Minerva - Analyses brèves - 15/04/2021

# Monothérapie en prévention cardiovasculaire secondaire : inhibiteur $P2Y_{12}$ ou aspirine ?

**Référence**
Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, et al. Monotherapy with a $P2Y_{12}$ inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2020;395:1487-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30315-9

**Analyse de**
Stéphanie Valentin, pharmacienne

L'intérêt de l'administration d'aspirine en prévention cardiovasculaire secondaire n'est plus à démontrer (1). Le cas de la prévention secondaire en cas d'artérite périphérique continue à être débattu. En 2010, nous avons analysé dans Minerva (2) une synthèse méthodique avec méta-analyses (3) basée sur 18 RCTs et incluant 5269 patients présentant une artérite périphérique. Le critère de jugement primaire était les événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde ou AVC non fatal, décès cardiovasculaire). Nous avions conclu que nous ne disposions pas de preuves robustes de l'intérêt de l'aspirine (seule ou avec du dipyridamole) en prévention cardiovasculaire (sauf peut-être pour les AVC). En 2017, Minerva (4) a analysé une RCT (5) tentant de montrer la supériorité du ticagrélor versus clopidogrel dans la prévention cardiovasculaire secondaire en cas d'artériopathie des membres inférieurs. Le critère de jugement composite combinait décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ischémique. Les résultats ne montraient pas de supériorité du ticagrélor. À noter que les patients prenant de l'aspirine ou une bithérapie antiagrégante étaient exclus.

Une nouvelle synthèse méthodique avec méta-analyses (6) évalue, versus aspirine utilisée seule, le bénéfice que pourraient apporter, chez les patients atteints d'artériosclérose avérée (maladie cérébrovasculaire, coronarienne ou artérielle périphérique), les thiénopyridines (clopidogrel, prasugrel, ticlopidine) ou le ticagrélor, utilisés en monothérapie. Pour rappel, le clopidogrel, le prasugrel et la ticlopidine sont des inhibiteurs irréversibles du récepteur $P2Y_{12}$ qui interfèrent avec l'activation plaquettaire. Le clopidogrel et le prasugrel sont des prodrogues qui sont métabolisées dans le foie en un métabolite actif. Le ticagrélor est un antiagrégant chimiquement apparentés à l'adénosine et est un inhibiteur direct (pas une prodrogue) et réversible du récepteur $P2Y_{12}$ (7). Ont été exclues les études comparant un traitement antiplaquettaire double versus simple, les études évaluant des agents antithrombotiques différents de l'aspirine ou des inhibiteurs de $P2Y_{12}$, et les études ne rapportant pas de résultats cliniques. Ont également été exclues les études avec moins d'un mois de comparaison active entre les stratégies de traitement antiagrégant plaquettaire unique, les études avec moins de 25 patients et celles dont les populations se chevauchaient (par exemple, les études rapportant des analyses préspécifiées ou post-hoc). Aucune limite n'a été fixée pour l'âge et les autres comorbidités. Aucune restriction n'a été appliquée pour la langue d'étude, le statut de publication et la date de publication. La stratégie de recherche, la sélection des études, l'extraction des données et l'analyse des données ont été effectuées conformément aux directives de la Collaboration Cochrane et des éléments de rapport préférés pour les revues systématiques et les méta-analyses (PRISMA).

9 RCTs ont été incluses, recrutant au total 42108 patients. Le critère de jugement primaire d'évaluation de l'efficacité est un composite de survenue d'infarctus du myocarde et d'AVC. Les critères de jugement secondaires sont la mortalité globale et la mortalité cardiovasculaire. Les critères de jugement secondaires de sécurité incluent tout saignement, majeur ou non. L'hétérogénéité est globalement très faible, sauf pour le groupe AVC, pour lequel elle est modérée (34,5%).
Les résultats montrent :

- une faible diminution du risque - statistiquement significative mais vraiment limite - d'infarctus du myocarde dans le groupe traité par un inhibiteur $P2Y_{12}$ : OR de 0,81 avec IC à 95% de 0,66 à 0,99 ; NNT = 244 patients
- aucune différence en ce qui concerne les AVC (OR de 0,93 avec IC à 95% de 0,82 à 1,06) n'a pu être mise en évidence
- aucune différence n'est relevée en termes de mortalité globale avec un OR à 0,98 (avec IC à 95% de 0,89 à 1,08) ; ni de mortalité cardiovasculaire avec un OR à 0,97 (avec IC à 95% de 0,86 à 1,09)

- le risque de saignement est similaire dans les 2 groupes (OR à 1,08 avec un IC à 95% de 0,91 à 1,29) tout comme le risque de saignement majeur (OR à 0,90 avec un IC à 95% de 0,74 à 1,10) ; les résultats concordent, quel que soit le traitement comparé.

**Que disent les guides de pratique clinique ?**

En cas d'artériopathie des membres inférieurs, les guides de pratique clinique européens (8) et américains (9) recommandent une inhibition plaquettaire plus profonde, amenée par une thérapie concomitante associant l'aspirine à un autre antiagrégant plaquettaire (clopidogrel, prasugrel, ticlopidine). Cette bithérapie est associée à une réduction du risque d'événements ischémiques, mais elle a lieu au prix d'une augmentation du risque hémorragique (10).

Le CBIP accorde une place au clopidogrel (7) en monothérapie en prévention secondaire en cas d'artériopathie périphérique uniquement lorsque l'aspirine n'est pas recommandée ou mal tolérée. La ticlopidine n'est pas recommandée, en raison de ses effets secondaires hématologiques. Toujours selon le CBIP, le ticagrélor n'a pas de place en monothérapie en prévention secondaire. Il est, de plus substrat et inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp, ce qui fait de lui un bon candidat aux interactions médicamenteuses.

# Conclusion

Cette synthèse méthodique avec méta-analyses, de bonne qualité méthodologique, montre que chez des patients présentant une maladie cérébrovasculaire, coronarienne ou artérielle périphérique, la monothérapie par inhibiteur de $P2Y_{12}$ versus une monothérapie par aspirine est associée à une réduction statistiquement significative mais très limite du risque d'infarctus du myocarde et est associée à un risque comparable d'accident vasculaire cérébral dans le cadre de la prévention secondaire. Le bénéfice de la monothérapie par inhibiteur de $P2Y_{12}$ est d'une pertinence clinique discutable, compte tenu du nombre élevé nécessaire de patients à traiter pour prévenir un infarctus du myocarde et de l'absence d'effet sur la mortalité toutes causes et vasculaire.

**Références**


1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71
2. Chevalier P. Artérite périphérique et aspirine. MinervaF 2010;9(2):26.
3. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2009;301:1909-19. DOI: 10.1001/jama.2009.623
4. De Backer T. Antiagrégant plaquettaire dans l'artériopathie symptomatique des membres inférieurs ticagrélor ou clopidogrel ? Minerva bref 15/10/2017.
5. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. N Engl J Med 2017;376:32-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1611688
6. Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, et al. Monotherapy with a $P2Y_{12}$ inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2020;395:1487-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30315-9
7. Répertoire commenté des médicaments. Troubles vasculaires artériels. CBIP avril 2021.
8. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al ; 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41:407-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
9. Kernan WN, Ovbiaegele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014:45:2160-236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024
10. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. N Engl J Med 2018;379:215-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1800410