

Aspirine ou clopidogrel en thérapie de maintien suite à une intervention coronarienne?

Contribution à la prise de décision clinique

Selon cet essai clinique randomisé coréen ouvert, de bonne qualité méthodologique, le clopidogrel en monothérapie comparativement à l'aspirine seul entraîne une réduction significative des événements cliniques majeurs tout en réduisant le risque de saignement, dans le traitement de maintien de la maladie coronarienne chez les patients ayant eu un tuteur coronarien.

Référence de l'article

Koo BK, Kang J, Park KW, Rhee TM, Yang HM, Won KB, et coll. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicenter trial. The Lancet, June 2021; 397:2487-2496

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01063-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01063-1)

Adresse de l'article via Pubmed en hyperlien

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34010616>

Résumé structuré

Objectif

Comparer l'efficacité et l'innocuité de l'aspirine et du clopidogrel en monothérapie chez les patients ayant eu une intervention coronarienne percutanée en contexte de maladie coronarienne et requérant une thérapie antiplaquettaire à long terme.

Conception

I Essai clinique randomisé ouvert

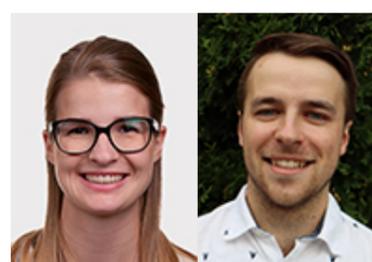
Contexte de soins

Étude réalisée en Corée du Sud dans 37 centres, dont des hôpitaux universitaires.

Participants

Critères d'inclusion :

- Hommes et femmes de 20 ans et plus
- Double ou triple thérapie antiplaquettaire durant au moins 12 mois (+/- 6 mois) après une intervention coronarienne percutanée avec mise en place de tuteur médicamenteux
- Absence d'événement clinique suivant l'intervention coronarienne percutanée



[Roxanne Milot](#), R1

[Marc-André Côté](#), R1

Discipline médicale et milieu de formation :

Tronc commun de médecine interne, CHU de Québec

Révisé par :

D^r Michel Cauchon

D^r Olivier Roy

- Changement vers un antiplaquettaire en monothérapie prévu

Critères d'exclusion :

- Antécédent d'hypersensibilité ou contre-indication à l'aspirine ou au clopidogrel
- Saignement actif pathologique tel qu'un ulcère peptique, un saignement néoplasique, une hémorragie intracrânienne
- Antécédent de saignement majeur, BARC type 3 ou plus, résultant en un arrêt d'un agent antiplaquettaire dans les 3 mois
- Diathèse hémorragique, coagulopathie connue ou refus de transfusion
- Comorbidité non-cardiaque avec espérance de vie de 2 ans ou moins après la randomisation
- Chirurgie ou intervention prévue nécessitant l'arrêt de l'antiplaquettaire pour 3 mois ou plus
- Femmes en âge de procréer ou qui allaitent
- Co-administration de médication contre-indiquée : autres inhibiteurs du récepteur P2Y12 (ticagrelor ou prasugrel), anticoagulants (warfarin, anticoagulants oraux directs, thérapie à l'héparine chronique), inhibiteurs du cytochrome P450 2C19 (fluoxétine, moclobémid, voriconazole), probenecid, méthotrexate à haute dose (15mg/sem et plus), lithium

Interventions

Sur 5530 patients recrutés, 5438 patients ont été assignés de façon aléatoire à l'aide d'une application web selon un ratio 1:1, soit 2710 dans le groupe clopidogrel 75 mg DIE et 2728 dans le groupe aspirine 100 mg DIE.

Le suivi clinique était prévu à 12 mois et 24 mois (+/- 3 mois) avec visites supplémentaires à la discrétion du médecin traitant. Le suivi permettait d'évaluer l'observance au traitement et de faire la surveillance d'événement indésirable.

Critères de jugement primaires et secondaires

L'issue primaire était la survenue d'un événement majeur défini par : la mortalité toutes causes confondues, les infarctus non fatals, les AVC, les hospitalisations attribuables à un syndrome coronarien aigu ainsi que les saignements majeurs BARC supérieur ou égal à 3.

Les critères de jugement secondaires étaient la revascularisation coronarienne, les complications gastro-intestinales mineures, la mortalité toute cause, les infarctus non fatals, les AVC, les hospitalisations secondaires à un syndrome coronarien aigu ainsi que les saignements majeurs.

En post-hoc, deux critères d'évaluation de jugement secondaires ont été ajoutés. Le premier est une combinaison des événements thrombotiques : mortalité cardiaque, infarctus non fatal, AVC ischémique, réhospitalisation suite due à un syndrome coronarien aigu et l thrombose de tuteur probable ou confirmée. Le deuxième est tout saignement BARC supérieur ou égal à 2.

Résultats

152 patients (5,7%) dans le groupe clopidogrel ont eu un événement comparativement à 207 patients (7,7%) dans le groupe aspirine (RR 0,73; IC 95% : 0,59 - 0,90; p=0,0035). La diminution du risque en valeur absolue est de 2% (IC 95%: 0,6 - 3,3) soit un nombre nécessaire de patients à traiter t (NNT) d'environ 50 avec le clopidogrel afin d'éviter un événement supplémentaire par rapport à l'aspirine.

Pour ce qui est des issues secondaires, il y a eu 66 patients (2,5%) réhospitalisés pour SCA dans le groupe clopidogrel comparativement à 109 patients (4,1%) dans le groupe aspirine (RR 0,61%; IC 95% : 0,45 - 0,82; p=0,001). Il y a également eu moins d'AVC dans le groupe clopidogrel que dans le groupe aspirine (18 (0,7%) vs 43 (1,3%) ; RR 0,42 ; IC 95% : 0,24 - 0,73 ; p = 0,002) . L'ensemble des autres issues secondaires se sont avérées non significatives.

L'utilisation du clopidogrel a réduit les événements hémorragiques majeurs comparativement à l'aspirine : 33 (1,2%) comparativement à 53 (2%); RR 0,63 ; IC 95% : 0,41- 0,97; p=0,035).

Pour ce qui est de l'issue secondaire post-hoc il y a eu significativement moins d'événements thrombotiques dans le groupe clopidogrel que dans le groupe aspirine : 99 patients du groupe clopidogrel (3,7%) contre 146 patients du groupe aspirine (5,5%); RR 0,68%; IC 95% : 0,52 - 0,87; p=0,0028) La diminution du risque en valeur absolue est de 1,7% (IC 95% : 0,6 - 2,8%), soit un NNT d'environ 59.

Conclusion des auteurs

Comparativement à l'aspirine, le clopidogrel en monothérapie de maintien est associé à un risque moindre d'événement majeur sur une période de suivi de 24 mois.

Commentaires

Pertinence de l'étude

L'étude HOST-EXAM est le premier essai clinique randomisé comparant l'aspirine et le clopidogrel en thérapie de maintien effectuée dans l'ère des interventions coronariennes percutanées utilisant des tuteurs médicamenteux.

Critique de la méthodologie

La validité interne de cette étude est globalement bonne. Il s'agit d'un essai clinique avec un processus de randomisation 1:1 aléatoire via une application web. Les deux groupes sont tout à fait comparables, on retrouve une population composée à majorité d'hommes, avec des comorbidités fréquentes telles l'hypertension et la dyslipidémie, dont l'intervention percutanée a été réalisée en contexte d'angine instable pour la plupart et où l'utilisation de clopidogrel et aspirine était la combinaison de double thérapie antiplaquettaire initiale la plus fréquente. Il n'y avait toutefois pas de patient anticoagulé puisque cette population était exclue de l'étude. Cependant, puisqu'il s'agit d'une étude ouverte, les patients et investigateurs n'étaient pas à l'aveugle. Il n'y avait d'ailleurs pas d'explication fournie par les auteurs justifiant l'utilisation de ce type de méthode. Par contre, les événements étaient vérifiés par un comité indépendant qui était à l'insu.

Le nombre de personnes enrôlées dans l'étude, soit 5530, correspond au nombre déterminé lors du calcul de taille d'échantillon pour obtenir une puissance d'au moins 80%. Toutefois, le pourcentage d'événements du composite primaire estimé par les auteurs, soit 9,6% pour le groupe clopidogrel et 12,0% pour le groupe aspirine, est supérieur au nombre d'événements observés dans l'étude. Les auteurs se sont basés sur l'étude CAPRIE (1) réalisée dans les années 90 où les interventions n'étaient pas faites avec des tuteurs médicamenteux comme aujourd'hui et où le traitement des facteurs de risque cardiovasculaires étaient moins agressif. Ils ont aussi utilisé une étude qui évaluait la survenue d'événement en phase aiguë post intervention et non à long terme. (2) Les résultats obtenus étant tout de même significatifs du point de vue statistique malgré cette différence entre les résultats estimés et observés.

Il y a eu peu de perte au suivi, soit 1,5% du groupe clopidogrel et 1,8% du groupe aspirine

L'analyse des données a été effectuée selon le respect de l'intention de traitement et selon le respect du protocole avec l'utilisation de nombreux tests statistiques. Toutefois, en ce qui a trait aux critères de jugement secondaires, il est mentionné qu'il n'y a pas eu de correction pour comparaisons multiples.

En ce qui a trait à la validité externe de l'étude, celle-ci a été réalisée chez une population sud-coréenne seulement. Il a été démontré que les événements thrombotiques sont moins fréquents dans une population d'Asie de l'est par rapport à la population caucasienne, mais au profit d'un risque de saignement plus élevé (3). De plus, la population à l'étude devait avoir bénéficié d'un régime de double antiplaquettaire d'une durée de 6 à 18 mois. Il n'y avait pas de patients où la double thérapie était plus courte, soit de moins de 6 mois, comme cela est parfois le cas.

Financement de l'étude

L'étude a été financée par un consortium de quatre compagnies pharmaceutiques ChongKunDang, SamJin, HanMi et DaeWoong. Les chercheurs ont aussi reçu des subventions du Patient-Centered Clinical Research Coordinating Center et du Korea Health Technology R&D Project financés par le South Korea Ministry of Health and Welfare. Tous ces organismes et compagnies n'ont cependant pas eu de rôle, outre le financement, dans le design de l'étude, dans la gestion des données ni dans la rédaction de l'article. De plus, trois auteurs ont déclaré des liens avec des compagnies pharmaceutiques et des compagnies de technologie médicale.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

Dans les dernières années, plusieurs études se sont penchées sur la durée optimale de double thérapie antiplaquettaire après revascularisation par intervention coronarienne percutanée en utilisant l'aspirine comme traitement comparatif. Entre autres, l'étude DAPT (4) publiée en 2014 a démontré un bénéfice à poursuivre la double thérapie antiplaquettaire de façon prolongée (30 mois vs 12 mois) comparativement à l'aspirine seule après une intervention coronarienne percutanée. Dans cette étude, il y avait une diminution significative des « événements cardiaques majeurs » (MACE). La double thérapie était toutefois associée à une augmentation des événements hémorragiques.

Tout récemment, les études SMART-CHOICE (5) et STOPDAPT-2 (6) ont été les premières à utiliser le clopidogrel ou un inhibiteur du P2Y12 suite à l'arrêt de la double thérapie antiplaquettaire bien que ceux-ci étaient utilisés en clinique chez les patients avec une intolérance ou une allergie à l'aspirine. L'étude SMART-CHOICE a démontré une non infériorité du clopidogrel par rapport à la double thérapie antiplaquettaire. De son côté l'étude STOPDAPT-2 a démontré une supériorité des inhibiteurs du P2Y12 chez une population de patients à haut risque de saignement.

Le ticagrelor est réputé pour avoir un effet antiplaquettaire plus puissant que le clopidogrel. À cet effet, l'étude PLATO (7) publiée en 2009 a démontré que la double thérapie constituée de Ticagrelor et d'aspirine était supérieure au clopidogrel en combinaison à l'aspirine pour le traitement du syndrome coronarien aigu. Le ticagrelor en thérapie de maintien est jusqu'à ce jour peu étudié.

Les dernières lignes directrices de la société canadienne de cardiologie publiée en 2018 (8) recommandent d'évaluer le risque de saignement après un an de double thérapie antiplaquettaire. Lorsque ce risque est élevé, ils suggèrent une simple thérapie antiplaquettaire composé d'aspirine ou de clopidogrel sans distinction entre les deux agents. Lorsque le risque de saignement est faible, ils recommandent de poursuivre la double thérapie antiplaquettaire pour une durée allant jusqu'à 3 ans.

Références

1. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–39
2. Lee JM, Park KW, Han JK, et al. Three-year patient-related and stent-related outcomes of second-generation everolimus-eluting Xience V stents versus zotarolimus-eluting resolute stents in real-world practice (from the Multicenter Prospective EXCELLENT and RESOLUTE-Korea Registries). *Am J Cardiol* 2014;114(9):1329-38
3. Kim HS, Kang J, Hwang D, et al. Prasugrel-based de-escalation of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (HOST-REDUCE- POLYTECH-ACS): an open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial. *Lancet* 2020; 396: 1079–89
4. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 2155–66
5. Hahn, Joo-Yong et al. "Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial." *JAMA* vol. 321,24 (2019): 2428-2437. doi:10.1001/jama.2019.8146
6. Watanabe, Hiroto et al. "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* vol. 321,24 (2019): 2414-2427. doi:10.1001/jama.2019.8145
7. James S, Akerblom A, Cannon CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y(12) receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*. 2009 Apr ;157(4): 599-605
8. Mehta SR, Bainey KR, Cantor WJ, Lordkipanidzé M, Marquis-Gravel G, Robinson SD, Sibbald M, So DY, Wong GC, Abunassar JG, Ackman ML, Bell AD, Cartier R, Douketis JD, Lawler PR, McMurtry MS, Udell JA, van Diepen S, Verma S, Mancini GBJ, Cairns JA, Tanguay JF; members of the Secondary Panel. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. *Can J Cardiol*. 2018 Mar;34(3):214-233. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.012. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29475527.

Avertissement:

Tous les éléments du contenu sont présentés à titre informatif et éducatif seulement et ne remplacent en rien les conseils d'un médecin. AMC Impact inc. se dégage de toute responsabilité civile ou légale découlant de toute erreur ou omission, ou de l'utilisation de tout renseignement contenu aux présentes.