

Tabagisme et efficacité des nouveaux antiagrégants plaquettaires

Contexte

Le tabac est un facteur de risque cardiovasculaire (et de cancer) bien identifié. Les antiagrégants plaquettaires clopidogrel, prasugrel et ticagrelor représentent une des possibilités thérapeutiques préventives d'événements cardiovasculaires, avec des indications plus ou moins restreintes pour ces 3 médicaments. L'efficacité et la sécurité du clopidogrel pourraient être modulées par un tabagisme actif suivant une analyse post-hoc¹ de l'étude CHARISMA^{2,3}. Cette observation est-elle confirmée et est-elle identique pour les autres antiagrégants plaquettaires ?

Résumé

Analyse

Pierre Chevalier,
Centre Académique de
Médecine Générale,
Université Catholique de
Louvain

Remerciements au
Prof. émérite Marc
Bogaert pour son avis
concernant l'aspirine

Référence

Gagne JJ, Bykov K,
Choudhry NK, et al.
Effect of smoking on
comparative efficacy
of antiplatelet agents:
systematic review,
meta-analysis, and indi-
rect comparison. *BMJ*
2013;347:f5307.

Texte sous la responsa-
bilité de la rédaction
francophone

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyses et comparaisons indirectes

Sources consultées

- bases de données MEDLINE (1966 au 18/07/2013), EMBASE (1974 au 18/07/2013), CINAHL, CAB Abstracts, bases de données d'abstracts de congrès de cardiologie,
- Google Scholar
- listes de références de méta-analyses sur les antiagrégants plaquettaires et des articles repérés.

Etudes sélectionnées

- RCTs évaluant le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrelor avec données cliniques dans des sous-groupes de fumeurs et de non fumeurs
- pas de critères d'exclusion
- sélections de 9 RCTs, 6 avec le clopidogrel (versus placebo, versus aspirine, en ajout à l'aspirine versus aspirine seule, avec différents dosages), 2 avec le prasugrel versus clopidogrel et 1 avec le ticagrelor versus clopidogrel.

Population étudiée

- sujets avec pathologie cardiovasculaire
- études avec le clopidogrel : 74 489 patients, 29 % de fumeurs, avec Syndrome Coronarien Aigu (SCA), avec une pathologie liées à l'athérosclérose (AVC aigu, infarctus du myocarde, artérite périphérique symptomatique), infarctus du myocarde, pathologie cardiovasculaire traitée par aspirine, syndrome coronarien aigu avant angioplastie percutanée élective
- études avec le prasugrel : 20 788 patients, 32 % de fumeurs, avec SCA
- études avec le ticagrelor : 14 507 patients, 36 % de fumeurs, avec SCA.

Mesure des résultats

- critère d'efficacité composite (= critère primaire dans toutes les études sauf une) : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC

Question clinique

Le tabagisme module-t-il l'efficacité et la sécurité des antiagrégants plaquettaires clopidogrel, prasugrel et ticagrelor en prévention d'événements cardiovasculaires chez des adultes ayant présenté un événement cardiovasculaire ?

- chiffres pour le délai le plus long dans l'étude (durées de 30 jours à 3 ans)
- méta-analyse pour le clopidogrel et pour le prasugrel
- comparaisons indirectes prasugrel et ticagrelor versus groupe contrôle (placebo, aspirine) dans les études avec le clopidogrel, ainsi que prasugrel versus ticagrelor.

Résultats

- pour le clopidogrel versus comparateurs, critère primaire (méta-analyse)
 - ~ fumeurs : RR de 0,75 avec IC à 95 % de 0,67 à 0,83, **test I² 0,01**
 - ~ non fumeurs : RR de 0,92 avec IC à 95 % de 0,87 à 0,98, **test I² 0,00**
- comparaisons indirectes entre antiagrégants :
 - ~ prasugrel et ticagrelor versus clopidogrel et groupes contrôles des études clopidogrel : voir *tableau*
 - ~ prasugrel versus ticagrelor :
 - pour les fumeurs : RR de 1,03 avec IC à 95 % de 0,67 à 1,09
 - pour les non fumeurs : RR de 0,85 avec IC à 95 % de 0,88 à 1,20.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que dans les RCTs concernant les antiagrégants plaquettaires, le bénéfice clinique du clopidogrel en termes de réduction des décès cardiovasculaires, d'infarctus du myocarde et d'AVC est principalement observé chez les fumeurs et qu'il est faible chez les non fumeurs.

Financement de l'étude fonds propres de la Division of Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School.

Conflits d'intérêt des auteurs les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en relation avec cette publication.

Tableau. Risque relatif pour le critère primaire composite (avec IC à 95 %) pour le prasugrel et le ticagrelor versus clopidogrel et versus comparateur du clopidogrel.

	Prasugrel		Ticagrelor	
	versus clopidogrel	versus contrôle études clopidogrel	versus clopidogrel	versus contrôle études clopidogrel
Fumeurs	0,71 (0,61 à 0,82)	0,53 (0,44 à 0,64)	0,83 (0,68 à 1,00)	0,62 (0,50 à 0,78)
Non fumeurs	0,92 (0,83 à 1,01)	0,85 (0,76 à 0,95)	0,89 (0,79 à 1,00)	0,82 (0,72 à 0,93)

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse complétée par des comparaisons indirectes est de bonne qualité générale. Les auteurs ont fait une recherche exhaustive en fonction de leurs objectifs. Ils ont exploré les bases de données nécessaires. Deux auteurs ont, indépendamment l'un de l'autre, évalué les articles et recherché les biais selon les directives de la Cochrane : aucun article ne présentait de risque important de biais. L'hétérogénéité a été recherchée (**test Q de Cochran** et I^2 de Higgins). Malgré le faible nombre d'études, un funnel plot a été réalisé à la recherche d'un biais de publication, sans en montrer un.

Il s'agit d'une analyse post hoc de publications n'ayant pas toutes prévu une analyse en sous-groupes suivant le tabagisme (diversement défini). Certains chiffres sont issus de publications secondaires ou de conférences et n'ont pas été soumis à une révision par les pairs.

Le problème le plus important de cette publication est l'hétérogénéité des populations incluses. Par exemple pour les études avec le prasugrel, une étude inclut des patients devant subir une angioplastie percutanée et l'autre étude exclut ces patients. Le prasugrel et le ticagrélor ne concernent que des patients en SCA alors que ce n'est qu'un des types de patients inclus dans les études avec le clopidogrel.

Les auteurs se défendent en mentionnant une concordance des différences entre groupe fumeurs et groupe non fumeurs dans les différentes études avec le clopidogrel et dans leurs analyses de sensibilité.

Mise en perspective des résultats

Pour un critère primaire d'efficacité composite qui est celui de toutes les études (sauf l'étude CLARITY-TIMI dans l'infarctus STEMI dans laquelle c'est un critère secondaire) cette synthèse montre sous clopidogrel une réduction relative de risque de 25 % chez les fumeurs et (nettement) moindre, de 8 % chez les non fumeurs (avec une borne d'IC à 95 % se rapprochant fort de l'absence de différence). La conclusion des auteurs semble bien correcte concernant le clopidogrel. Les antiagrégants plaquettaires plus récemment mis sur le marché, le prasugrel et le ticagrélor, uniquement évalués dans le SCA, pourraient être plus efficaces que le clopidogrel chez les

fumeurs mais les chiffres ne montrent pas de différence pertinente chez les non fumeurs.

Les auteurs n'évoquent le risque hémorragique que dans leur discussion. Seules 4 études donnent des chiffres pouvant être croisés entre risque hémorragique et tabagisme. Dans l'étude CHARISMA² nous avons souligné³, l'augmentation non significative des saignements sévères (RR de 1,25 avec IC à 95 % de 0,97 à 1,61 et $p = 0,09$) et significative pour les saignements modérés (RR 1,62 avec IC à 95 % de 1,27 à 2,10 avec $p < 0,001$) pour l'association clopidogrel + aspirine versus aspirine seule.

En sommant les résultats pour ces deux critères, les auteurs de la méta-analyse observent dans cette étude CHARISMA :

- pour les non fumeurs un HR de 1,31 avec IC à 95 % de 0,90 à 1,90
- pour les ex fumeurs un HR de 1,43 avec IC à 95 % de 1,05 à 1,95
- pour les fumeurs actifs un HR de 1,62 avec IC à 95 % de 1,02 à 2,58.

Une autre étude avec le clopidogrel montre une absence de différence entre fumeurs et non fumeurs (peut-être par manque de puissance). Deux autres études (1 prasugrel, 1 ticagrélor) montrent une absence de preuve de différences entre fumeurs et non fumeurs pour ces médicaments versus clopidogrel.

Le risque hémorragique de ce type d'antiagrégant plaquettaire en fonction du tabagisme est donc bien mal évalué.

L'ensemble de ces résultats montre, avec ces antiagrégants plaquettaires, un moindre bénéfice chez les non fumeurs, un risque hémorragique probablement plus important chez les fumeurs.

Une autre synthèse méthodique avec méta-analyse⁴, qui somme les résultats des mêmes RCTs pour le clopidogrel, confirme une moindre efficacité de ce médicament chez les non fumeurs en prévention d'événements cardiovasculaires majeurs (effet $\times 2,9$ pour les fumeurs actifs). Les résultats d'études de laboratoire rassemblés dans cette synthèse montrent une moindre réactivité plaquettaire sous clopidogrel chez les fumeurs que chez les sujets n'ayant jamais fumé.

Et l'aspirine ?

Nous n'avons pas trouvé de RCT évaluant spécifiquement l'efficacité et la sécurité de l'aspirine en fonction du tabagisme. L'interaction tabac/antiagrégant plaquettaire aurait lieu, selon les auteurs de cette synthèse, au niveau du métabolisme par les cytochromes, pour le clopidogrel (CYP1A2), le prasugrel (CYP1A2) et le ticagrélor (CYP3A4). L'aspirine est un substrat mineur du CYP2C9 et un inducteur faible à modéré du CYP2C19. Le tabac est mentionné comme inducteur des CYP 1A2, 2C8, 2D6 et 3A4. Cette hypothèse d'interaction via les CYP reste à prouver. Un mécanisme d'interaction pharmacodynamique ou autre ne peut actuellement pas être exclu et s'il est identifié, il faudra également juger de son importance éventuelle pour l'aspirine en fonction du tabagisme.

Références voir site web

Conclusion de Minerva

Cette synthèse de la littérature montre, sur base de données limitées, que l'efficacité du clopidogrel en prévention d'incidents cardiovasculaires (décès, infarctus du myocarde, AVC) est moins importante chez les non fumeurs que chez les fumeurs, avec un risque hémorragique accru chez les fumeurs. Il semble en être de même au point de vue efficacité pour le prasugrel et le ticagrélor.

Pour la pratique

L'arrêt du tabac est une mesure primordiale en prévention cardiovasculaire⁵. Les antiagrégants plaquettaires sont également recommandés dans des situations précises. L'importance du tabagisme sur une modulation de l'effet préventif cardiovasculaire du clopidogrel, du prasugrel et du ticagrélor est mal évaluée mais une moindre efficacité est probable chez les non fumeurs. Par contre le risque hémorragique semble accru pour le clopidogrel chez les fumeurs. De telles modifications de risque en lien avec le tabagisme ne sont pas décrites avec l'aspirine qui reste, dans la majorité des cas, le traitement de premier choix quand un antiagrégant plaquettaire est indiqué.