



Quelle est la durée optimale de la double anti agrégation plaquettaire après angioplastie coronaire en 2015 ?

Etienne Puymirat, Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris
 etienne.puymirat@egp.aphp.fr

La durée optimale de la double anti agrégation plaquettaire (DAP) après une angioplastie coronaire fait aujourd'hui débat. La tendance actuelle en Europe est de raccourcir la durée de la DAP (y compris avec l'utilisation des stents actifs de dernière génération, moins pourvoyeurs de thromboses de stents tardives) alors qu'en Amérique du Nord la tendance est au contraire de la prolonger afin de prévenir la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (récidive d'infarctus, thrombose de stent, accident vasculaire cérébral...). Plusieurs études comparant des durées courtes à des durées prolongées de double agrégation plaquettaire après angioplastie ont déjà été publiées ; d'autres sont en cours... Lors du congrès de l'American Heart Association (AHA), les résultats de trois essais randomisés portant sur la durée de la double agrégation plaquettaire (DAPT, ITALIC, ISAR-SAFE) ont été présentés et rapportent des informations contradictoires. Quelle durée de DAP faut-il retenir en pratique ?

Recommandations actuelles de la double anti agrégation plaquettaire après angioplastie coronaire.

Les dernières recommandations sur la revascularisation myocardique ont été présentées lors du congrès de la Société Européenne de Cardiologie en septembre dernier (1). A cette occasion, la durée de la DAP a été actualisée en prenant en compte les dernières données. Cette durée dépend à la fois de la situation clinique (maladie coronaire stable ou non) et du type d'endoprothèse utilisé (Tableau 1).

Quelle durée de double agrégation antiplaquettaire prescrire après angioplastie coronaire ?

Plusieurs études ont déjà comparé une durée courte à une durée prolongée de DAP après angioplastie coronaire avec pour la quasi-totalité des stents actifs. D'autres sont également en cours (Figure 1). La plupart de ces études ont été réalisées afin de démontrer la non-infériorité d'une DAP courte (par rapport à une prolongée) afin de ne pas « pénaliser » l'utilisation des stents actifs pour lesquels une DAP prolongée est recommandée et donc potentiellement associée à davantage de complications hémorragiques.

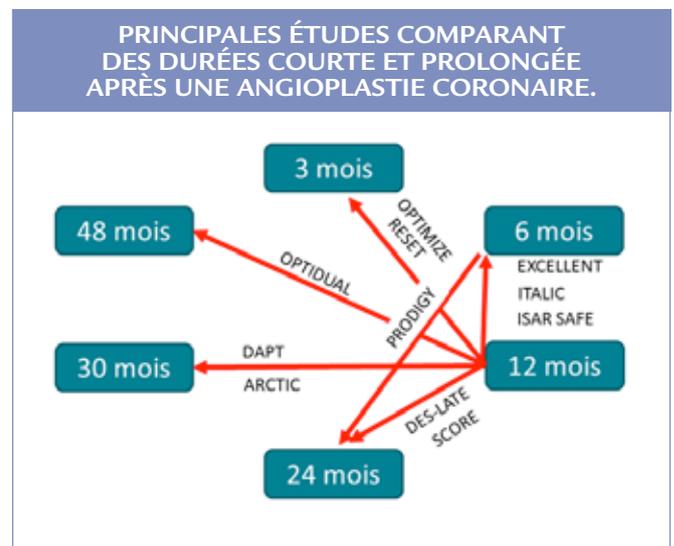


Figure 1

MOLÉCULES ET DURÉES RECOMMANDÉES DE LA DOUBLE ANTI AGRÉGATION PLAQUETTAIRE SELON LA SITUATION CLINIQUE ET LE TYPE D'ENDOPROTHÈSE UTILISÉ

Situation clinique	Molécules recommandées	Durée de la DAP recommandée
Maladie coronaire stable	- Aspirine (IB) - Clopidogrel (IA) - Prasugrel (IIb-C) - Ticagrelor (IIb-C)	Stent nu : · 1 mois (IA) Stent actif : · 6 mois (IB) · si risque hémorragique élevé : < 6 mois (IIb-A) · si risque ischémique élevé : > 6 mois (IIb-C)
Syndrome Coronarien Aigu	- Aspirine (IA) - Prasugrel (IB) - Ticagrelor (IB) - Clopidogrel (IB)*	12 mois quel que soit le type de stent (IA) Si nécessité : cf maladie coronaire stable

Tableau 1

* si contre-indication au prasugrel et au ticagrelor

LE POINT SUR...

Trois études récentes présentées à l'AHA rapportent des informations contradictoires.

DAPT : Dual AntiPlatelet Therapy study

DAPT, est une étude internationale multicentrique, randomisée en double aveugle, ayant initialement enrôlé plus de 25,000 patients en Amérique du Nord, Europe, Australie et Nouvelle-Zélande, dans les 72 heures suivant une angioplastie coronaire avec implantation d'un stent nu ou actif. L'objectif était de comparer une DAP (aspirine + clopidogrel ou prasugrel) de 12 mois à une DAP prolongée de 30 mois (avec un suivi jusqu'à 33 mois) chez des patients n'ayant pas présenté d'événements ischémiques et hémorragiques majeurs au cours des 12 mois suivant l'angioplastie et chez qui l'observance thérapeutique a été jugée satisfaisante.

Les résultats chez les patients traités avec stents actifs qui représentent près de 90% des patients inclus : 9,961 patients, âge moyen de 61 ans, 25% de femmes, 30% de diabétiques, 40% environ de syndromes coronariens aigus (2) montrent que la DAP prolongée est associée à une réduction significative des thromboses de stents (0.4% vs. 1.4%), des événements cardiovasculaires majeurs (4.3% vs. 5.9%), et des infarctus du myocarde (2.1% vs. 4.1%) avec des résultats très homogènes selon le type de stent actif utilisé : stents au sirolimus (Cypher®,

Cordis) ; stents au zotarolimus (Endeavor®, Medtronic) ; stents au paclitaxel (Taxus®, Boston Scientific) ; stents à l'évérolimus (Xience®, Abbott Vascular ; Promus®, Boston Scientific)) (Tableau 2)

A noter la survenue d'événements ischémiques dans les quelques semaines suivant l'arrêt de la DAP prolongée ce qui laisse à penser que quelle que soit la durée de DAP, l'arrêt de la bithérapie est un moment à haut risque d'événements cardiovasculaires.

En revanche, comme on pouvait s'y attendre, la DAP prolongée est associée dans cette étude à une augmentation de 61% des saignements modérés ou sévères (2.5% vs. 1.6%, classification GUSTO) ainsi qu'à une augmentation (bien que non significative) de 24% de la mortalité globale (2% vs. 1.5%, p=0.052).

Plus curieux, l'analyse des causes de décès montre qu'il n'existe pas de différence sur les décès d'origine cardiovasculaire mais par contre que les décès non cardiovasculaires (liés notamment à des cancers) sont significativement augmentés avec la DAP prolongée (alors que la proportion de cancer au moment de la randomisation est similaire dans les deux groupes). Enfin, dans la mesure où le type de stent et l'antiagrégant plaquettaire (clopidogrel / prasugrel) n'ont pas été randomisés, il n'est pas possible de tirer de conclusions sur ces sous-groupes. (clopidogrel / prasugrel) n'ont pas été randomisés, il n'est pas possible de tirer de conclusions sur ces sous-groupes.

EVÈNEMENTS OBSERVÉS DANS DAPT ENTRE 12 ET 30 MOIS

	Aspirine + placebo (n=4941)	Aspirine + thiénoxyridine (n=5020)	Hazard Ratio (IC 95%)	P Value
Décès				
- Toutes causes	74 (1,5)	98 (2)	1,36 (1,00-1,85)	0,05
- Cardiovasculaire	52 (1.1)	50 (1.0)		0.98
- Non CV	22 (0.5)	48 (1.0)		0.02
Infarctus du myocarde	198 (4.1)	99 (2.1)	0.47 (0.37-0.61)	<0.001
Thrombose de stent	65 (1.4)	19 (0.4)	0.29 (0.17-0.48)	<0.001
AVC	43 (0.9)	37 (0.8)	0.80 (0.51-1.25)	0.32
Saignements :				
- GUSTO sévère ou modéré	73 (1.6)	119 (2.5)	1.0 (0.4-1.5)	0.001
- BARC type 2,3 ou 5	137 (2.9)	263 (5.6)	2.6 (1.8-3.5)	<0.001

Tableau 2

II ISAR-SAFE et ITALIC

A l'inverse, ces deux autres études (de non-infériorité cette fois) ont également été présentées lors de ce congrès et sont plutôt en faveur d'un raccourcissement de la bithérapie à 6 mois.

ITALIC est une étude française ayant comparé une DAP (aspirine + clopidogrel/prasugrel/ticagrelor) de durée courte (6 mois) à une DAP de durée prolongée (24 mois) chez des patients répondeurs à l'aspirine ayant

eu une angioplastie avec stent actif (1,850 patients, 25% de syndromes coronariens aigus) (3). Cette étude conclut à la non-infériorité du traitement court (pas de différence sur le critère principal composite associant : décès, infarctus, revascularisation dans le même vaisseau, accident vasculaire cérébral, saignement majeur (TIMI) à 12 mois : 1.5 vs. 1.6%). Le détail des événements ischémiques et hémorragiques sont présentés dans le (Tableau 3).

EVÈNEMENTS À 9 MOIS DANS ITALIC SELON LA DURÉE DE LA DAP

	6 mois de DAP (n=912)	24 mois de DAP (n=910)	Hazard Ratio (IC 95%)	P Value
Décès				
- Toutes causes	8 (0.9)	7 (0.8)	1.14 (0.41-3.15)	0.80
- Cardiovasculaires	5 (0.5)	3 (0.3)	1.67 (0.40-6.9)	0.48
Infarctus du myocarde	6 (0.7)	4 (0.4)	1.5 (0.42-5.3)	0.53
Thrombose de stent	3 (0.3)	0 (0)	-	-
AVC	0 (0)	4 (0.4)	-	-
Saignements :				
- TIMI majeur	0 (0)	3 (0.3)	-	-
- TIMI mineur	5 (0.5)	4 (0.4)	1.25 (0.34-4.64)	0.74
- TIMI minime	6 (0.7)	6 (0.7)	0.99 (0.32-3.09)	0.99

Tableau 3

ISAR-SAFE enfin, est une étude allemande ayant comparé une DAP (aspirine + clopidogrel) de 6 mois à une DAP de 12 mois chez des patients ayant eu une angioplastie avec stent actif (4 005 patients, 40% de syndromes coronariens aigus) (4). Comme dans l'étude précédente, cette étude conclut à la non infériorité du traitement court (pas de différence sur le critère principal composite associant décès, infarctus, thrombose de stent, accident vasculaire cérébral, saignement majeur (TIMI) à 9 mois : 1.5 vs. 1.6%).

Le détail des événements ischémiques et hémorragiques sont présentés dans le (Tableau 4). A noter qu'en termes de saignement, les résultats dépendent de la classification utilisée : pas de différence observée entre les deux groupes avec la classification TIMI mais deux fois plus de saignement avec la DAP prolongée avec la classification BARC. A noter également que cette étude a été arrêtée prématurément (6 000 patients attendus initialement).

EVÈNEMENTS À 9 MOIS DANS ISAR-SAFE SELON LA DURÉE DE LA DAP

	6 mois de DAP (n=1997)	12 mois de DAP (n=2003)	Hazard Ratio (IC 95%)	P Value
Décès	8 (0.4)	12 (0.6)	0.66 (0.27-1.63)	0.37
Infarctus du myocarde	13 (0.7)	14 (0.7)	0.93 (0.44-1.97)	0.85
Thrombose de stent	5 (0.3)	4 (0.2)	1.25 (0.33-4.65)	0.74
AVC	7 (0.4)	5 (0.3)	1.40 (0.44-4.41)	0.57
Saignements :				
- TIMI majeur	4 (0.2)	5 (0.3)	0.80 (0.21-2.98)	0.74
- TIMI mineur	2 (0.1)	8 (0.4)	0.25 (0.05-1.17)	0.08
- BARC ≥2	20 (1.0)	40 (2.0)	0.50 (0.29-0.85)	0.01

Tableau 4

II Quel impact sur la mortalité ?

Les résultats intrigants sur la mortalité observés dans l'étude DAPT ont incité certains auteurs à réaliser une méta-analyse pour évaluer l'impact sur la mortalité de la DAP prolongée (par rapport à une DAP courte, définie par une durée ≤ 6 mois) (5). Au total, 14 études randomisées dont DAPT (69,644 patients) ont été utilisées pour cette méta-analyse. Les résultats montrent que la DAP prolongée n'a pas d'impact sur la mortalité globale (HR=1.05 ; IC 95% 0.96-1.19) ni sur la mortalité d'origine cardiovasculaire, ni sur la mortalité non cardiovasculaire.

II Que faire en pratique ?

Les résultats de ces études sont assez contradictoires... DAPT montre que la poursuite de la DAP au-delà de 12 mois chez une population de patients à faibles risques hémorragique ou thrombotique permet de réduire la survenue des événements cardiovasculaires majeurs au prix d'une augmentation des saignements. A l'inverse, ITALIC et ISAR-SAFE sont plutôt en faveur d'un raccourcissement de la bithérapie à 6 mois. En pratique, ces données encouragent à évaluer au cas par cas le rapport bénéfice/risque de la poursuite ou non de la DAP ; à limiter la DAP à 6 mois en cas de risque hémorragique important et au contraire à la poursuivre au-delà de 12 mois chez les patients à haut risques ischémiques (antécédent d'infarctus du myocarde, de thrombose de stent, angioplasties multiples ou complexes...). Il semble toutefois exclu de réintroduire une bithérapie chez les patients l'ayant déjà cessée.

Enfin, dernièrement, **l'étude PEGASUS** a montré que l'administration de ticagrelor, conjointement à celle d'aspirine, chez des patients à "haut risque" avec un antécédent d'infarctus entre 1 et 3 ans permettait de réduire les événements ischémiques quel que soit la dose utilisée (90mg x2 ou 60mg x2 par jour) avec toutefois une augmentation des complications hémorragiques non fatales (notamment avec la dose de 90mgx2 par jour).

DECLARATION D'INTERETS : Boards / Interventions: AstraZeneca, Bayer, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, MSD, Servier

RÉFÉRENCES

- 1) Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A; Authors/Task Force members. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014 Oct 1;35(37):2541-619.
- 2) Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hemminger J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Lee PV, Rinaldi MJ, Massaro JM; the DAPT Study Investigators. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med*. 2014 Nov 16.
- 3) Gilard M, Barragan P, Noryani AA, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, Castellat P, Schneeberger M, Maillard L, Bressolette E, Wojcik J, Delarche N, Blanchard D, Jouve B, Ormezzano O, Paganelli F, Levy G, Sainsous J, Carrie D, Furber A, Berland J, Darremont O, Le Breton H, Lyuyx-Bore A, Gommeaux A, Cassat C, Kermarrec A, Cazaux P, Druelles P, Dauphin R, Armengaud J, Dupouy P, Champagnac D, Ohlmann P, Endresen K, Benamer H, Kiss RG, Ungi I, Bosch J, Morice MC. Six-month versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stents in patients non-resistant to aspirin: ITALIC, a randomized multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2014 (sous presse)
- 4) Schüpke S. LBCT.01: Risk and Benefit of Dual Antiplatelet Therapy. Presented at: American Heart Association Scientific Sessions; Nov. 15-19, 2014; Chicago.
- 5) Elmariah S, Mauri L, Doros G, Galper BZ, O'Neill KE, Steg PG, Kereiakes DJ, Yeh RW. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014 (sous presse)
- 6) Palmerini T, et al. *Lancet* 2015

Cette étude incite à respecter les recommandations de la DAP en post SCA (12 mois) et à discuter au cas par cas sa prolongation au-delà.

Note de la rédaction

Très récemment, plusieurs autres méta-analyses sur la durée optimale de la DAP ont été publiées. En particulier a été publiée dans le *Lancet* (6), une méta-analyse étudiant la mortalité en fonction de la durée de la DAP par thiénopyridines (très majoritairement le clopidogrel et rarement le prasugrel), exclusivement après pose de stents actifs. Elle note une augmentation significative, de 18 %, de la mortalité globale (largement tirée par une augmentation de 33 % de la mortalité non cardiovasculaire) lorsque la DAP est prolongée...

II Conclusion :

- La durée de la DAP dépend à la fois du contexte clinique (syndrome coronarien aigu ou non) et du type d'endoprothèse coronaire utilisé (stent actif ou non).
- Plusieurs études dont deux essais randomisés récents (ITALIC, ISAR-SAFE), montrent la non-infériorité d'une DAP courte (6 mois) par rapport à une DAP prolongée (12 et 24 mois respectivement) sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs.
- A l'inverse, l'étude DAPT, montre que la DAP prolongée permet de diminuer la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs et notamment des thromboses de stent au prix d'une augmentation des complications hémorragiques.
- Dernièrement l'étude PEGASUS a montré que le ticagrelor associé à l'aspirine prescrit à des patients à « haut risque » avec antécédent d'infarctus entre 1 et 3 ans réduisait les événements ischémiques avec une augmentation des complications hémorragiques non fatales à la dose de 90mgx2jour.
- En pratique, le choix de poursuivre ou non la DAP au-delà du délai minimum doit avant tout être individualisé en prenant en compte les risques ischémiques et hémorragiques propres à chaque patient...