

# Traitement antiagrégant prolongé associant clopidogrel et aspirine : mortalité accrue ?

## Contexte

Dans l'étude CHARISMA publiée en 2006<sup>1</sup> que nous avons discutée dans Minerva<sup>2</sup>, l'ajout de clopidogrel à l'aspirine montrait, versus aspirine seule, une augmentation du risque de saignement sans efficacité supérieure pour la prévention d'événements cardiovasculaires chez des patients présentant une pathologie cardiovasculaire documentée ou des facteurs de risque cardiovasculaires conséquents. Il n'y avait cependant pas de différence pour la mortalité globale ni pour la mortalité cardiovasculaire. L'étude SPS3 publiée en 2012<sup>3</sup> a par contre montré une augmentation significative de la mortalité en cas d'ajout de clopidogrel à l'aspirine versus aspirine seule chez des patients avec infarctus cérébral lacunaire récent. De même, les plus récents résultats de l'étude DAPT publiée en 2014<sup>4</sup> et discutée dans ce même numéro<sup>5</sup> suggèrent un risque d'augmentation de la mortalité en cas de prolongation d'un traitement antiagrégant double (clopidogrel ou prasugrel + aspirine) versus aspirine seule si le traitement est prolongé au-delà d'un an (30 mois au total) versus 12 mois seulement. Une synthèse méthodique avec méta-analyse peut-elle nous aider à éclairer ces résultats divergents ?

## Résumé

### Analyse

Pierre Chevalier,  
médecin généraliste

### Référence

Elmariah S, Mauri L, Doros G, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;385:79-8.

## Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse

### Sources consultées

- bases de données MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (jusqu'au 1 octobre 2014)
- données non publiées à l'époque de l'étude DAPT<sup>4</sup> à laquelle 4 des 8 auteurs de cette synthèse ont participé.

### Etudes sélectionnées

- 14 RCTs évaluant l'effet d'un traitement antiagrégant double prolongé (12 mois souvent, avec un maximum de 24 mois) versus traitement antiagrégant par aspirine seule (N = 8) ou double de courte durée ( $\leq 6$  mois, en fait 1 à 6 mois, N = 6), publiées avant le 1er octobre 2014 (+ étude DAPT), incluant plus de 100 participants et résultats à au moins 1 an
- études évaluant les inhibiteurs du récepteur P2Y<sub>12</sub> lentement réversibles c-à-d les thiénopyridines (ticlopidine, clopidogrel et prasugrel) ou à action courte, rapide et réversibles (ticagrélor)
- études publiées en anglais.

### Population étudiée

- seules des études avec le clopidogrel (et très peu avec le prasugrel) ont été incluses
- total de 69 644 sujets :
  - ~ 42 616 sujets (N = 10 ; 3,2% de décès) avec pathologie coronarienne (intervention percutanée ou syndrome coronarien aigu)
  - ~ 851 patients (N = 1 ; 4,8% de décès) avec revascularisation artérielle périphérique
  - ~ 3 020 patients (N = 1 ; 6,3% de décès) post AVC lacunaire
  - ~ 15 603 patients (N = 1 ; 4,8% de décès) à haut risque d'évènement athérombotique
  - ~ 7 554 patients (N = 1 ; 22% de décès) en fibrillation auriculaire.

## Question clinique

L'association prolongée d'un deuxième antiagrégant plaquettaire à l'aspirine modifie-t-elle le risque de décès (de toute cause, cardiovasculaire ou non cardiovasculaire) versus aspirine seule ou versus traitement double plus court ?

## Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : mortalité de toute cause, mortalité cardiovasculaire, mortalité non cardiovasculaire
- analyse en modèle d'effets aléatoires bayésienne hiérarchisée
- résultats en Hazard Ratio avec IC à 95% avec étude de variance du logarithme du HR.

## Résultats

- critères de jugement primaires :
  - ~ mortalité de toute cause (N = 14) : traitement double prolongé versus aspirine ou traitement double court : HR de 1,05 avec ICr de 0,96 à 1,19
  - ~ mortalité cardiovasculaire (N = 12) : HR de 1,01 avec ICr de 0,93 à 1,12
  - ~ mortalité non cardiovasculaire (N = 11) : HR de 1,04 avec ICr de 0,90 à 1,26.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un traitement antiplaquettaire double prolongé n'est pas associé à une différence de risque de mortalité de toute cause ou de mortalité non cardiovasculaire en comparaison avec de l'aspirine seule ou avec un traitement antiplaquettaire double de courte durée.

Financement de l'étude aucun.

Conflits d'intérêt des auteurs parmi les 8 auteurs, 4 déclarent des conflits d'intérêts avec (plusieurs) firmes de médicaments et/ou de dispositifs médicaux. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

## Considérations sur la méthodologie

Cette méta-analyse repose sur une méthodologie correcte. La recherche dans la littérature a été faite par 3 chercheurs de manière indépendante l'un de l'autre, dans plusieurs bases de données ; extraction des données et évaluation de la qualité méthodologique des études originales (selon les critères de la Cochrane Collaboration) par deux investigateurs indépendamment l'un de l'autre (et constat d'un risque faible de biais) avec étude de concordance par un troisième chercheur. Un **funnel plot** ne suggère pas de **biais de publication**. Les analyses statistiques ont tenu compte des hétérogénéités entre études (méthodes, populations, durées de suivi) en utilisant une méthode d'effets aléatoires couplée à une approche bayésienne. Des analyses d'hétérogénéité (test  $I^2$  avec une valeur de 26,5% soit faible) et de sensibilité (1 étude exclue puis une autre, uniquement études pour une pathologie coronarienne) et de **méta-régression** pour la durée du traitement ont été réalisées et montrent des résultats concordants avec ceux de l'ensemble des sujets de cette méta-analyse.

Soulignons que 7 études sur les 14 sont en **protocole ouvert**, mais n'influence très probablement pas les résultats pour un critère tel que la mortalité.

## Interprétation des résultats

Cette méta-analyse ne montre donc ni une augmentation ni une réduction de la mortalité en cas de poursuite d'un traitement antiagrégant double dans une population à risque cardiovasculaire fort divers. L'incidence de décès dans les différentes études selon la population incluse le montre : de 3,2 à 22%. Les auteurs soulignent eux-mêmes l'hétérogénéité clinique des populations incluses dans leur synthèse et le fait qu'une augmentation de mortalité de 19% (*voir ICr*) ne peut être exclue.

Au vu du nombre très faible d'études incluses dans cette synthèse, pour les indications autres qu'une pathologie

coronarienne (post syndrome coronarien aigu, post re-perfusion percutanée), les résultats ne sont très probablement pas valides ; ils ne le sont également pas pour des patients à haut risque (exclus des études). Les caractéristiques individuelles des sujets inclus sont absentes de la publication et des analyses faites ce qui relativise la pertinence clinique des conclusions de celles-ci.

Il semble surtout que certains auteurs (dont l'auteur principal) de l'étude DAPT<sup>4,5</sup> aient voulu rassurer en même temps qu'ils publiaient les résultats de leur étude quant à une surmortalité non cardiovasculaire lors de traitements antiplaquettaires doubles prolongés post mise en place d'endoprothèse pharmacocative. En noyant les résultats de cette étude DAPT dans un chaudron incluant toutes les études avec pathologie coronarienne (ou autres pathologies cardiovasculaires dans peu d'études), cette méta-analyse « efface » ce risque de mortalité accru. Elle ne montre pas non plus de bénéfice en termes de mortalité en cas de prolongation d'un traitement. La prolongation du traitement antiplaquettaire double augmente par contre nettement le risque hémorragique. Le bénéfice clinique potentiel d'une telle prolongation reste donc à apprécier individuellement en fonction de l'indication du traitement, du risque thrombotique précis en cas de mise en place d'une d'endoprothèse, et du risque hémorragique, entre autres gastro-intestinal (*voir ci-dessous*).

## Autres publications

L'étude CHARISMA<sup>1,2</sup> avait montré, chez des patients présentant soit des facteurs de risque cardiovasculaires conséquents, soit une pathologie cardiovasculaire avérée que l'association de clopidogrel (75 mg par jour) à de l'acide acétylsalicylique (75 à 162 mg par jour) n'apportait aucun bénéfice mais augmentait le risque de saignement. C'est la plus grosse étude reprise dans cette méta-analyse d'Elmariah.

Nous avons commenté dans la revue *Minerva*<sup>6</sup> les résultats d'une étude rétrospective d'une cohorte états-unienne de personnes âgées de plus de 60 ans<sup>7</sup> qui confirmait, en cas d'association d'aspirine avec un autre antiagrégant plaquettaire, un risque accru d'hémorragies gastro-intestinales hautes et basses, de transfusions et d'hospitalisations qui y sont liées.

## Conclusion de Minerva

Cette synthèse avec méta-analyse de bonne qualité méthodologique, incluant des populations cliniquement hétérogènes, ne montre pas de différence en termes de mortalité (globale, cardiovasculaire et non cardiovasculaire) entre un traitement antiagrégant plaquettaire double (clopidogrel ou prasugrel + aspirine) prolongé (12-24 mois) et un tel traitement court ( $\leq 6$  mois) ou versus aspirine seule.

## Pour la pratique

Un traitement antiagrégant plaquettaire double prolongé ( $> 12$  mois) n'est actuellement recommandé dans aucune indication, même s'il est souvent utilisé, en raison d'un risque hémorragique accru. Un bénéfice pour un traitement double prolongé versus traitement court ou versus aspirine seule en termes de prévention d'évènements cardiovasculaires sévères n'est pas concordant suivant les indications et les études mais, par contre, une augmentation du risque d'hémorragie est observée. La méta-analyse ici commentée n'apporte pas d'arguments utiles au praticien pour une éventuelle décision individualisée d'un choix de poursuite d'un traitement antiagrégant double en fonction de l'indication spécifique, du risque thrombotique artériel et du risque hémorragique.

## Références

1. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
2. Chevalier P. Pas d'intérêt de rajouter du clopidogrel à l'aspirine en prévention cardiovasculaire? *MinervaF* 2006;5(6):88-91.
3. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RC, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367:817-25.
4. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.
5. Chevalier P. Post endoprothèse pharmacocative : 2 antiagrégants plaquettaires pendant plus d'un an ? *MinervaF* 2015;14(5):57-8.
6. Chevalier P. Risques des associations antithrombotiques chez les personnes âgées. *Minerva online* 15/09/2014.
7. Abraham NS, Hartman C, Richardson P, et al. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients. *Circulation* 2013;128:1869-77.