

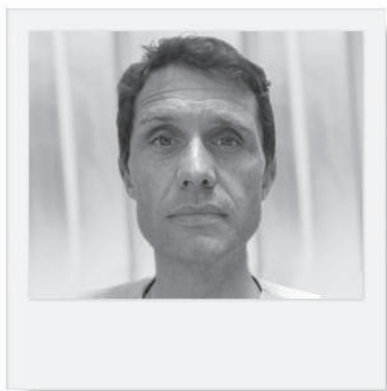
CONGRÈS European Society of Cardiology

Etude TRILOGY : qu'en retenir pour le praticien ?

RÉSUMÉ : L'étude TRILOGY s'est intéressée au bénéfice éventuel que pouvait apporter le prasugrel versus le clopidogrel chez des patients présentant un SCA sans sus-décalage du ST non revascularisé.

Après inclusion de plus de 9 000 patients, la seule conclusion scientifiquement possible de cet essai est que, dans cette situation, le prasugrel n'apporte pas de bénéfice. Cela ne signifie pas que le prasugrel n'est pas un antiplaquettaire supérieur au clopidogrel. Le dessin de l'étude est complexe et n'intéresse qu'une proportion de patients qui sont rares dans nos centres. Les critères d'inclusion prêtent fortement à discussion.

Les bonnes nouvelles sont qu'en termes de sécurité le prasugrel ne donne pas plus d'hémorragies sévères que le clopidogrel. Enfin, TRILOGY est la seule étude qui apportera des données sur la sécurité d'emploi de la dose de 5 mg utilisée dans cet essai chez les patients de plus de 75 ans.



→ E. FERRARI
CHU, NICE.

L'étude TRILOGY a été présentée à Munich au congrès Européen de Cardiologie et publiée on line en même temps dans le *New England Journal of Medicine* [1].

[L'étude : le design (fig. 1)

Cette étude avait pour objectif de comparer, chez des patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu (SCA), sans sus-décalage persistant du ST, avec ou sans élévation de la tropo-nine, un bras thérapeutique "usuel" aspirine + clopidogrel versus une nouvelle double anti-agrégation plaquettaire aspirine + prasugrel. Le critère principal était la combinaison des décès cardiovasculaires, des infarctus du myocarde et des AVC, donc un critère clinique très pertinent. Le design de TRILOGY intégrait le fait qu'au-delà de 75 ans et chez les moins de 60 kg, les patients ne devaient plus recevoir la dose standard de prasugrel à savoir 10 mg, mais une dose de 5 mg.

Rappelons que :

- les études CURE et PCI-CURE [2, 3] avaient montré la supériorité de l'association aspirine + clopidogrel versus aspirine seule dans le SCA ST-, que les patients soient revascularisés ou pas ;
- l'étude TRITON [4] a plus récemment montré la supériorité de l'association aspirine + prasugrel versus aspirine + clopidogrel dans le SCA qui doit être revascularisé.

TRILOGY est une étude de supériorité. Le calcul du nombre de patients a été fait en postulant, chez les moins de 75 ans, une réduction du risque relatif du prasugrel versus clopidogrel de 22 %. Si cette condition était remplie, d'autres comparaisons, chez les plus de 75 ans en particulier, pouvaient être envisagées.

[Les résultats (fig. 2)

Ont été inclus 9 326 patients, 7 243 de moins de 75 ans et 2 083 de plus de 75,

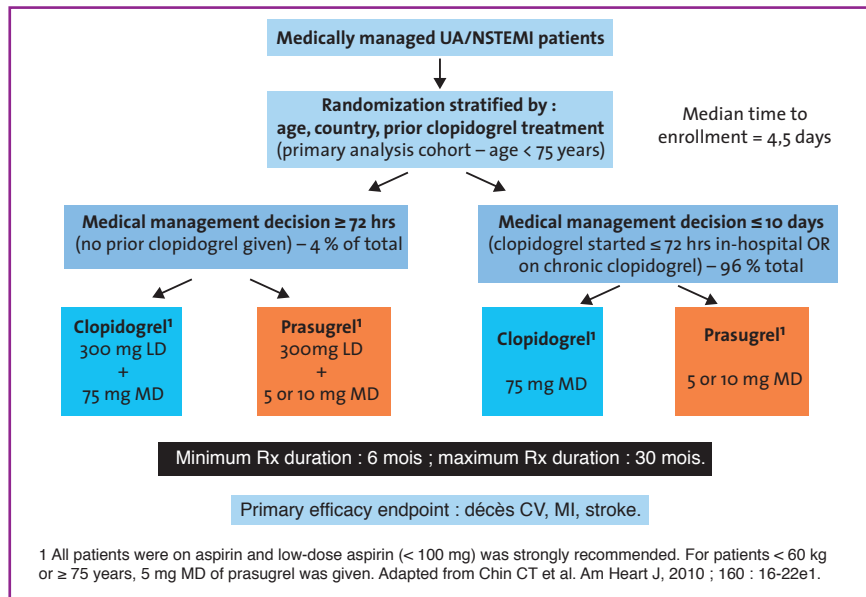


Fig. 1: TRILOGY : dessin de l'étude.

avec un suivi médian de 17 mois et un suivi maximal de 30 mois.

Le résultat principal montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements (13,9 % d'événements dans le groupe prasugrel versus 16 % dans le groupe clopidogrel). Dans cette

situation, l'association aspirine + prasugrel n'est significativement pas supérieure à aspirine + clopidogrel. C'est la seule conclusion légitime qui puisse être tirée de cette étude.

En dehors de cette conclusion de non-supériorité, le résultat de TRILOGY qui peut être mis en avant est que ces sus-

pensions de SCA qui ne sont pas revascularisés ont un pronostic qui n'est pas très favorable puisque le taux d'événements est de 16 % (dans le bras clopidogrel) sur le suivi maximal de 30 mois. Ce résultat mérite d'être confronté à ceux de l'étude CURE. En effet, parmi les 12 000 patients de CURE, près de 8 000 n'avaient pas été revascularisés; le bénéfice chez ces patients était sensiblement identique à celui du groupe revascularisé. Dans CURE, le taux d'événements (décès/AVC/infarctus) dans le groupe placebo était de 11,4 %.

Les interrogations sur le dessin de l'étude

Avant de passer en revue les hypothèses qui peuvent être mises en avant, nous voudrions revenir sur le dessin de cette étude et sa pertinence.

Les patients inclus dans TRILOGY présentaient un syndrome coronaire aigu qui ne devait pas être revascularisé. La randomisation entre clopidogrel et prasugrel pouvait se faire jusqu'à 10 jours après l'événement classifiant. Le rationnel de l'étude partait du principe qu'il y a encore beaucoup de patients qui ne bénéficient pas d'une revascularisation après un SCA ST-. Cette situation, si elle est encore fréquente dans certains pays, ne représente qu'une petite proportion des malades que l'on voit tous les jours dans nos centres (de l'ordre de 5 % dans les différents registres et essais multicentriques menés sur ce thème).

Ce qui est plus déstabilisant dans le protocole de TRILOGY est qu'une majorité des patients inclus n'ont pas bénéficié d'une coronarographie diagnostique! En effet, seuls un peu plus de 40 % d'entre eux ont bénéficié d'une angiographie coronaire. Aucune indication n'est pour l'instant donnée quant à la raison: impossibilité logistique de coronarographie diagnostique? Etat du

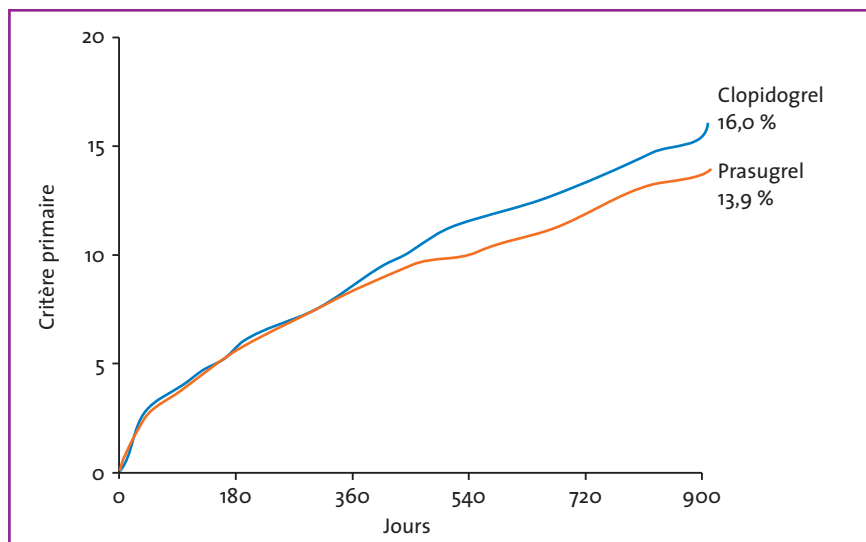


Fig. 2: TRILOGY : critère principal d'efficacité (décès CV, IDM, AVC) dans la cohorte des patients de moins de 75 ans.

CONGRÈS European Society of Cardiology

patient? Contre-indication à la coronarographie? L'âge moyen de la population n'était pourtant pas très avancé puisque dans le groupe des moins de 75 ans, l'âge moyen était de 62 ans et de 66 ans si l'on considère toute la population. Donc, dans TRILOGY, 60 % de ces patients "plutôt jeunes", présentant "un syndrome coronaire aigu", ont été traités médicalement sans que l'on connaisse leur anatomie coronaire. Très clairement, cela ne correspond pas du tout aux habitudes de la plupart des centres français et européens. Il faudrait même alors parler de "suspicion de SCA". On sait que certaines situations peuvent mimer un SCA, sans que la coronarographie ne retrouve de sténoses à traiter: Tako-Tsubo, myocardite, angor à coronaires saines...; le traitement antiagrégant plaquettaire (AAP) au moins dans les deux premières situations ne peut avoir d'efficacité.

L'autre point méthodologique est le délai de 10 jours autorisé lors de la randomisation. Dans la quasi-totalité des cas, c'est cette option de randomisation tardive qui a été choisie (96 % des patients ont été randomisés 72 heures à 10 jours après l'événement avec un délai moyen de 4,5 jours). On peut penser que le traitement AAP à l'étude aurait gagné à être introduit plus tôt. D'ailleurs, dans CURE, le bénéfice du clopidogrel se dessinait très vite dès les premiers jours.

L'objectif de supériorité de TRILOGY était très (beaucoup trop?) optimiste, tablant sur une supériorité de 22 %, soit plus que ce que clopidogrel avait apporté dans CURE en sus de l'aspirine et plus que ce que le prasugrel avait apporté dans TRITON versus clopidogrel.

Les hypothèses possibles

Comment peut-on traduire autrement les résultats de TRILOGY?

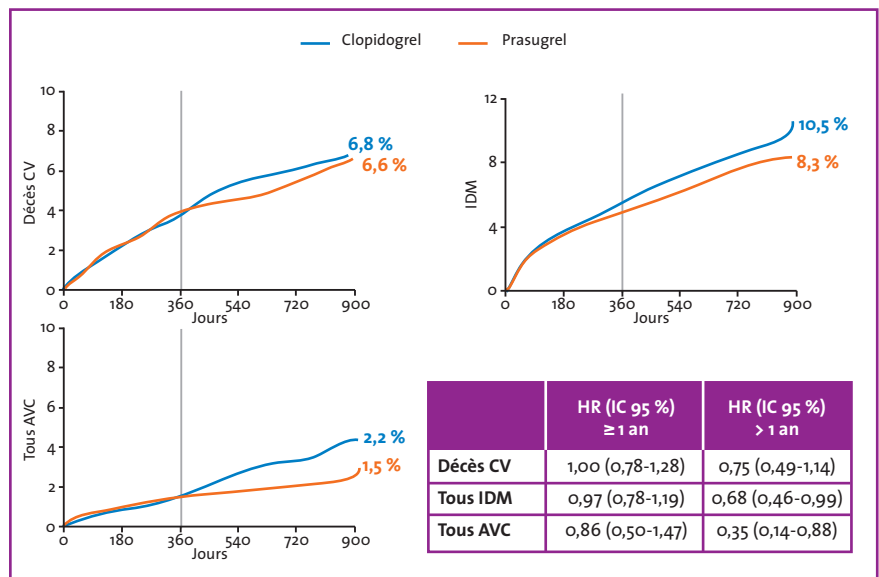


FIG. 3: Résultats sur les critères séparés.

On aurait envie de dire que, dans TRILOGY, le prasugrel, s'il n'est pas plus efficace est au moins équivalent au clopidogrel, au prix d'un petit surrisque hémorragique qui ne concerne heureusement pas les hémorragies vitales ou graves. Mais une étude visant la supériorité – et qui ne la montrerait pas – ne permet pas toujours d'avancer scientifiquement cette conclusion.

A la lecture des courbes de Kaplan-Meier, on peut avoir l'impression qu'un bénéfice du prasugrel se dessine au-delà du 12^e mois (fig. 3). En effet, tant sur le critère principal combiné, que sur chacun des trois critères pris isolément, il existe une divergence des courbes avec une tendance à un effet favorable du prasugrel après un an, particulièrement d'ailleurs dans les AVC (ce qui serait une nouveauté). Difficile à expliquer. Pourquoi le prasugrel ne serait-il pas plus efficace lors des 12 premiers mois alors que le taux d'événements est important? Par ailleurs, cela irait à contresens de beaucoup de données actuelles sur la prolongation d'une bithérapie au long cours [5]. De toute

façon, aucun de ces résultats n'est significatif et la règle est de ne pas conclure sur ce type "d'impressions". En revanche, cela peut être une piste à explorer dans une étude dédiée.

Serait-il possible que dans l'angor instable "refroidi" après plusieurs jours, l'efficacité de l'association antiplaquettaire soit moindre que chez les patients angioplastiés? Cela est tout à fait possible. L'angioplastie constitue, par elle-même, une agression de la plaque qui vient se rajouter à la rupture de plaque initiale et pourrait représenter une situation dans laquelle une bithérapie anti-plaquettaire serait plus nécessaire.

A-t-on atteint un taux d'efficacité optimal avec le traitement actuel (pas seulement avec les antiagrégants mais du fait des statines) qui fait que tout nouveau bénéfice est très difficile à démontrer? Compte tenu du taux d'événements important dans cette population, il faut espérer que ce n'est pas le cas et qu'il y a mieux à faire.

Enfin, notons que, dans TRILOGY, au moins deux résultats de sous-groupes

sont intéressants à ressortir qui confirment ou infirment des données préétablies :

>>> Le premier qui va dans le sens de ce que l'on suppose depuis plusieurs années, à savoir que la coprescription d'un IPP avec le clopidogrel chez des patients à haut risque diminue de façon importante son bénéfice. Dans TRILOGY, le prasugrel est nettement supérieur au clopidogrel chez les patients qui avaient un IPP. Dont acte.

>>> L'autre, en revanche, va en sens contraire de ce que l'on sait. En effet, dans TRITON, l'existence d'un diabète était une situation où le prasugrel était très supérieur au clopidogrel. Ce n'est plus le cas dans TRILOGY.

En conclusion, dans la situation particulière de TRILOGY, le prasugrel n'est pas plus efficace que le clopidogrel. Cela est le seul message qui peut légitimement ressortir de TRILOGY. Le reste ne peut être retenu scientifiquement et devrait être mis au ban des spéculations, mais peut aussi représenter des pistes pour une évaluation future.

Qu'est-ce que cette étude va changer pour la pratique quotidienne du prescripteur ?

>>> Le prasugrel est clairement un AAP plus puissant et plus rapide d'action que le clopidogrel. Le signal est qu'il faut cependant rester dans les AMM qui ressortent des études randomisées et qu'il est probablement prématuré d'élargir la prescription du prasugrel à d'autres situations.

>>> Une donnée importante dans TRILOGY est la donnée de sécurité

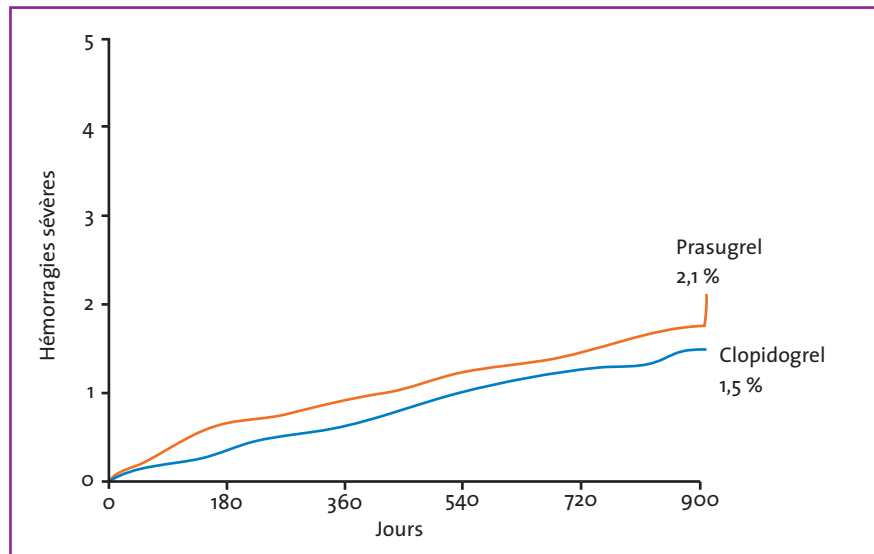


FIG. 4 : Résultats sur les saignements.

(fig. 4) : chez des patients de moins de 75 ans, le prasugrel à la posologie de 10 mg/j n'entraîne pas une augmentation des hémorragies sévères.

>>> La dernière conclusion ressort du groupe des patients de plus de 75 ans qui ont été inclus dans cette étude. C'est la dose de 5 mg qui a été utilisée dans cette situation. Cela est important puisqu'il s'agit des premières données cliniques sur cette dose de 5 mg. Données qui seront présentées au Congrès de la Société canadienne de Cardiologie en octobre. Nous saurons alors si cette dose, qui à ce jour n'a pas été retenue en France mais qui a été acceptée dans la plupart des pays du monde sur des données pharmacocinétiques, est légitime chez les sujets les plus âgés.

Bibliographie

1. ROE MT *et al.* Trilogy: Prasugrel versus Clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularisation. *New Engl J med*, 2012. On line.

2. YUSUF S *et al.* Effects of Clopidogrel ion addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001; 345: 494-502.
3. MEHTA SR *et al.* PCI-Cure: Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001; 358: 527-533.
4. WIVIOTT SD *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2001-2015.
5. BHATT DL *et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1706-1717.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.