Nouveaux développements dans l'anti-agrégation plaquettaire des syndromes coronaires aigus traités par angioplastie

■ M. GENEST* ■

>>> J. Lopez-Sendon (Madrid), en introduction du symposium, a rappelé les recommandations actuelles sur l'utilisation des antiagrégants plaquettaires dans la maladie coronaire : biantiagrégation plaquettaire (aspirine + thiénopyridine) durant 9 à 12 mois en cas de syndrome coronaire aigu et, de façon plus prolongée, en cas d'angioplastie avec pose de stent actif. J. Lopez-Sendon a également souligné la persistance de problèmes liés au délai d'action du clopidogrel et à l'existence de patients non répondeurs à cette molécule.

>>> C. Hamm (Bad Nauheim) a précisé les limites des thérapeutiques actuelles en relevant tout d'abord que le taux de décès cardiovasculaires et de récidives de syndrome coronaire aigu est encore de l'ordre de 7 à 9 %. Sous aspirine, le risque de décès ou d'infarctus du myocarde (IDM) passe de 12,2 à 6,2 % (RR : 0,47) ; dans CURE, le clopidogrel réduit les événements majeurs (décès, IDM, AVC) de 21 %. Enfin, l'étude PCI-CURE (dilatation associée au traitement médicamenteux) met en évidence le même résultat sur les critères décès et IDM. En cas de syndrome coronaire aigu sans sus-décalage de ST, les recommandations sont donc en faveur d'une dose de charge d'aspirine de 160 à 235 mg suivie d'un traitement de 75 mg/j à vie et d'une dose de charge de 300 mg de clopidogrel puis de 75 mg/j pendant au moins 12 mois. Le registre GRACE a montré une augmentation de l'utilisation du clopidogrel depuis ces recommandations.

Néanmoins, la réponse thérapeutique aux antiagrégants reste variable avec, pour l'aspirine par exemple 70,7 % de patients sensibles, 23,8 % de patients partiellement sensibles et 5,5 % de patients résistants. Dans une sous-analyse de l'étude HOPE, la résistance à l'aspirine se traduit par une augmentation des IDM, des AVC et de la mortalité cardiovasculaire.

En ce qui concerne le clopidogrel, la réponse suit une courbe de Gauss exprimant l'existence d'hypo-répondeurs et d'hyper-répondeurs avec les risques potentiellement associés de récidive ischémique ou d'hémorragie. Le clopidogrel est en fait une prodrogue nécessitant l'intervention du cytochrome P 450 pour être métabolisée en principe actif : cette étape expliquerait une grande partie de la variabilité de réponse au clopidogrel. Il existe par ailleurs un effet plafond de la dose de charge : si le fait d'augmenter la dose de charge de 300 à 600 mg réduit les résistances de 28 à 8 %, il n'y a plus guère d'effet bénéfique de cette augmentation au-delà. De plus, et ce dès 600 mg, le risque hémorragique est augmenté de façon substantielle. Enfin, il importe de respecter un délai optimal de l'administration par rapport à une angioplastie. Dans l'étude CREDO, le clopidogrel administré moins de 6 heures avant l'angioplastie n'apparaît pas supérieur au placebo alors qu'il l'est nettement lorsqu'il est il donné de manière plus précoce par rapport au geste.

Ces trois principaux éléments – persistance de récidives, existence de patients résistants et dépendance du délai d'administration – laissent donc une place importante et une marge de progression certaine pour de nouvelles thérapeutiques.

>>> Le prasugrel, antiagrégant rapide, puissant et fiable est, comme le clopidogrel, une prodrogue. M. Cattaneo (Milan) a néanmoins précisé que le clopidogrel nécessite l'intervention du cytochrome lors de deux étapes avec risque de saturation tandis que le prasugrel est initialement métabolisé par une estérase avant d'être soumis au cytochrome en une seule étape. Les concentrations de métabolite actif obtenues sont ainsi bien supérieures à celles du clopidogrel pour des doses de charge respectives usuelles de 60 mg pour le prasugrel et de 300 mg pour le clopidogrel. L'inhibition de l'activité plaquettaire est aussi bien supérieure à 24 heures (80 % pour le prasugrel à J1 contre 20 % pour le clopidogrel). Quel que soit le patient, la variabilité interindividuelle de la réponse est inférieure sous prasugrel que sous clopidogrel.

Chez les coronariens, les études montrent que 52 % des patients sont considérés à J1 comme non répondeurs au clopidogrel contre 3 % pour le prasugrel après dose de charge. Dans l'étude PRINCIPLE TIMI 44 comparant le prasugrel au clopidogrel (600 mg vs 60 mg en charge) lors d'une angioplastie programmée à 24 heures, les pourcentages d'antiagrégation plaquettaire étaient respectivement de 30 et de 60 %.

►

Au total, la biotransformation du prasugrel dépend moins du cytochrome, il est plus rapidement transformé en son métabolite actif avec une inhibition plaquettaire plus puissante et une moindre variabilité interindividuelle de la réponse anti-agrégante.

>>> La traduction clinique attendue de ces bénéfices, mise en évidence dans l'étude TRITON TIMI 38, a été présentée par J. Neumann (Fribourg). Cet essai pivot a porté sur 13 608 patients avec syndrome coronarien aigu et angioplastie percutanée programmée et a comparé l'effet du clopidogrel en comparaison au prasugrel (dose de charge de 300 mg vs 60 mg et dose d'entretien de 75 mg vs 10 mg sur 6 à 15 mois). Le critère primaire composite regroupant mortalité cardiovasculaire, IDM non fatal et AVC non fatal a été significativement réduit en faveur du prasugrel (12,1 % vs 9,9 % ; p < 0,001), soit une diminution du risque relatif de 19 %.

Dans l'important sous-groupe des patients diabétiques, le prasugrel a réduit le risque relatif de décès cardiovasculaires, d'IDM et d'AVC non mortels de 30 % (p < 0,001). De surcroît, sur le critère secondaire évaluant les thromboses de stent, le prasugrel a démontré une réduction du risque de 52 % (p < 0,0001).

Des réductions de risque en faveur du prasugrel ont aussi été observées à 30 jours (HR = 0,78, p < 0,001) et à 90 jours (HR = 0,79, p < 0,001) en ce qui concerne le critère composite secondaire : décès de cause cardiovasculaire, IDM non fatal, ou revascularisation du vaisseau cible. Un tel bénéfice a également été montré à la fin de la période de suivi pour le critère décès de cause cardiovasculaire, IDM, AVC ou réhospitalisation pour ischémie (HR = 0,84, p < 0,001). En revanche, 2,4 % des patients sous prasugrel ont présenté au moins un épisode de saignement majeur non lié à un pontage aortocoronarien contre 1,8 % dans le groupe clopidogrel (p = 0,03).

Sur la base d'une analyse prenant en compte un critère composite incluant la mortalité totale et les saignements majeurs, le bénéfice clinique "net" en faveur du prasugrel comparé au clopidogrel se traduit par une réduction significative de 13 % de l'ensemble de ces événements (12,2 vs13,9 ; p = 0,004). **Au total, pour 1 000 patients traités par le prasugrel par rapport au clopidogrel dans l'essai, 23 infarctus du myocarde ont été évités et 6 saignements majeurs supplémentaires ont été observés.**

L'essai TRITON a par ailleurs permis d'identifier 3 sous-groupes de patients présentant un risque accru de saignement majeur : patients âgés de 75 ans et plus, ou pesant moins de 60 kg, ou ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT. Sont évaluées actuellement les données pharmacocinétiques de plusieurs études, incluant TRITON, afin de déterminer si une dose plus faible de prasugrel serait appropriée chez certains patients. Parmi les patients ne présentant pas ces facteurs de risque (80 % des 13 608 patients de l'étude), il n'a pas été observé de différence significative concernant les saignements majeurs entre les groupes prasugrel et clopidogrel (2 % vs 1,5 %, p = 0,17).

>>> Pour conclure ce symposium, G. Montalescot (Paris) est revenu sur la sous-analyse de TRITON montrant que le traitement par prasugrel comparé au clopidogrel réduit de 9,7 à 7,4 % (p < 0 0001), soit de 24 % en valeur relative, le risque d'IDM de novo ou récurrents, quel que soit le moment de survenue, en périangioplastie ou dans la phase chronique de traitement à long terme de manière spontanée. Cette réduction des IDM était significative et nette dès les 3 premiers jours (19 %), mais aussi lors du suivi (31 %).

Parmi les 3 534 patients avec IDM et sus-décalage initial ou STEMI à l'inclusion, qui constituaient un sous-groupe déterminé à l'avance, le risque relatif du critère primaire a diminué de 32 % à 30 j et de 21 % en fin de suivi. A 30 j, les critères de mortalité, d'IDM et de thromboses de stent ont été individuellement significatifs et le restaient à 15 mois, contrairement à la mortalité globale. Enfin, toujours dans ce sous-groupe STEMI, le sur-risque de saignement majeur non lié à un pontage n'était pas significativement augmenté sous prasugrel versus clopidogrel.

En cas de diabète, là encore, le risque relatif du critère composé a été réduit de 30 % sans excès de saignements et, en cas de mise en place de stent, le risque était abaissé dans tous les cas.

Le bénéfice du prasugrel apparaît d'autant plus déterminant que les patients sont à risque, que ce soit du fait d'un sus-décalage, d'un diabète ou de la mise en place d'un stent. Si les arguments d'efficacité en faveur du prasugrel semblent déjà importants dans les études de phase 2, ils ont été confortés par les résultats cliniques de TRITON TIMI 38, en particulier chez les patients les plus sévères. ■

* Service de Cardiologie, Centre hospitalier, PROVINS.

Communications présentées dans le cadre d'un symposium satellite organisé par Daiichi-Sankyo et Lilly.