

## EUCLID

### Examining Use of ticagrelor In peripheral arterial Disease Effects of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients with Peripheral Artery Disease

Présenté par M. Patel. Publication simultanée Hiatt et al. N Engl J Med

## II Contexte et hypothèse

L'artériopathie des membres inférieurs est une pathologie fréquente, qui s'accompagne d'un taux élevé de complications cardiovasculaires et pour laquelle le traitement antiagrégant plaquettaire est recommandé. L'étude CAPRIE a montré une meilleure efficacité du clopidogrel par rapport à l'aspirine, en particulier dans le sous-groupe des patients artéritiques. Le ticagrelor s'est avéré supérieur au clopidogrel chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu, et l'association ticagrelor-aspirine supérieure à l'aspirine seule chez les patients ayant une maladie coronaire stable, à l'association ticagrelor-aspirine supérieure à distance d'un infarctus du myocarde. L'hypothèse testée par l'étude est celle de la supériorité du ticagrelor par rapport au clopidogrel, dans une population de patients ayant une artériopathie des membres inférieurs.

## II Critères d'inclusion

Patients de 50 ans ou plus, avec une artériopathie symptomatique définie par :

- une AOMI symptomatique avec  $IPS \leq 80$
- ou un antécédent de revascularisation des membres inférieurs de plus de 30 jours

Exclusions :

- nécessité d'un traitement par aspirine
- nécessité d'un double traitement antiagrégant
- traitement anticoagulant
- antécédent de maladie hémorragique
- présence d'un double variant allélique de perte de fonction du CYP2C19

## II Plan d'étude et traitements étudiés

Étude en double aveugle comparant le ticagrelor (90 mg deux fois par jour) au clopidogrel (75 mg par jour).

Durée de recrutement 14 mois et durée de suivi 26 mois.

## II Critères de jugement

- **Critère principal :**  
mortalité cardiovasculaire, infarctus ou AVC

- **Critères secondaires :**

- critère principal + ischémie de membre
- analyse hiérarchique de chacun des éléments du critère principal

- **Critères de sécurité principal :** saignement TIMI majeur

## II Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Pour mettre en évidence une réduction de 15 % du critère principal (puissance de 90 %, significativité à 4,94 %), une taille d'échantillon minimale de 11500 patients est nécessaire, en estimant la survenue du critère principal dans le groupe contrôle à 6-6,5 %. En raison du taux d'événements plus bas observé pendant l'essai, la taille de l'échantillon a été portée à 13500 patients.

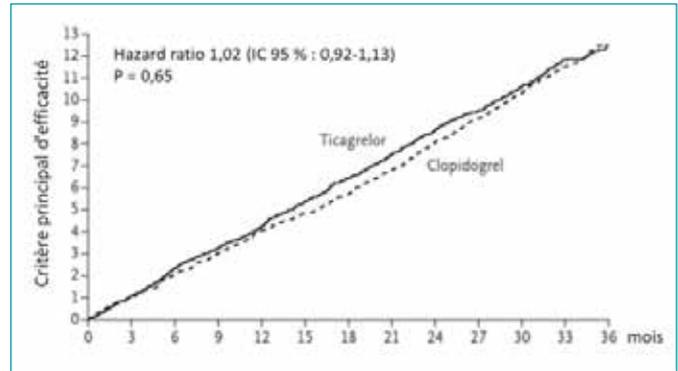
## II Population

Recrutement de 13585 patients dans 28 pays et 811 centres entre décembre 2012 et mars 2014.

	Ticagrelor (N=6930)	Clopidogrel (N=6955)
<b>Age médian (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles) (années)</b>	66 (60, 72)	66 (60, 73)
<b>Femmes, no. (%)</b>	1908 (27.5)	1980 (28.5)
<b>Poids médian (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles), kg</b>	76,4 (66, 88)	76,5 (66, 88)
<b>Tabac, no. (%)</b>		
Jamais fumeurs	1481 (21.4)	1503 (21.6)
Fumeurs	2125 (30.7)	2164 (31.1)
Fumeurs ayant arrêté	3281 (47.3)	3249 (46.7)
AVC, no. (%)	576 (8.3)	567 (8.2)
AIT, no. (%)	279 (4.0)	228 (3.3)
Maladie coronaire, no. (%)	2019 (29.1)	2013 (28.9)
Infarctus du myocarde, no. (%)	1242 (17.9)	1280 (18.4)
<b>Nombre de territoires vasculaires atteints, no. (%)</b>		
1	3874 (55.9)	3930 (56.5)
2	2333 (33.7)	2355 (33.9)
3	723 (10.4)	670 (9.6)
Diabète (Type I & II), no. (%)	2639 (38.1)	2706 (38.9)
Hypertension, no. (%)	5437 (78.5)	5420 (77.9)
Hyperlipidémie, no. (%)	5229 (75.5)	5251 (75.5)

## II Résultats

- **Critère principal :**  
aucune différence significative sur le critère principal d'efficacité.



- **Critères secondaires :**

	Ticagrelor	Clopidogrel	HR (IC 95 %)	P
Décès CV	5,2 %	4,9 %	1,07 (0,92-1,23)	0,40
Infarctus	5,0 %	4,8 %	1,06 (0,91-1,23)	0,48
AVC ischémique	1,9 %	2,4 %	0,78 (0,62-0,98)	0,03
Décès CV, infarctus, AVC ischémique, ischémie aiguë de membre	12,1 %	12,0 %	1,02 (0,92-1,12)	0,74
Mortalité toute cause	9,1 %	9,1 %	0,99 (0,89-1,11)	0,91

- **Critères de sécurité :**

	Ticagrelor	Clopidogrel	HR (IC 95 %)	P
Saignement TIMI majeur	1,6 %	1,6 %	1,10 (0,84-1,43)	0,49
Saignement intracrânien	0,5 %	0,5 %	1,06 (0,66-1,70)	0,82
Hémorragie fatale	0,1 %	0,3 %	0,53 (0,25-1,13)	0,10
TIMI mineur	1,2 %	1,0 %	1,32 (0,96-1,83)	0,09
Dyspnée avec arrêt de traitement	4,8 %	0,8 %	----	<0,001
Saignement avec arrêt de traitement	2,4 %	1,6 %	----	<0,001
Effets secondaires conduisant à un arrêt de traitement	15,4 %	11,1 %	----	<0,001

- **Analyses de sous-groupes :**

La plupart des analyses de sous-groupes (notamment selon l'âge, le sexe, ou la présence de diabète) ne montrent aucune interaction.

Seuls deux sous-groupes paraissent avoir un bénéfice du ticagrelor, les patients ayant des antécédents de revascularisation coronaire ou carotidienne (HR 0,88, 0,75-1,04, P d'interaction 0,03) et ceux ayant des antécédents d'angioplastie coronaire avec pose de stent (HR 0,82, 0,65-1,03, P d'interaction 0,03).

## II Conclusion

Chez des patients ayant une artériopathie périphérique symptomatique, le ticagrelor n'est pas supérieur au clopidogrel en termes de réduction des événements cardiovasculaires ; la survenue d'accidents hémorragiques est similaire sous ticagrelor et sous clopidogrel.

Les effets secondaires conduisant à une interruption de traitement sont plus fréquents sous ticagrelor.

## RÉACTION

### **Victor Aboyans (Limoges)**

Les résultats négatifs de l'essai d'EUCLID quant à l'hypothèse de supériorité du ticagrelor par rapport au clopidogrel chez les patients ayant une AOMI nous rendent perplexes et modestes quant à nos connaissances sur cette maladie, qui à plusieurs égards, diffère de la maladie coronaire.

Soulignons que le schéma de l'étude ne mettait pas le ticagrelor dans la situation la plus favorable : les patients ayant un tableau aigu (ischémie aiguë, revascularisation récente) étaient exclus de l'étude, alors même que ces situations auraient peut-être permis de mettre en valeur la pharmacocinétique plus favorable du ticagrelor.

De même, le protocole prévoyait la recherche génétique des formes homozygotes de résistances au clopidogrel, ce qui ne se fait pas en pratique clinique, mais l'exclusion de moins de 5% des patients pour ce motif n'aura probablement rien changé au résultat final qui ne montre pas la moindre tendance significative.

Parmi les différents événements étudiés, le ticagrelor semble supérieur au clopidogrel pour prévenir les AVC qui ne correspondent qu'à une minorité (15%) des événements chez ces patients. On ne peut exclure un effet du hasard de ce bénéfice isolé des autres événements cardiovasculaires, et il faudra attendre les résultats de SOCRATES 2 pour savoir si vraiment le ticagrelor a un intérêt particulier dans la prévention secondaire des AVC.

En attendant, et compte tenu de sa meilleure tolérance, le clopidogrel reste le traitement de référence dans l'AOMI, et même si, 20 ans après CAPRIE, certains ont progressivement reconsidéré l'intérêt de celui-ci par rapport à l'aspirine dans cette indication. Son jeu égal avec un nouvel antiagrégant plaquettaire ne fait que renforcer l'intérêt du clopidogrel dans cette pathologie.

Ce résultat négatif ne fait que nous faire regretter un peu plus l'absence du vorapaxar dans notre pharmacopée, seul antiplaquettaire récent ayant prouvé un intérêt complémentaire à l'aspirine pour réduire les événements cardiovasculaires (y compris les événements ischémiques des membres inférieurs).



# www.e-cordiam.fr

Le site de référence en maladies cardiovasculaires et métaboliques

**RETROUVEZ TOUTES LES ACTUALITÉS :**

- Articles thématiques,
- Cas cliniques,
- Cordiam TV et interviews de leaders