

Double antiagrégation pendant un mois après reperméabilisation coronarienne percutanée par stent pharmacoactif ?

Référence

Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al; STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial. JAMA 2019;321:2414-27. DOI: 10.1001/jama.2019.8145

Analyse de

Louise Joly, médecin généraliste, ULiège

Question clinique

La durée d'un double traitement antiagrégant plaquettaire peut-elle être limitée à 1 mois après une reperméabilisation coronarienne percutanée par stent enrobé chez des patients avec angor stable ?

Contexte

Nous avons déjà, dans Minerva, abordé la question de la durée optimale d'antiagrégation après reperméabilisation coronarienne percutanée (1-6). A partir d'une méta-analyse de 2016, nous avons montré l'intérêt de l'administration prolongée (12 à 24 mois) d'un double traitement antiagrégant plaquettaire (DAPT) versus aspirine seule après reperméabilisation post-infarctus du myocarde chez des patients stabilisés et sans risque hémorragique accru (1,2). Nous avons observé dans une RCT de 2014 (3,4) une réduction du risque d'événement thrombotique (thrombose de stent, accident vasculaire cérébral, syndrome coronarien aigu) après mise en place d'un stent pharmacoactif suivi d'une double antiagrégation prolongée pendant plus d'un an. Toutefois, il n'y avait aucun bénéfice en terme de mortalité et le risque de saignement était quant à lui augmenté. Après 33 mois de traitement, un risque de surmortalité était même évoqué. Enfin, nous avons commenté une autre méta-analyse de 2015 (5,6) qui ne montrait pas de différence significative sur la mortalité cardiovasculaire et non cardiovasculaire entre une double antiagrégation administrée pendant 12 à 24 mois versus moins de 6 mois. Par contre, le risque de saignement (notamment intestinal) était, lui, plus élevé dans le groupe traité pendant plus de 12 mois. L'hétérogénéité de cette étude était cependant importante. Une récente étude randomisée contrôlée tente donc d'apporter de nouvelles preuves pour déterminer la durée optimale de la double antiagrégation.

Résumé

Population étudiée

- au Japon, 3045 sujets ont été enrôlés dans l'étude après la pose d'un stent pharmacoactif (cobalt-chrome et évérolimus)
- critères d'inclusion : la réalisation programmée d'une reperméabilisation coronarienne percutanée par stent pharmacoactif ; l'absence de complication post-opératoire immédiate ; la capacité à prendre un traitement antiagrégant per os
- critères d'exclusion : l'intolérance au clopidogrel, les antécédents de saignement intracrânien, la nécessité de recourir à une anticoagulation ou à d'autres molécules antiagrégantes que celles étudiées, la présence d'un autre stent pharmacoactif, et enfin, une objection émise par un médecin à la participation du patient à l'étude.

Protocole de l'étude

RCT, multicentrique, en protocole ouvert, de non-infériorité

- dans le groupe « intervention », 2 sujets inclus à tort ont été exclus après randomisation ; les 1521 autres ont reçu une double antiagrégation avec le schéma suivant :

- aspirine 80 à 200 mg/j combinée à un antagoniste P2Y12 (clopidogrel ou prasugrel, selon le choix fait par le centre) entre 30 et 60 jours
- clopidogrel 75 mg/j utilisé seul pendant les 59 mois suivants
- dans le groupe « contrôle », les 1522 sujets ont reçu successivement :
 - aspirine 80 à 200 mg/j (la dose étant déterminée par le site d'enrôlement) combinée à un antagoniste P2Y12 (clopidogrel ou prasugrel, selon le choix fait par le centre) le 1^{er} mois,
 - puis aspirine + clopidogrel entre 11 et 13 mois
 - puis aspirine utilisée seule pendant les 48 mois suivants
- le suivi des sujets sera de 60 mois
- les résultats discutés ici sont ceux observés après 12 mois de suivi.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire composite comprenant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde, la thrombose de stent, la survenue d'un AVC thrombotique ou hémorragique ainsi que la survenue d'un saignement mineur ou majeur
- critère de jugement secondaire : survenue d'événements cardiovasculaires et risque de saignement ; d'autres critères de jugement secondaire sont envisagés, reprenant chacun des événements précités pris à part ou combinés (mortalité cardiovasculaire et/ou AVC ischémique ou hémorragique et/ou infarctus myocardique ; mortalité cardiovasculaire, non cardiovasculaire et globale ; saignements mineurs ou majeurs évalués selon différentes classifications ; mortalité ou infarctus myocardique ; événements cardiovasculaires majeurs ; revascularisation coronarienne)
- l'analyse des résultats a été réalisée en **intention de traiter modifiée**, puisque les sujets ayant retiré leur consentement n'ont pas été comptabilisés
- analyse de sous-groupe pour tenter de mettre en évidence les facteurs influençant la réussite de la double antiagrégation de courte durée
- la marge de non-infériorité a été fixée à 50%.

Résultats

- 45 sujets du groupe intervention sont sortis d'étude, dont 22 **perdus de vue** et 23 retraits de consentement ; le groupe contrôle compte 26 sorties d'études, parmi lesquelles 13 perdus de vue et 13 retraits de consentement
- les résultats à 12 mois de suivi montrent :
 - pour le critère de jugement primaire, l'administration d'un mois de DAPT n'est pas inférieure à la prise de 12 mois de DAPT et lui est peut-être supérieure (intervention : 35 événements/1521 soit 2,36% versus contrôle : 55 événements/1522 soit 3,70% ; différence absolue de -1,34% (avec IC de 95% -2,57 à -0,11%), HR de 0,64 avec IC à 95% de 0,42 à 0,98 ; p = 0,0001 pour la non-infériorité et p = 0,04 pour la supériorité)
 - pour les critères de jugement secondaires :
 - en terme de risque de survenue d'événements cardiovasculaires (tous confondus), le traitement par DAPT 1 mois n'est pas inférieur en termes de prévention à un traitement de 12 mois mais ne lui est pas supérieur non plus (intervention : 29 événements (1,96 %) versus contrôle : 37 événements (2,51%) ; HR de 0,79 (avec IC à 95% de 0,49 à 1,29) ; p = 0,005 pour la non-infériorité et p = 0,34 pour la supériorité)
 - en terme de risque de survenue de saignements, le schéma de DAPT 1 mois est plus favorable, avec une réduction significative des saignements (intervention : 6 événements (0,41%) versus contrôle : 23 événements (1,54%) ; HR de 0,26 avec IC à 95% de 0,11 à 0,64 et p = 0,004 pour la supériorité)

- pour les autres critères de jugement secondaires, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes, hormis un peu plus de saignements majeurs dans le groupe contrôle.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, malgré les limites méthodologiques, l'administration d'un mois de DAPT suivi d'une monothérapie par clopidogrel n'est pas inférieure à l'administration de 12 mois de DAPT suivi d'une monothérapie par aspirine en termes de survenue d'événements thrombotiques et/ou de saignements à 1 an après reperméabilisation coronarienne percutanée programmée par stent enrobé chez des patients avec maladie coronarienne stable.

Financement de l'étude

L'étude a été financée par Abbott, fabricant de stents pharmacoactifs qui pourtant n'a fourni aucun matériel pour l'étude.

Conflits d'intérêts des auteurs

Dix auteurs déclarent avoir reçu des remboursements d'Abbott et de plusieurs autres firmes. Les autres auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette RCT présente de nombreux biais méthodologiques, et ce à plusieurs étapes de l'étude. Elle présente tout d'abord un biais de sélection, puisque, sur les 6504 sujets éligibles, 3459 ont été exclus, dont 1731 sur base d'un « avis médical » dont la teneur n'est pas précisée. Cette sélection a eu un impact sur la représentativité de l'échantillon, puisque les auteurs reconnaissent eux-mêmes que les caractéristiques des sujets non enrôlés diffèrent de celles des sujets inclus. Les patients exclus présentent ainsi plus d'antécédents d'infarctus myocardique et d'AVC et ont des lésions coronariennes et ventriculaires plus graves. Le processus de randomisation a été effectué par un logiciel informatique. La randomisation a fait apparaître un déséquilibre entre les groupes de sujets inclus, susceptible d'influencer les résultats ; ainsi, le groupe contrôle est un peu moins favorisé, puisqu'il comprend plus de sujets avec néoplasie (7,6% versus 9,4%), avec anémie (8,1% versus 9,4%) ou avec antécédents de reperméabilisation coronarienne chirurgicale (33,1% versus 35,1%). A noter également que, alors que cela est mentionné comme critère d'exclusion, 7 patients du groupe intervention et 6 du groupe contrôle ont pris des anticoagulants après la sortie d'hôpital. Le critère de jugement primaire est composite, ce qui augmente le risque de dilution des effets observés. Les critères de jugement secondaires sont quant à eux très nombreux ; si les deux critères principaux sont pertinents, les autres critères donnent l'impression d'avoir été empilés pour augmenter la probabilité de faire émerger au moins une comparaison positive. La combinaison de « mortalité ou infarctus myocardique » ou encore l'évaluation des événements hémorragiques avec plusieurs classifications différentes sont deux exemples de critères secondaires dont la pertinence pose question. Au niveau des deux groupes, il est étonnant de noter que chaque centre pouvait choisir entre le clopidogrel et le prasugrel, alors que ces deux molécules n'ont pas une balance bénéfice-risques équivalente. Le prasugrel est plus efficace mais présente un risque hémorragique significativement plus grand que le clopidogrel (7). Tout aussi étonnant est le choix laissé dans les doses d'aspirine, entre 80 et 200 mg. En ce qui concerne le prasugrel, le nombre de patients qui en prennent est un peu plus important dans le groupe DAPT 1 mois (39,6%) que dans le groupe DAPT 12 mois (37%). En ce qui concerne l'aspirine, les auteurs ne donnent pas de détails quant à la répartition des doses entre les groupes évalués. La marge de non-infériorité de 50%, si elle est classique dans ce type d'étude, reste peu exigeante (8). L'étude étant ouverte, l'aveugle portait uniquement sur les évaluateurs et les statisticiens.

Mise en perspective des résultats

Deux autres études, déjà analysées par nos collègues des Folia du CBIP (9), ont déjà abordé cette question de la réduction du temps de DAPT (10,11). L'étude DAPT-STEMI comparait un schéma de

DAPT sur 6 mois et 12 mois, composé d'aspirine à dose variable et d'un antagoniste P2Y12 au choix (prasugrel, clopidogrel, ticagrélor). Le critère de jugement primaire était le même que celui utilisé dans la présente RCT. A 24 mois, le schéma DAPT 6 mois ne démontrait pas d'infériorité au schéma 12 mois sur le critère de jugement primaire. L'étude GLOBAL LEADERS (11) a quant à elle étudié un DAPT d'un mois avec du ticagrélor et aspirine puis ticagrélor en monothérapie versus clopidogrel et aspirine 12 mois puis aspirine. Le schéma 1 mois n'était pas supérieur au schéma 12 mois en termes de mortalité et de survenue d'infarctus myocardique, et il n'y a pas eu de différence significative mise en évidence entre les groupes en termes de saignements. Ces deux études partagent les difficultés rencontrées dans la présente RCT, à savoir que les groupes étudiés ont des protocoles d'antiagrégation hétérogènes, les critères de jugement primaire sont composites, l'incidence des événements reste faible.

Conclusion de Minerva

Cette nouvelle RCT montre que chez des patients ayant subi la mise en place d'un stent pharmacoactif, un double traitement antiagrégant plaquettaire (DAPT) comprenant une aspirine (80 à 200 mg/j) combinée à un antagoniste P2Y12 (clopidogrel ou prasugrel) pendant 1 mois suivie d'une antiagrégation en monothérapie par clopidogrel (75 mg/j) n'est pas inférieure en termes d'événements cardiovasculaires et de saignements à une DAPT (aspirine + clopidogrel) administrée pendant 12 mois. Cependant, les biais méthodologiques retrouvés font que ces conclusions sont sujettes à caution et ne permettent pas de trancher le débat concernant la durée optimale de DAPT après une reperméabilisation coronarienne percutanée par un stent pharmacoactif.

Pour la pratique

Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie publiées en 2017 restent d'application, à savoir qu'après mise en place d'un stent pharmacoactif, un double traitement antiagrégant plaquettaire (DAPT) est recommandé sur une durée de 6 mois, quel que soit le type de stent (GRADE 1A). Un traitement plus court peut être envisagé si le patient est à haut risque de saignement, ce risque de saignement étant évalué sur base du score PRECISE-DAPT ≥ 25 (12).

Références voir site web