

Auteur



Louis PERRARD
CHU d'Amiens

Relectrice



Dr Oriane WEIZMAN
CH de Boulogne

LE COUP DE CŒUR DU CCF : ASPIRINE OU ANTI-P2Y12 AU LONG COURS APRÈS UN ÉVÈNEMENT CORONARIEN ?

D'après l'étude "P2Y12 inhibitor or Aspirin monotherapy for secondary prevention of coronary events" par Felice Gragnano et al, parue dans le JACC en juillet 2023.

Points clés

- L'Aspirine est le seul antiagrégant plaquettaire ayant une recommandation de classe I dans la prévention secondaire de la maladie coronaire. La place des inhibiteurs de P2Y12 au long cours dans cette indication est controversée.
- L'objectif de cette étude était de comparer une monothérapie par inhibiteur de P2Y12 vs. Aspirine en prévention secondaire dans la maladie coronaire, à distance de l'évènement aigu.
- Chez ces patients, la monothérapie par inhibiteur de P2Y12 vs. Aspirine a montré une réduction du risque ischémique, sans surrisque hémorragique.

Contexte

La mono-anti-agrégation plaquettaire est la pierre angulaire du traitement de prévention secondaire de la maladie coronaire. L'Aspirine en est le chef de file.

Après la période de double anti-agrégation plaquettaire par Aspirine et inhibiteur de P2Y12, une mono-anti-agrégation plaquettaire par Aspirine est actuellement recommandée au long cours chez ces patients (1, 2).

Néanmoins, la place de l'Aspirine a récemment été remise en question en faveur d'une monothérapie par inhibiteur de P2Y12. En 1996, l'essai CAPRIE (3) incluant des patients porteurs d'une maladie coronaire, cérébrovasculaire et artérielle périphérique a retrouvé un bénéfice de la monothérapie par Clopidogrel sur le risque ischémique notamment dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Depuis, des essais plus récents ont évalué le Ticagrelor ou le Clopidogrel comparé à l'Aspirine et ont retrouvé des résultats contradictoires (4, 5).

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une monothérapie par inhibiteur de P2Y12 comparée à l'aspirine en prévention secondaire dans la maladie coronaire.

Méthodologie

Il s'agit d'une méta-analyse utilisant les données de chaque patient inclus dans 7 essais randomisés internationaux, multicentriques, comparant une monothérapie par inhibiteur de P2Y12 vs. Aspirine pour la prévention des évènements cardiovasculaires chez des patients porteurs d'une maladie coronaire établie.

Les patients étaient exclus s'ils avaient une indication à une anticoagulation au long cours ou à l'utilisation d'un antiagrégant différent de ceux recommandés actuellement.

Le critère de jugement principal était un composite de la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral. Les critères de jugement secondaire principaux étaient la survenue d'un saignement majeur (BARC 3 ou 5) et la survenue d'évènements cliniques nets (NACE) soit le composite du critère de jugement principal et de saignements majeurs.

Dans les essais comportant une phase initiale de double anti-agrégation, les patients ont été analysés à partir du passage à la mono-anti-agrégation, et exclus en cas d'évènement pendant la période de double anti-agrégation.

L'analyse principale a consisté en un modèle de Cox stratifié sur l'essai contrôlé d'origine de chaque patient. L'analyse secondaire consistait en une modélisation à effets fixes et une analyse avec un modèle à effets aléatoires pour combiner les coefficients à l'échelle de chaque étude randomisée. Le but de ces analyses complémentaires était de vérifier si les résultats étaient similaires avec l'analyse principale. Les données ont été analysées jusqu'au plus long suivi disponible sous inhibiteur P2Y12 et par aspirine.

L'essai a été sponsorisé par Astra Zeneca qui a également réalisé les analyses sous la direction d'un comité scientifique.

Résultats

24 325 patients ont été inclus dans l'étude, 12 178 dans le groupe expérimental (dont 7 545 (62 %) sous Clopidogrel et 4 633 (38 %) sous Ticagrelor et 12 147 dans le groupe témoin. L'analyse du Prasugrel n'a pas pu être réalisée en raison d'un effectif trop faible.

Il s'agissait d'une population coronarienne classique composée d'hommes (78 %), âgés de 64 ans en moyenne, majoritairement européens (57 %). 25 % étaient diabétiques, 26 % tabagiques actifs, 60 % hypertendus et 60 % dyslipidémiques. Plus de la moitié avait déjà présenté un infarctus et bénéficié d'une revascularisation par angioplastie. À l'inclusion, 60 % des patients présentait un syndrome coronarien aigu et 40 % un syndrome coronarien chronique. Les patients ne présentaient pas de dysfonction ventriculaire gauche (FEVG moyenne à 54 %).

L'analyse du critère de jugement principal (risque ischémique) a mis en évidence une réduction de 12 % du taux d'évènements dans le groupe P2Y12 vs. Aspirine à 2 ans (HR : 0,88 ; IC 95 % [0.79-0.97], $p = 0.01$) (Figure 1). D'après l'analyse de chacun des composants du critère de jugement, cette réduction est surtout due à une réduction de l'incidence des récurrences d'infarctus (HR: 0.77 ; IC 95 % [0.66-0.90], $p < 0.001$)

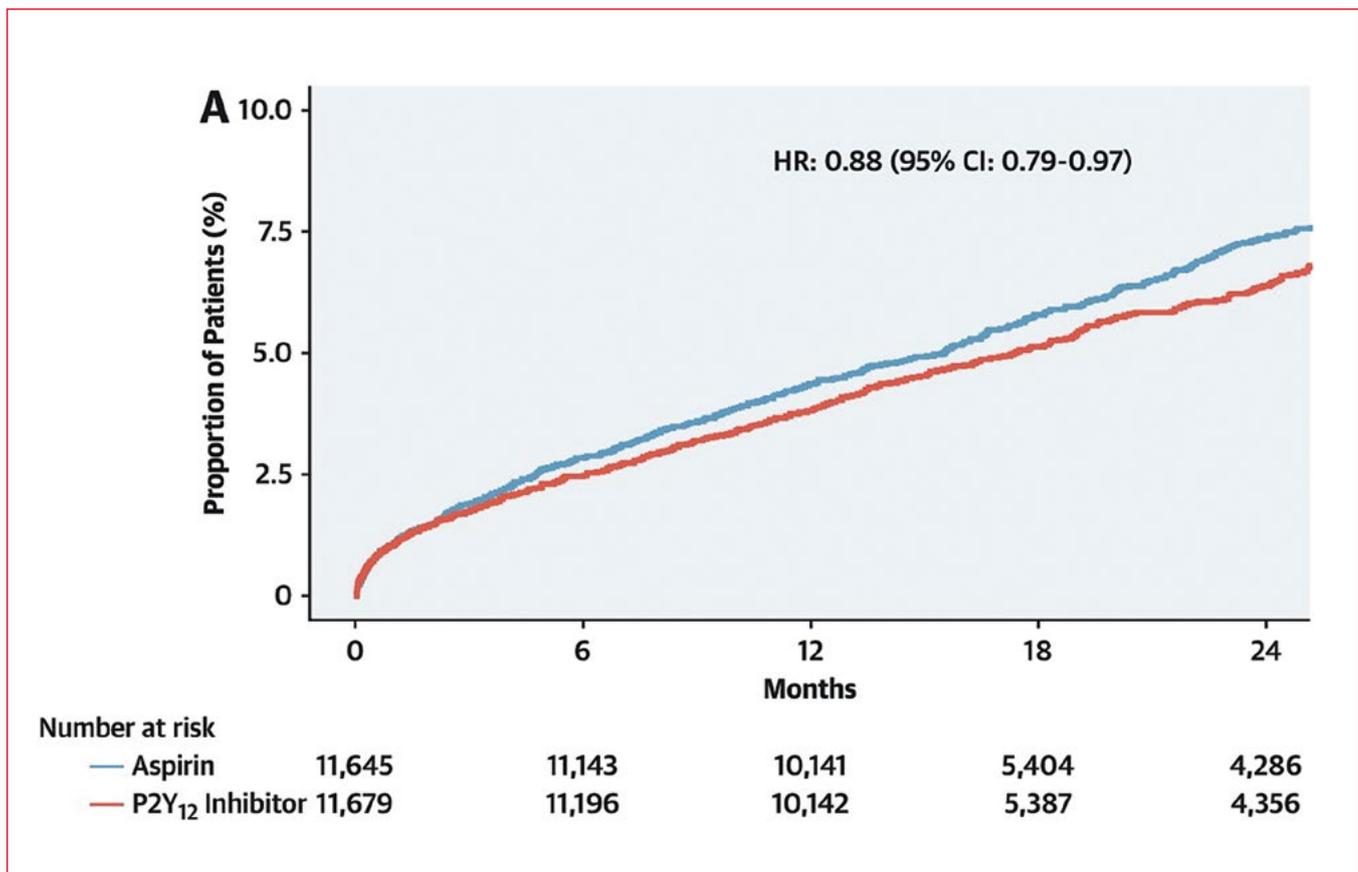
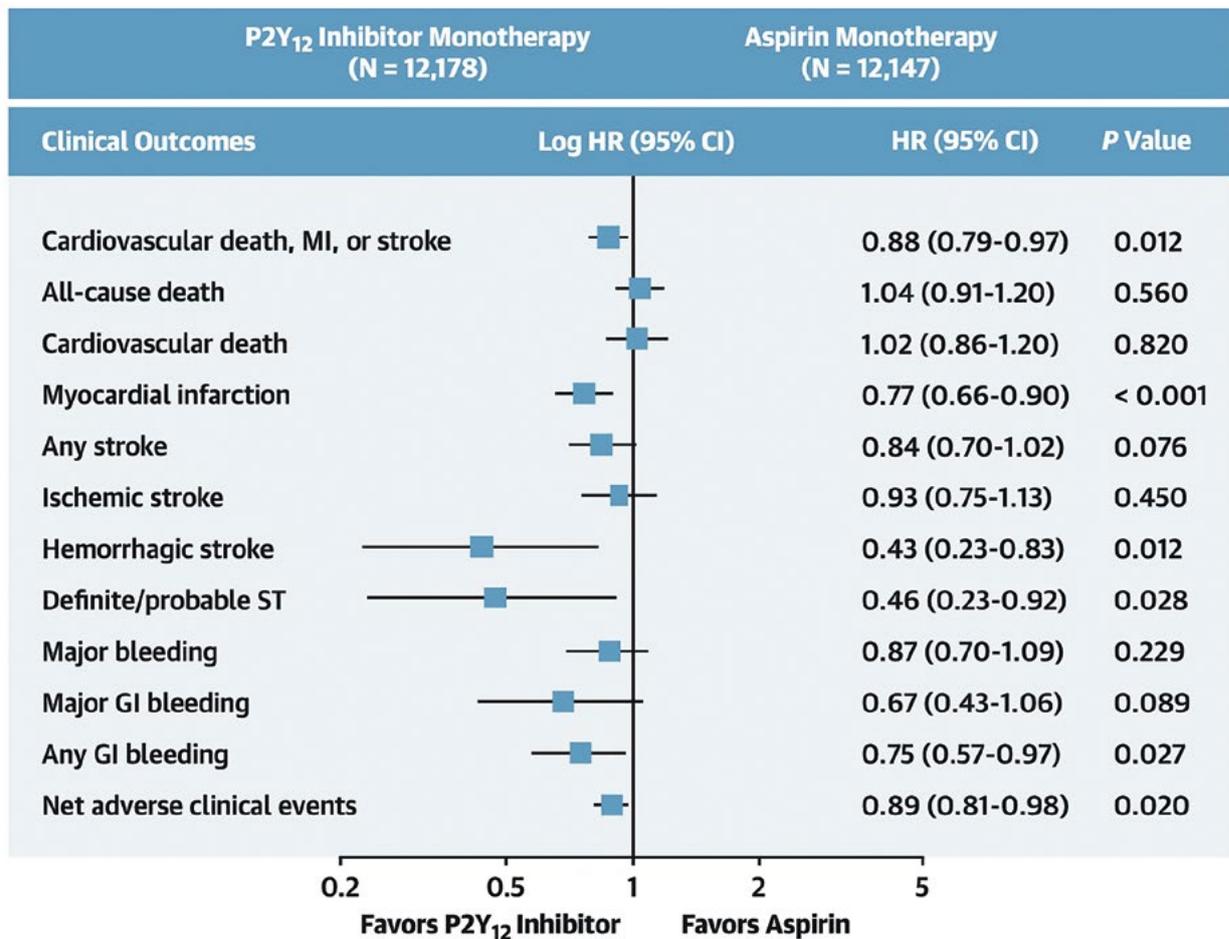


Figure 1 : Courbes de Kaplan Meier du critère de jugement principal (composite de la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral) dans les 2 groupes

L'analyse du critère de jugement secondaire (risque hémorragique) n'a pas montré de différence entre les groupes (HR : 0,87 ; IC 95 % [0.70-1.09], p = 0.23). On notait surtout une réduction sur la survenue de saignements gastro-intestinaux (HR : 0.43 ; IC 95 % [0.23-0.83], p = 0.01).

En combinant les évènements ischémiques et hémorragiques, on constate une réduction de 11 % des évènements dans le groupe P2Y12 vs. Aspirine (HR : 0.89 ; IC 95 % [0.81-0.98], p = 0.02). À noter une absence de différence sur les AVC ischémique mais une réduction de 67 % du risque d'AVC hémorragique dans le groupe inhibiteur de P2Y12. (Figure 2).

CENTRAL ILLUSTRATION P2Y₁₂ Inhibitor Monotherapy Versus Aspirin Monotherapy in Patients With Coronary Artery Disease



Gragano F, et al. J Am Coll Cardiol. 2023;82(2):89-105.

P2Y₁₂ inhibitor monotherapy was associated with a lower risk of ischemic events than aspirin among 24,325 patients with coronary artery disease over 2 years. This benefit was primarily driven by a 23% relative reduction in myocardial infarction (MI). Overall risks of major bleeding were similar, but gastrointestinal (GI) bleeding and hemorrhagic stroke occurred less with inhibitors of P2Y₁₂ than with aspirin. ST = stent thrombosis.

MI : Infarctus du myocarde ; ST : thrombose de stent ; GI bleeding : saignement gastro-intestinal

Figure 2 : Forrest plot représentant les résultats des critères de jugement principal et secondaires dans les 2 groupes

Conclusion

Chez les patients porteurs d'une maladie coronaire, la monothérapie par inhibiteur de P2Y12 (Clopidogrel ou Ticagrelor) paraît efficace comparée à l'Aspirine dans la réduction du risque ischémique à 2 ans en prévention secondaire, sans compromis sur le risque hémorragique.

Cette méta-analyse est la plus large à ce jour sur ce topic, de bonne qualité méthodologique, avec une validité externe intéressante (patients Européens, Américains et Asiatiques) et peu de biais. Citons tout de même que 4 des essais inclus étaient réalisés en ouvert...

Point Méthodo : la méta-analyse (6)

- La méta-analyse est la combinaison statistique des résultats de plusieurs études distinctes, soit en combinant directement les résultats de chaque étude, soit en récupérant les informations de chaque patient inclus dans chaque étude afin d'obtenir un seul résultat global (patient-level analysis).
- Cette technique permet d'obtenir des résultats plus précis, de répondre à des questions non résolues par des études individuelles et de donner des éléments de réponses sur des controverses ou des résultats contradictoires.
- Les méta-analyses comportent un risque d'erreur, en particulier si les études regroupées comportent elles-mêmes beaucoup de biais, sont très variables entre elles en termes de protocole ou de population de patients. La variabilité entre les études analysées est estimée par l'**hétérogénéité** clinique, méthodologique ou statistique.
- L'hétérogénéité est importante quand l'analyse est effectuée au niveau de chaque étude et non au niveau du patient lui-même. Dans ce cas, ce sont les critères d'inclusion de chaque étude qui doivent être vérifiés.
- L'hétérogénéité doit toujours être évaluée, représentée par la valeur du I^2 : si $<40\%$, hétérogénéité faible, si $>75\%$: hétérogénéité considérable. L'hétérogénéité est souvent calculée avec une p value de 0.10 (au lieu de 0.05, devant le faible nombre d'études analysées souvent <10).
- En cas d'hétérogénéité importante, il existe deux possibilités pour poursuivre l'analyse :
 - > Ignorer l'hétérogénéité et modéliser l'effet avec un **modèle à effet fixe** qui permet de contourner l'hétérogénéité. Les résultats seront solides si l'on considère que l'hétérogénéité est surtout due au hasard.
 - > Prendre en compte l'hétérogénéité dans un **modèle à effets aléatoires**. Cette analyse doit être utilisée si l'hétérogénéité ne peut pas être expliquée par des facteurs simples, mais elle ne permet pas de corriger l'hétérogénéité ! Les résultats sont à interpréter avec prudence.
- La plupart des méthodes de méta-analyse sont basées sur une analyse de la variation de la moyenne pondérée de l'estimation de l'effet dans chaque étude. Les résultats des **coefficients poolés** doivent être présentés dans tous les cas avec un intervalle de confiance.
- La préparation de la méta-analyse est cruciale pour y inclure des essais comparables, méthodologiquement bien menés. Les analyses de sensibilité (en excluant certaines études, modifiant la technique statistique, changeant la date de point par exemple) sont utiles pour tester la robustesse des résultats.

Références

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407–77.
2. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023 Oct 7;44(38):3720–826.
3. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329–39.
4. Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, Cheng Z, Mei J, Chen X, et al. Effect of Ticagrelor Plus Aspirin, Ticagrelor Alone, or Aspirin Alone on Saphenous Vein Graft Patency 1 Year After Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Apr 24;319(16):1677.
5. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016 Jul 7;375(1):35–43.
6. Deeks J, Higgins J, Altman D. *Cochrane Training*. [cited 2023 Oct 24]. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>