

GLOBAL LEADERS

Étude de supériorité multicentrique, ouverte et randomisée comparant après implantation d'un stent actif ticagrélol et aspirine pour un 1 mois, suivi de ticagrélol en monothérapie pour 23 mois contre aspirine/clopidogrel ou aspirine/ticagrélol pour 12 mois suivis d'une monothérapie par aspirine pendant 12 mois

II Contexte et hypothèse

Presque 10 ans après l'avènement des nouveaux inhibiteurs du P2Y12 – prasugrel et ticagrélol – dans le syndrome coronaire aigu, les études visant à élargir leurs indications se multiplient : prescription au long cours (Etude DAPT), dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (EUCLID) ou dans les angioplasties électives (étude ALPHEUS en cours, NCT02617290).

La tendance actuelle des dernières études est d'évaluer les nouvelles molécules anti-thrombotiques en monothérapie.

Après les résultats de PEGASUS , où la prolongation du ticagrélol jusqu'à 3 ans en association à l'aspirine avait montré des résultats positifs chez les patients coronariens à très haut risque, GLOBAL LEADERS tente d'éclaircir 2 hypothèses :

- Une monothérapie par ticagrélol peut-elle faire mieux qu'une double anti agrégation plaquettaire (DAPT) un mois après une angioplastie?
- Le ticagrélol peut-il faire mieux que l'aspirine dans la phase stable de la prévention secondaire ?

II Critères d'inclusion

Patients traités par angioplastie par stent actif biolimus A9 pour les indications suivantes :

- angor stable
- syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST
- syndrome coronaire aigu sans sus décalage du segment ST

Les patients sous anticoagulants étaient exclus.

II Plan d'étude et traitements étudiés

GLOBAL LEADERS est un essai randomisé, ouvert, multicentrique incluant 130 centres dans 18 pays au total. La randomisation était stratifiée par indication d'angioplastie et par centre.

La randomisation assignait les patients en 2 groupes :

- **Le groupe « intervention »**, traité par aspirine
 - ticagrélol pendant 1 mois, puis ticagrélol en monothérapie pendant 23 mois.
- **Le groupe « contrôle »** traité de manière classique :

DAPT par aspirine et clopidogrel (patients stables) ou aspirine et ticagrélol (syndromes coronaires aigus) pendant 12 mois, puis aspirine seule.

II Critères de jugement

Le critère de jugement principal était évalué 2 ans après l'angioplastie. Il s'agissait d'un critère composite dur, puisqu'il comprenait mortalité toutes causes et infarctus du myocarde.

Le critère de jugement de tolérance et sécurité évaluait les événements hémorragiques selon les classes BARC (*bleeding academy research consortium*)

Ces critères étaient relevés lors des consultations à 30 jours, 3, 6, 12, 18 et 24 mois après l'angioplastie.

II Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

GLOBAL LEADERS est un essai de supériorité.

L'hypothèse statistique utilisée était celle d'une supériorité du groupe intervention : monothérapie par ticagrélol, avec une réduction de 20 % des événements ischémiques, décès cardiovasculaire et infarctus du myocarde.

La marge des 20 % était choisie suite à l'étude PLATO (ticagrélol versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrom), où le ticagrélol avait montré un bénéfice de 20 % sur les événements ischémiques comparé au clopidogrel.

II Population

15 968 patients ont été randomisés entre juillet 2013 et novembre 2015, (7980 dans le groupe intervention et 7988 dans le groupe contrôle). La moyenne d'âge des patients était semblable à celle des essais cliniques sur l'infarctus du myocarde - 64 ans ; un quart de patients diabétiques, et un quart de patients fumeurs.

Information importante : la moitié de ces patients étaient admis pour des syndromes coronaires aigus, l'autre moitié pour des angioplasties électives, et plus de 75 % de ces patients étaient atteints d'une maladie monotonculaire, faisant de cette cohorte une population à bas risque.

	Groupe monothérapie ticagrélor (n=7980)	Groupe DAPT 12 mois puis aspirine 12 mois (n=7988)
Age moyen (années)	64.5	64.6
Femmes (%)	23.4 %	23.1 %
Diabétiques	25.7 %	24.9%
Fumeurs	25.9 %	26.3 %
Dyslipidémie	69.3 %	70.0 %
Hypertension artérielle	74.0 %	73.3 %
Maladie coronaire stable	53.0 %	53.2 %
Angor instable	12.6 %	12.7 %
SCA ST-	21.1%	21.1%
SCA ST +	13.3%	12.9%
Lésion mono-tronculaire	74.6%	74.7%
Nombre de lésions	10403	10438
Moyenne de stent implantés / personne	1.2	1.2

II Résultats

Pas de différence à 2 ans sur l'infarctus du myocarde et la mortalité

A 2 ans, 653 patients présentaient le critère de jugement composite (infarctus du myocarde et mortalité) : 304 patients (3.81%) dans le groupe ticagrélor monothérapie contre 349 (4.37%) dans le groupe contrôle avec DAPT usuelle et aspirine au long cours. Ces résultats démontraient une différence non significative entre les 2 groupes avec un risque ratio de 0.87 (0.75-1.01), P=0.073 (figure)

Pris séparément, il n'y avait pas de différence dans les critères infarctus du myocarde et mortalité totale, respectivement 3.11 % contre 3.14 % et 2.81 % contre 3.17 %.

Ces résultats étaient homogènes dans tous les sous-groupes : angioplastie élective, angioplastie pour syndrome coronaire aigu, patients diabétiques ou patients traités par angioplastie du tronc commun.

La monothérapie par ticagrélor au long cours n'a pas entraîné plus de saignements, puisque le taux d'hémorragies majeures était similaire dans les 2 groupes, entre 2% et 2.1 %.

En revanche, une dyspnée attribuable au ticagrélor est survenue 2 fois plus souvent chez les patients traités au long cours (13.8 % des patients sous ticagrélor contre 6.5 % chez les patients du groupe contrôle).

II Conclusion

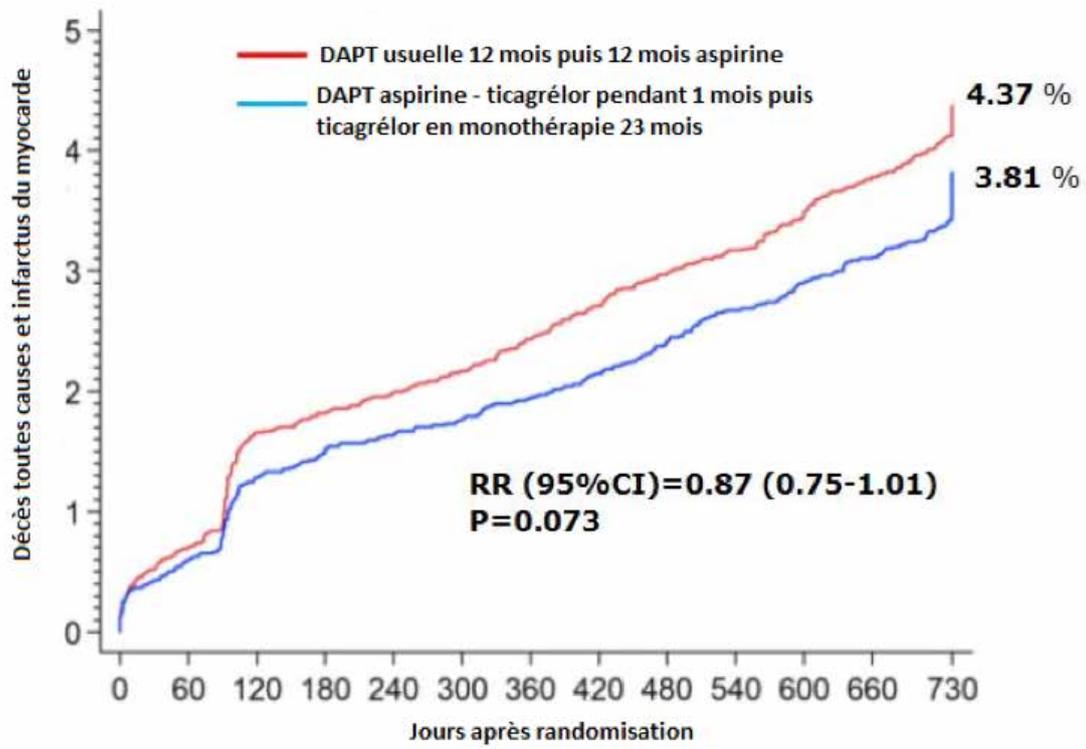
L'introduction précoce et au long cours du ticagrélor, aux dépens de l'aspirine, n'a pas entraîné de bénéfices significatifs sur le critère infarctus du myocarde et mortalité cardiovasculaire. Le ticagrélor n'est pas supérieur à la DAPT usuelle à la phase précoce de l'angioplastie, et n'a pas mieux fait que l'aspirine sur le long cours en prévention secondaire.

A contrario des résultats de l'étude PEGASUS³, le ticagrélor au long cours n'a pas permis de diminuer les événements ischémiques chez une population à faible risque en prévention secondaire.

Ces résultats seront à confronter à l'essai clinique TWILIGHT (NCT02270242 ; *Ticagrelor With Aspirin or Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention*), qui testera la même hypothèse avec un schéma quasiment similaire (monothérapie au bout de 3 mois), mais chez des patients à plus haut risque ischémique.

Michel Zeitouni, CHU Pitié Salpêtrière, Paris

Figure : Courbe Kaplan-Meier du critère de jugement mortalité toute cause et infarctus du myocarde



RÉFÉRENCES

- 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 Dec 4;371(23):2155-66
- Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med.* 2017 Jan 5;376(1):32-40
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015 May 7;372(19):1791-800



OFFRE CORDIAM Découvrez la revue de référence en maladies cardiovasculaires et métaboliques

Abonnez-vous pour 1 an au tarif de **55 €* et bénéficiez de l'accès Internet illimité** sur le site **e-cordiam.fr**.

* Tarif France métropolitaine