 13 608 patients a été récemment terminée. Cette

étude a démontré que chez les patients atteints d'un SCA et devant subir une ICP, le prasugrel (dose d'attaque de 60 mg et dose d'entretien de 10 mg par jour), comparativement aux doses approuvées de clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg et dose d'entretien de 75 mg par jour) était associé à un taux significativement réduit d'événements ischémiques, incluant la thrombose de stent, mais à un risque accru d'hémorragie majeure, y compris une hémorragie fatale. Le paramètre d'efficacité primaire est survenu chez 12,1 % des patients recevant le clopidogrel et chez 9,9 % des patients recevant le prasugrel (probabilité pour le prasugrel vs le clopidogrel, 0,81 ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,73 à 0,90 ;  $P < 0,001$ ). Dans le groupe recevant le prasugrel, on a observé une réduction significative du taux d'IM (9,7 % pour le clopidogrel vs 7,4 % pour le prasugrel ;  $P < 0,001$ ), de revascularisation de vaisseaux cibles en urgence (3,7 % vs 2,5 % ;  $P < 0,001$ ) et de thrombose de stent (2,4 % vs 1,1 % ;  $P < 0,001$ ). Une hémorragie majeure est survenue chez 2,4 % des patients recevant le prasugrel vs 1,8 % chez les patients recevant le clopidogrel (probabilité, 1,32 ; IC à 95 %, 1,03 à 1,68 ;  $P = 0,03$ ). Dans le groupe recevant le prasugrel, le taux d'hémorragie menaçant le pronostic vital était supérieur (1,4 % vs 0,9 % ;  $P = 0,01$ ), incluant l'hémorragie non mortelle (1,1 % vs 0,9 % ; probabilité, 1,25 ;  $P = 0,23$ ) et l'hémorragie mortelle (0,4 % vs 0,1 % ;  $P = 0,002$ ). Une analyse exploratoire *post hoc* des données a permis d'identifier 3 sous-groupes d'intérêt dans lesquels on a noté une efficacité clinique moindre et un taux absolu supérieur d'hémorragie que dans la cohorte globale, ce qui entraîne un bénéfice clinique net moindre ou un effet clinique néfaste. Ces sous-groupes étaient : les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire, l'âge  $\geq 75$  ans et un poids corporel  $< 60$  kg<sup>45</sup>.

L'étude PRINCIPLE-TIMI 44 (*The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 44*)<sup>46</sup> a démontré que parmi les patients subissant un cathétérisme cardiaque avec une ICP planifiée, une dose d'attaque de prasugrel de 60 mg a entraîné une inhibition plaquettaire plus importante que la dose d'attaque plus élevée de 600 mg de clopidogrel qui est actuellement largement utilisée. Le traitement d'entretien avec le prasugrel 10 mg par jour a entraîné un effet antiplaquettaire plus important que la dose d'entretien élevée de 150 mg par jour de clopidogrel. Cette étude n'avait pas la puissance nécessaire pour déterminer les résultats cliniques<sup>46</sup>.

L'AZD6140 est un autre antagoniste expérimental du P2Y<sub>12</sub>. Pour augmenter la biodisponibilité orale, la structure de l'AZD6140 a été modifiée à partir de AR-C109318XX<sup>47</sup>. Contrairement à la ticlopidine, au clopidogrel et au prasugrel, l'AZD6140 a les caractéristiques suivantes :

- Il n'est pas une thiényridine, mais il est un analogue de l'adénosine triphosphate (ATP).
  - Il est un antagoniste direct du P2Y<sub>12</sub> (i.e., le métabolisme d'un promédicament n'est pas nécessaire).
  - Il est un antagoniste réversible du P2Y<sub>12</sub><sup>47</sup>
- Comme le prasugrel, l'AZD6140 :
- entraîne un début d'action plus rapide et un degré plus élevé d'inhibition de la fonction plaquettaire comparativement au clopidogrel.
  - le traitement d'entretien entraîne une inhibition plus puissante de la fonction plaquettaire que la dose d'entretien habituelle de 75 mg par jour de clopidogrel.

- il n'entraîne pas d'augmentation significative du taux d'hémorragie comparativement au clopidogrel dans des études de phase II<sup>47,49</sup>.

Dans ces études de phase II, le taux de dyspnée était plus élevé, de façon apparemment dose-dépendante, chez des patients recevant l'AZD6140 comparativement aux patients sous clopidogrel. L'AZD6140 est administré oralement deux fois par jour et est actuellement utilisé dans une étude de phase III : l'étude PLATO (*Platelet inhibition and patient Out-comes*)<sup>50</sup>.

Le cangrelor est un antagoniste réversible expérimental du P2Y<sub>12</sub> à action directe. Contrairement aux antagonistes du P2Y<sub>12</sub> administrés oralement décrits ci-dessus (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel et AZD6149), le cangrelor est administré par voie intraveineuse, ce qui de paire avec une inversion rapide de ses effets après la fin de la perfusion, pourrait être avantageux dans le contexte d'une ICP. À l'instar du prasugrel et de l'AZD6140, le cangrelor a un début d'action plus rapide et exerce un degré plus élevé d'inhibition plaquettaire comparativement au clopidogrel, et n'a démontré aucune augmentation significative du taux d'hémorragie comparativement au clopidogrel dans des études de phase II<sup>51,52</sup>. Le cangrelor fait actuellement l'objet d'études de phase III : CHAMPION-PCI et CHAMPION-PLATFORM.

Le PRT060128 est un antagoniste réversible expérimental du P2Y<sub>12</sub> à action directe ayant une structure nouvelle qui peut être potentiellement administré par voie orale ou intraveineuse. Les études cliniques de phase I l'utilisant sont terminées.

## Conclusion

L'antagoniste du P2Y<sub>12</sub>, le clopidogrel, joue un rôle bien établi comme agent antithrombotique dans le contexte de l'ICP et des SCA. Cependant, plusieurs difficultés demeurent, incluant le début d'action relativement lent du clopidogrel. Les données actuellement disponibles indiquent qu'environ 4 % à 30 % de patients traités avec des doses conventionnelles de clopidogrel ne montrent pas une réponse antiplaquettaire adéquate. La résistance au clopidogrel est un terme qui est largement utilisé, mais qui n'est pas clairement défini. Il a été utilisé pour indiquer l'échec du traitement avec le clopidogrel à parvenir à une inhibition plaquettaire. Les termes « résistance au clopidogrel », « absence de réponse » et « faible réponse » au clopidogrel sont utilisés comme des synonymes, ce qui peut confondre les lecteurs. Étant donné que la réponse au clopidogrel a été principalement évaluée par des tests de la fonction plaquettaire, ces termes peuvent être considérés comme étant interchangeables, reflétant l'échec du clopidogrel à parvenir à son effet antiplaquettaire prévu. Les nouveaux antagonistes du P2Y<sub>12</sub>, incluant le prasugrel, l'AZD6140 et le cangrelor, ont un début d'action plus rapide ainsi qu'un effet d'inhibition de la fonction plaquettaire *ex vivo* plus puissant et moins variable. La question de savoir si ces effets prometteurs se traduiront chez les patients par des effets bénéfiques cliniques sera élucidée par les résultats des études cliniques de phase III.

---

*Le D' Alqahmani est un stagiaire en cardiologie au St. Michael's Hospital.*

---

## Références

- Selwyn AP. Prothrombotic and antithrombotic pathways in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003;91:3H-11H.
- Mak KH, Belli G, Ellis SG, Moliterno DJ. Subacute stent thrombosis evolving issues and current concepts. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:494-503.
- Cattaneo M. ADP receptor antagonists. In: Michelson AD, ed. Platelets. 2nd ed. San Diego: Elsevier/Academic Press; 2007:1127-1144.
- Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y<sub>12</sub> adenosinediphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31:174-183.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et coll. 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;358:527-533.
- Steinhußl SR, Berger PB, Mann JT III, et coll. 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;288:2411-2420.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et coll. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-1621.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et coll. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-1189.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et coll. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-1717.
- Wang TH, Bhatt DL, Fox KA, et coll. CHARISMA Investigators. An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. 2007;28(18):2200-2207.
- Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et coll. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107:2908-2913.
- Muller I, Besta F, Schulz C, et coll. Prevalence of clopidogrel nonresponders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost*. 2003;89:783-787.
- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et coll. Identification of low responders to a 300 mg clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stenting. *Thromb Res*. 2005;115: 101-108.
- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et coll. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J*. 2004;25:1903-1910.
- Samara WM, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. The difference between clopidogrel responsiveness and posttreatment platelet reactivity. *Thromb Res*. 2005;115:89-94.
- Serebruany VL, Steinhußl SR, Berger PB, et coll. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:246-251.
- Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, et coll. Contribution of hepatic cytochrome P4503A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation*. 2004;109:166-171.
- Saw J, Steinhußl SR, Berger PB, et coll. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation Investigators. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation*. 2003;108:921-924.
- Saw J, Brennan DM, Steinhußl SR, et coll. CHARISMA Investigators. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:291-295.
- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et coll. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1895-1900.
- Michelson AD, Linden MD, Furman MJ, et coll. Evidence that pre-existent variability in platelet response to ADP accounts for 'clopidogrel resistance'. *J Thromb Haemost*. 2007;7:75-81.
- Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation*. 2004;109:3064-3067.
- Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et coll. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation*. 2006;113:156-175.
- Cuisset T, Frere C, Quilici J, et coll. High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006;4:542-549.
- Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et coll. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1742-1750.
- Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, Bassi AK, Chaganti SK, Gurbel PA. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:657-666.
- Bonello L, Paganelli F, Arpin-Bornet M, et coll. Vasodilator stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. *J Thromb Haemost*. 2007;7:1630-1636.
- von Beckerath N, Kastrati A, Wiecek A, et coll. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J*. 2007;28:1814-1819.
- Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, et coll. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation*. 2007;115:708-716.
- Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. 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;111:2099-2106.
- Montalescot C, Sideris G, Meuleman C, et coll. ALBION Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:931-938.
- von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation*. 2005;112(19):2946-2950.
- Payne CD, Li YG, Small DS, et coll. Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high-dose clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50(5):555-562.
- Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et coll. 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(6):1080-1088.e1.
- Kastrati A, von Beckerath N, Joost A, et coll. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation*. 2004;110: 1916-1919.
- Thebault JJ, Kieffer G, Lowe GD, Nimmo WS, Cariou R. Repeated dose pharmacodynamics of clopidogrel in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(Suppl 2):9-14.
- von Beckerath N, Kastrati A, Wiecek A, Pogatsa-Murray G, Sibbing D, Schömig A. A double-blind randomized comparison between two different clopidogrel maintenance doses after percutaneous coronary intervention (ISAR-CHOICE 2 Trial). *Eur Heart J*. 2006;27:5039. Abstract.
- Angiolillo DJ. ADP receptor antagonism: what's in the pipeline? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7(6):423-432.
- Asai F, Jakubowski JA, Naganuma H, et coll. Platelet inhibitory activity and pharmacokinetics of prasugrel (CS-747) a novel thienopyridine P2Y<sub>12</sub> inhibitor: a single ascending dose study in healthy humans. *Platelets*. 2006;17:209-217.
- Sugidachi A, Ogawa T, Kurihara A, et coll. The greater in vivo antiplatelet effects of prasugrel as compared to clopidogrel reflect more efficient generation of its active metabolite with similar antiplatelet activity to that of clopidogrel's active metabolite. *J Thromb Haemost*. 2007;7:1545-1551.
- Niitsu Y, Jakubowski JA, Sugidachi A, Asai F. Pharmacology of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent with in vivo P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist activity. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31:184-194.
- Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, et coll. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J*. 2007;153:66.
- Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et coll. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27:1166-1173.
- Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et coll. JUMBO-TIMI 26 Investigators. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y<sub>12</sub> antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation*. 2005;111:3366-3373.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et coll. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-2015.
- Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et coll. Prasugrel compared with high loading- and maintenance dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention. The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation – Thrombolysis in Myocardial Infarction (PRINCIPLE-TIMI) 44 Trial. *Circulation*. 2007;116:2923-2932.
- van Giezen JJ, Humphries RG. Preclinical and clinical studies with selective reversible direct P2Y<sub>12</sub> antagonists. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31:195-204.
- Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y<sub>12</sub> antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*. 2006;27:1038-1047.
- Cannon CP, Husted S, Storey RF, Harrington RA, Watkins C, Hill S. The DISPERSE 2 trial: safety, tolerability and preliminary efficacy of AZD6140, the first oral reversible ADP receptor antagonist compared with clopidogrel in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. Presented at: 78th American Heart Association Scientific Sessions, November 13–16, 2005, Dallas, TX. Abstract 2906.
- Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00391872?term=PLATO&rank=1>. Accessed December 23, 2008.
- Greenbaum AB, Grines CL, Bittl JA, et coll. Initial experience with an intravenous P2Y<sub>12</sub> platelet receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from a 2-part, phase II, multicenter, randomized, placebo and active-controlled trial. *Am Heart J*. 2006;151:689.
- Storey RF, Oldroyd KG, Wilcox RG. Open multicentre study of the P2T-receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability, and activity in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 2001;85:401-407.

Les D<sup>r</sup> Alquabani et Moe déclarent qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en relation avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse [info@snellmedical.com](mailto:info@snellmedical.com). Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le D<sup>r</sup> George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

# Merck Frosst Canada Ltée

© 2008 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. <sup>TM</sup> *Cardiologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.