

Clopidogrel versus aspirine : une nouvelle ère pour la prévention secondaire cardiovasculaire?

Depuis des décennies, l'acide acétylsalicylique est l'antiagrégant le mieux documenté en prévention secondaire après un infarctus du myocarde ou un AVC. Une méta-analyse publiée dans *The Lancet* remet en question sa place par rapport au clopidogrel.

Messages clés

- Depuis des décennies, l'acide acétylsalicylique est l'antiagrégant le mieux documenté en **prévention cardiovasculaire secondaire** après un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (AVC).
- Une méta-analyse d'études randomisées publiée dans *The Lancet* en août 2025 a évalué l'efficacité et la sécurité du clopidogrel en monothérapie par rapport à l'aspirine en monothérapie chez des patients présentant une maladie coronarienne établie.
- Les résultats montrent que la monothérapie avec le clopidogrel en prévention secondaire semble supérieure à l'acide acétylsalicylique en monothérapie pour la prévention des événements cardiovasculaires ou cérébrovasculaires majeurs. En ce qui concerne la sécurité, le risque hémorragique n'est pas augmenté avec le clopidogrel par rapport à l'acide acétylsalicylique.
- **Conclusion du CBIP** : En raison de l'importante hétérogénéité des études incluses et de la faible différence en termes de bénéfices, cette méta-analyse ne suffit pas à modifier fondamentalement l'approche de la prévention cardiovasculaire secondaire.

En quoi cette étude est-elle importante ?

- Depuis des décennies, l'acide acétylsalicylique est l'antiagrégant le mieux documenté en **prévention cardiovasculaire secondaire** après un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.
- Cependant, les données qui ont poussé à l'utilisation de l'aspirine en monothérapie en prévention secondaire sont largement basées sur des **petites études** qui ont été réalisées **avant l'avènement des pharmacothérapies modernes** et des stratégies de revascularisation. Ces études étaient **limitées en durée de suivi** et n'ont pas procédé à une évaluation complète du **risque hémorragique**.
- Certaines méta-analyses anciennes avaient suggéré que les inhibiteurs du récepteur P2Y12 (clopidogrel et ticagrélor) pourraient être plus efficaces que l'acide acétylsalicylique. Cependant, les études incluses avaient certaines limites : évaluation groupée de différents inhibiteurs P2Y12, population hétérogène (avec d'autres maladies athérosclérotiques).
- Le but de cette méta-analyse est de **comparer l'efficacité et la sécurité du clopidogrel en monothérapie par rapport à l'aspirine en monothérapie, pour la prévention secondaire** chez les patients atteints d'une maladie coronarienne établie.

Protocole de l'étude

- Il s'agit d'une **revue systématique** et **méta-analyse** de données individuelles de patients issus d'essais randomisés.
- Les critères d'évaluation sont les suivants :
 - Le **critère primaire d'efficacité** : survenue d'événements cardiovasculaires ou cérébrovasculaires majeurs (« *major adverse cardiovascular or cerebrovascular events* », **MACCE**), définis par un décès cardiovasculaire, un infarctus du myocarde ou un AVC.
 - Le **critère primaire de sécurité** : hémorragie majeure.
 - Les **critères secondaires** : nombre absolu d'événements cardiaques ou cérébrovasculaires indésirables, définis comme un critère composite de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou d'hémorragie majeure. Les critères secondaires supplémentaires comprenaient : le décès toutes causes, le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde, l'AVC, la thrombose de stent, tout saignement, les hémorragies gastro-intestinales majeures et tout saignement gastro-intestinal.

Résultats en bref

- 7 essais randomisés (ASCET, CADET, CAPRIE, HOST-EXAM, STOPDAPT-2, STOPDAPT-3, et SMART-CHOICE) incluant 28 982 patients (14 507 pour le clopidogrel et 14 475 pour l'aspirine) ont été inclus avec une période de suivi moyenne de 2,3 ans. Le suivi le plus long est de 5,5 ans.
- **Critère primaire d'efficacité** : le nombre de MACCE était **inférieur dans le groupe clopidogrel** que dans le groupe aspirine: 929 événements [2,61 par 100 patients-années] vs 1062 événements [2,99 par 100 patients-années]; HR 0,86 [IC à 95% : 0,77 à 0,96]; p=0,0082. Ce qui correspond à un NNT (number needed to treat) de 263 pour 1 an.
- **Critère primaire de sécurité** : **les saignements majeurs n'ont pas différé** entre les groupes : 256 événements [0,71 par 100 patients-années] avec le clopidogrel vs 279 événements [0,77 par 100 patients-années] avec l'aspirine; HR 0,94 [IC à 95% : 0,74 à 1,21]; p=0,64.
- **Critères secondaires** :
 - **La mortalité n'a pas différé entre les groupes** (713 événements [1,96 par patients-années]) pour clopidogrel et 723 événements [1,98 par patients-années] pour l'aspirine; HR 0,99 (IC à 95% : 0,89 à 1,09)).
 - L'incidence des **infarctus** est **plus faible** dans le groupe clopidogrel (356 événements [0,99 par patients-années]) que dans le groupe aspirine (457 événements [1,27 par patients-années]); HR 0,76 [IC à 95% : 0,66 à 0,89].
 - L'incidence des **AVC** est **plus faible** chez les patients sous clopidogrel (264 événements [0,73 par patients-années]) par rapport aux patients sous aspirine (316 événements [0,88 par patients-années]) ; HR 0,79 [IC à 95% : 0,66 à 0,96].
 - Il n'y a pas eu de différences entre les deux stratégies en ce qui concerne le risque de tout saignement, de saignement gastro-intestinal majeur et de tout saignement gastro-intestinal.
- L'effet du traitement sur les MACCE était similaire dans plusieurs sous-groupes clés, y compris ceux à risque d'une réponse réduite au clopidogrel (voir plus loin > Limites de l'étude).

Limites de l'étude

- **Le problème principal de cette méta-analyse est l'hétérogénéité des études.** Ce risque d'hétérogénéité clinique et méthodologique ne peut être écarté car des essais avec différents design, population et délais d'initiation de la monothérapie ont été inclus.
- La question de l'**indépendance scientifique** se pose, compte tenu de la longueur et de l'ampleur des déclarations d'intérêts.
- Les patients ayant subi des événements ischémiques ou hémorragiques durant la phase initiale de DTAP (double traitement antiplaquettaire) ont été exclus. Les résultats s'appliquent donc uniquement aux patients ayant entièrement suivi un DTAP sans incident.
- Des différences dans le protocole des études ont contribué à une variabilité dans la durée de la monothérapie antiplaquettaire et la durée du DTAP entre les études.
- La population était majoritairement **est-asiatique** (environ 2/3). Les patients d'Asie de l'Est présentent une prévalence plus élevée du variant allélique du CYP2C19 associé à une réduction de la réponse au clopidogrel. Cette étude a toutefois démontré une efficacité supérieure du clopidogrel en monothérapie par rapport à l'acide acétylsalicylique en monothérapie dans cette population, sans hétérogénéité significative selon la région géographique. Les auteurs considèrent cela comme un point fort.

Commentaire du CBIP

Les résultats de cette méta-analyse doivent être interprétés **avec précautions, compte tenu de ses limites**. Bien que cette méta-analyse aborde un sujet important, il est nécessaire d'obtenir plus de données. Des études randomisées comparatives dans les **circonstances réelles actuelles** sont nécessaires.

Les résultats de cette étude semblent ajouter des preuves quant à une potentielle supériorité du clopidogrel en prévention secondaire par rapport à l'acide acétylsalicylique, mais la différence absolue est limitée (NNT de 263 par année de traitement).

L'acide acétylsalicylique reste l'antiagrégant le mieux documenté selon nos sources habituelles (voir Positionnement en 2.1.1.1. Acide acétylsalicylique). De plus, il est important de tenir compte des caractéristiques individuelles du patient mais également du coût. Ce dernier est plus élevé (triple) pour le clopidogrel. En cas de supériorité clinique confirmée, une étude pharmaco-économique serait intéressante.

Noms des spécialités concernées :

- Acide acétylsalicylique : Asa EG®, Asaflow®, Aspirine®, Cardioaspirine® (voir Répertoire).

- Clopidogrel : Clopidogrel(e), Plavix® (voir Répertoire).

Sources

Valgimigli M. et al., Clopidogrel versus aspirin for secondary prevention of coronary artery disease: a systematic review and individual patient data meta-analysis, *The Lancet* 2025;406:1091-1102 (doi: 10.1016/S0140-6736(25)01562-4).

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.