

Comptes rendus ESC

Étude ISAR-REACT 5

Dans le syndrome coronaire aigu, une stratégie antithrombotique de type PLATO n'est pas supérieure à une stratégie antithrombotique de type TRITON

“L'inattendu est souvent arrivé.”

~ Proverbe allemand

Chez des patients ayant un syndrome coronaire aigu, avec ou sans sus-décalage du segment ST, l'étude ISAR-REACT 5 a été construite pour démontrer la supériorité d'une stratégie antithrombotique de type PLATO par rapport à une stratégie antithrombotique de type TRITON. Ces deux stratégies diffèrent par deux éléments essentiels : le premier est que la première repose sur du ticagrelor et la seconde sur du prasugrel, le deuxième est que, dans les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST, dans la première stratégie, le ticagrelor est administré d'emblée, c'est-à-dire avant la coronarographie, alors que dans la seconde le prasugrel est administré uniquement une fois l'anatomie coronaire connue et l'angioplastie envisagée.

L'étude ne démontre pas l'hypothèse qu'elle évaluait et montre même un résultat inverse dans lequel la stratégie TRITON semble apporter un bénéfice clinique supérieur à la stratégie PLATO et ce, quel que soit le type de syndrome coronaire aigu pris en charge.

Pour autant, l'étude a de nombreuses limites qui rendent ses résultats plus informatifs que probants. Elle pose néanmoins les questions de l'utilité du prétraitement dans le syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST et du bénéfice clinique respectif du prasugrel et du ticagrelor.

En définitive et du fait de son protocole, cette étude ne permet aucune conclusion fiable car si elle évalue deux stratégies (prétraitement par rapport à pas de prétraitement dans certains syndromes coronaires aigus), ces deux stratégies reposent aussi sur deux traitements différents dont on ne connaît pas les rapports bénéfice/risque comparatifs.

→ F. DIÉVART¹, T. ANGOULVANT²

¹ ELSAN Clinique Villette, DUNKERQUE.

² Unité de pharmacologie clinique et évaluation des thérapeutiques, CHU de TOURS.

L'étude ISAR-REACT 5 montre que, dans la prise en charge d'un syndrome coronaire aigu (SCA), une stratégie similaire à celle de l'étude TRITON (administration d'emblée de prasugrel en cas de sus-décalage du segment ST ou STEMI et uniquement lorsque l'anatomie coronaire est connue en cas d'absence de sus-décalage du segment ST, NSTEMI) est supérieure à améliorer le pronostic par rapport à une stratégie similaire à celle de l'étude PLATO (administration d'emblée du ticagrelor en cas de STEMI et de NSTEMI).

Cette étude pose plusieurs questions, notamment :

- celle du bénéfice du prétraitement dans la prise en charge du NSTEMI : en d'autres termes, est-il bénéfique de proposer d'emblée un traitement par un antagoniste des récepteurs P2Y₁₂ dans la prise en charge d'un NSTEMI ou faut-il attendre de connaître l'anatomie coronaire et avoir prévu une angioplastie pour administrer ce traitement ?
- celle des bénéfices et risques respectifs du prasugrel et du ticagrelor : en d'autres termes, une molécule serait-elle meilleure qu'une autre ?

Comptes rendus ESC

Les modalités et limites de l'étude ISAR-REACT 5 ne permettent pas de répondre de façon fiable à ces deux questions. Elles incitent cependant à ne pas proposer de prétraitement en cas de prise en charge d'un NSTEMI pour lequel une coronarographie est prévue.

La controverse du prétraitement

Par prétraitement, on entend le fait d'administrer préalablement à une angioplastie coronaire, plutôt que per- ou post-procédure, un antiagrégant du groupe des antagonistes des récepteurs P2Y₁₂ et ce, essentiellement chez des patients pris en charge pour un NSTEMI. Sur ce sujet, il existe une controverse concernant le meilleur choix comme en témoignent deux articles parus dans *Circulation* en 2014, l'un signé Marco Valgimigli étant pour le prétraitement, l'autre signé Jean-Philippe Collet étant contre et tous deux de façon argumentée.

Nous allons exposer quelques-unes des notions utilisées dans cette controverse avant de rapporter les résultats de l'étude ISAR-REACT 5 afin de juger en quoi cette étude pourrait modifier les termes de cette controverse. Le cas du STEMI ne sera pas développé. Rappelons que les études COMMIT/CCS et CLARITY-TIMI 28 ont validé (bien qu'imparfaitement) l'utilité d'un traitement d'emblée par aspirine et clopidogrel dans le STEMI, qu'il y ait ou non angioplastie primaire.

1. Tout commence avec l'étude CURE et le sous-groupe PCI-CURE

Avant l'étude CURE, la prise en charge des NSTEMI par des antithrombotiques reposait sur l'aspirine et une héparine avec éventuellement lors d'une angioplastie coronaire un anti-GpIIb/IIIa par voie injectable. En per- et post-angioplastie et en cas de stent de la ticlopidine ou du clopidogrel était proposé pour 1 mois.

L'étude CURE a débuté en décembre 1998 et ses résultats ont été publiés en août 2001. L'objectif était d'évaluer si l'ajout d'un traitement par clopidogrel à l'aspirine, dès la prise en charge initiale, peut améliorer le pronostic à 1 an de patients pris en charge pour un NSTEMI. Cette étude a quelques particularités. Elle a été conduite à une époque où la preuve d'une prise en charge invasive précoce des NSTEMI, essentiellement par angioplastie, n'était pas établie et la pratique d'une angioplastie précoce n'était donc pas recommandée dans cette étude. Le traitement par clopidogrel a été évalué en double aveugle contre placebo et administré (avec une dose de charge de 300 mg) aussi précocement que possible après la randomisation et donc avant une éventuelle angioplastie coronaire. Une angioplastie coronaire précoce n'a été effectuée que chez 21 % des patients inclus dans l'étude. Une analyse complémentaire des patients ayant eu une angioplastie avait été programmée et a fait l'objet d'une publication : l'étude PCI-CURE.

L'étude CURE a montré, au terme d'un suivi moyen de 9 mois, une diminution significative des événements du critère primaire (décès CV, IDM et AVC) et de 20 % en valeur relative sous clopidogrel par rapport au placebo (incidence des événements dans ce groupe de 11,4 % ; NNT : 47), avec une augmentation significative des événements hémorragiques majeurs de 38 % en valeur relative (incidence dans le groupe placebo : 2,7 % ; NNH : 100), soit une balance bénéfice/risque en faveur de l'utilisation du clopidogrel.

Dès lors, le clopidogrel est devenu un traitement validé de la prise en charge du NSTEMI, en sus de l'aspirine.

Chez les patients ayant eu une angioplastie coronaire, les résultats ont montré une réduction significative des événements ischémiques sous clopidogrel sans augmentation significative des hémorragies majeures. Il est à noter que, dans ce sous-groupe, le protocole était particu-

lier. Dans le groupe contrôle, les patients recevaient le placebo de clopidogrel dès la randomisation, puis du clopidogrel lors de l'angioplastie et ensuite pendant 4 semaines (avec arrêt du placebo en aveugle), et retournaient ensuite dans le groupe dans lequel ils avaient été randomisés et reprenaient donc le placebo. Dans le groupe intervention, les patients recevaient du clopidogrel en dose de charge dès la randomisation, puis une dose de 75 mg par jour, le traitement était arrêté per-angioplastie pour qu'ils reçoivent tous du clopidogrel en post-angioplastie, en ouvert et pendant 4 semaines, puis l'aveugle était repris et donc les patients recevaient de nouveau du clopidogrel. Le fait que les patients des 2 groupes ont reçu du clopidogrel en per- et post-angioplastie peut contribuer à faire qu'il n'y ait pas eu de différence dans l'incidence des hémorragies dans PCI-CURE.

Quoi qu'il en soit, du fait des modalités du protocole et l'étude CURE, il a été admis que le clopidogrel devait être administré aussi précocement que possible lors de la prise en charge d'un NSTEMI, validant la notion de prétraitement. C'est-à-dire qu'il a paru bénéfique que l'administration du clopidogrel soit effectuée préalablement à une coronarographie et donc à une angioplastie coronaire, donc avant que l'anatomie coronaire soit ou non connue (angioplastie programmée ou potentielle) lors de la prise en charge d'un NSTEMI. Il s'agissait toutefois d'un raisonnement par défaut pour plusieurs raisons et notamment par le fait que le résultat enregistré ait été obtenu dans un sous-groupe, le fait que l'étude n'avait pas été spécifiquement faite pour évaluer un prétraitement, et ainsi, une partie du bénéfice enregistré pouvait n'avoir été due qu'à la prolongation du traitement bien au-delà de l'angioplastie. Ce à quoi il peut être opposé qu'un bénéfice clinique significatif avait été constaté dès le 30^e jour post-angioplastie, mais il s'agissait d'une sous-analyse d'un sous-groupe...

2. Les nouveaux antiagrégants, antagonistes du récepteur P2Y12

Lorsque deux nouveaux antiagrégants plaquettaires antagonistes des récepteurs au P2Y12 furent disponibles, le prasugrel et le ticagrelor, du fait des résultats des études CURE, COMMIT-CCS et CLARITY établissant le clopidogrel comme traitement de référence dans la prise en charge des SCA, pour évaluer leur apport dans cette situation clinique ils furent comparés au clopidogrel. Les deux études pivots de cette comparaison ont été effectuées en double aveugle.

Le prasugrel a été évalué dans l'étude TRITON dont le protocole peut paraître particulier. En effet, si dans le STEMI, le prasugrel ou son comparateur, le clopidogrel, étaient administrés dès la prise en charge initiale et notamment avant une angioplastie primaire, dans les NSTEMI, la randomisation pour le prasugrel ou le clopidogrel ne devait avoir lieu qu'une fois que la coronarographie avait été effectuée et qu'une décision d'angioplastie coronaire avait été prise. Il n'y avait donc pas de prétraitement par clopidogrel ou prasugrel chez ces patients, ce qui semble paradoxal par rapport aux données censées être validées par l'étude PCI-CURE. Cette particularité du protocole pouvait laisser envisager une limite de validité externe dans cet essai, c'est-à-dire une évaluation d'un traitement contre un comparateur sans que la stratégie d'utilisation du comparateur n'ait été validée. L'étude a montré un bénéfice clinique net du prasugrel par rapport au clopidogrel sauf dans trois situations cliniques définies *a posteriori* : un antécédent d'AVC ou d'AIT (dans ce cas, le traitement est apparu néfaste), un âge supérieur à 75 ans et un poids inférieur à 60 kg (dans ces deux cas, il n'y avait aucun bénéfice clinique net).

Le ticagrelor a été évalué dans l'étude PLATO ayant comme particularité de reprendre le protocole de l'étude CURE tout en incluant aussi les STEMI dès lors qu'il était prévu une angioplastie

primaire. Les patients avec NSTEMI pouvaient être traités médicalement, par angioplastie coronaire ou par pontage coronaire. Dès lors que le protocole était similaire à celui de l'étude CURE, c'est-à-dire que le ticagrelor ou le clopidogrel étaient administrés dès la randomisation et en amont d'une éventuelle coronarographie, il est considéré que, dans l'étude PLATO, les patients ayant eu une angioplastie avaient un prétraitement par antagoniste des récepteurs au P2Y12. Cette étude a montré un résultat très favorable du traitement par ticagrelor, avec même une diminution de la mortalité totale apparue comme significative.

Dès lors et en toute logique, pour de nombreux observateurs, la synthèse de ces études pouvait et devait conduire à penser :

- que le prétraitement est une notion validée ;
- que l'étude PLATO ayant un protocole plus proche de celui de l'étude CURE que celui de l'étude TRITON, elle permet une meilleure appréciation de l'effet respectif des molécules comparées ;
- que dès lors que la mortalité totale était réduite dans l'étude PLATO, il était préférable d'utiliser une stratégie thérapeutique telle que celle utilisée dans l'étude PLATO, c'est-à-dire à la fois un prétraitement et à la fois le ticagrelor.

3. Le problème du prétraitement

Une des questions posées par l'ensemble de ces études est : le prétraitement repose-t-il sur une base suffisamment solide pour constituer une pratique validée et à généraliser ? Comme on l'a vu, la potentielle validation initiale de ce prétraitement reposait sur le sous-groupe des patients ayant eu une angioplastie coronaire dans l'étude CURE.

Dans les suites de l'étude CURE, plusieurs études ont été conduites spécifiquement pour évaluer l'apport du prétraitement dans l'angioplastie coronaire,

et notamment les études PROBE-CIPAMI, ARMYDA-5 PRELOAD, celle de Davlouros, PRAGUE-8, CREDO. En 2012 paraissait dans le JAMA une méta-analyse de ces études et de divers sous-groupes d'essais thérapeutiques contrôlés. La conclusion de ce travail portant sur 8 608 patients inclus dans des essais thérapeutiques contrôlés était que le prétraitement n'est pas associé à une réduction de la mortalité totale mais à un risque réduit d'événements cardiaques majeurs sans majoration significative du risque d'hémorragies majeures. Une actualisation de ce travail, parue en 2014, arrivait aux mêmes conclusions principales à quelques exceptions près, et notamment au fait que le risque d'hémorragies majeures était significativement augmenté, au fait que le taux de thrombose de stent, d'AVC et de revascularisation en urgence n'était pas modifié par le prétraitement par rapport à l'absence de prétraitement. Enfin, les auteurs concluaient en 2014 que le résultat favorable de leur travail était essentiellement dû à deux études déjà anciennes (PCI-CURE et CREDO) et, dans leurs conclusions, ils ne recommandaient pas l'utilisation en routine du prétraitement chez les patients pris en charge pour un NSTEMI. La controverse continuait.

Au-delà du problème spécifique au clopidogrel, deux études allaient aussi remettre en cause la pratique du prétraitement avec le ticagrelor et avec le prasugrel :

>>> Ainsi, dans l'étude ATLANTIC, il a été montré que, chez des patients devant avoir une angioplastie primaire pour un STEMI, le ticagrelor administré dès la prise en charge du patient dans l'ambulance n'est pas supérieur à son administration différée, à l'hôpital, pour obtenir un grade TIMI 3 de l'artère responsable lors de l'angioplastie ou pour obtenir une résolution de plus de 70 % du sus-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme avant l'angioplastie.

>>> Ainsi, dans l'étude ACCOAST, un prétraitement par du prasugrel, par rapport à un traitement différé au moment

Comptes rendus ESC

de l'angioplastie coronaire, n'a pas eu d'effet sur le pronostic de patients ayant une angioplastie coronaire pour un NSTEMI et a augmenté le risque d'hémorragies majeures. Encore un élément paraissant défavorable au prasugrel.

L'étude ISAR-REACT 5

L'étude ISAR-REACT 5 a donc évalué si une stratégie du type PLATO apporte un bénéfice supérieur à une stratégie du type TRITON chez des patients pris en charge pour un SCA (*fig. 1*).

1. Protocole

Les points importants à retenir concernant le protocole de l'étude ISAR-REACT 5 sont les suivants :

- cette étude a été un essai thérapeutique contrôlé, randomisé, conduit en ouvert ;
- elle a inclus des patients hospitalisés pour un STEMI ou un NSTEMI devant avoir une exploration coronaire invasive planifiée, dans l'objectif d'effectuer une angioplastie coronaire ;
- les patients étaient randomisés pour avoir :

- soit du ticagrelor à la dose de charge de 180 mg dès la randomisation, continué par la dose de 90 mg 2 fois par jour pendant 1 an ;

- soit du prasugrel à la dose de charge de 60 mg, continué par la dose de 10 mg

1 fois par jour pendant 1 an (ou 5 mg par jour en cas d'âge > 75 ans ou de poids < 60 kg). Le début du traitement par le prasugrel dépendait de la présentation clinique : dès que possible en cas de STEMI, dès l'anatomie coronaire connue dans les autres cas (c'est-à-dire sans prétraitement avant la coronarographie mais administré avant l'angioplastie coronaire). Chez les patients chez lesquels, une fois la coronarographie effectuée, il n'y avait pas d'indication de revascularisation, une double anti-agrégation plaquettaire devait être proposée comprenant le traitement déterminé à la randomisation ;

- le critère primaire évalué était composé des décès, IDM ou AVC à 1 an ;

- le critère de sécurité évalué à 1 an était composé des hémorragies de type 3 à 5 selon la définition BARC ;

- le protocole statistique reposait sur une hypothèse de 10,0 % d'événements dans le groupe ticagrelor et de 12,9 % dans le groupe prasugrel, et il a été évalué qu'il serait nécessaire d'inclure 4 000 patients pour qu'une diminution des événements de 22,5 % dans le groupe sous ticagrelor soit significative avec un test alpha bilatéral à 0,05.

2. Résultats

Les points importants à retenir concernant les résultats sont les suivants :

- 4 018 patients ont été inclus ;

- ils étaient âgés en moyenne de 64,5 ans ;
- 13 % avaient un angor instable, 46 % un NSTEMI et 41 % un STEMI ;

- 84 % ont eu une angioplastie coronaire, 2 % une chirurgie de pontage coronaire et 14 % un traitement médical exclusif ;
- la dose de charge du traitement alloué a été plus souvent donnée chez les patients du groupe ticagrelor (98,7 %) que chez les patients du groupe prasugrel (86,1 %) ;

- le traitement à l'étude a été interrompu à la sortie du milieu hospitalier chez 15 % des patients randomisés dans le groupe ticagrelor et chez 12 % des patients randomisés dans le groupe prasugrel ;

- au terme du suivi de 1 an, il y a eu significativement plus d'événements du critère primaire dans le groupe sous ticagrelor (184 soit 9,3 %) que dans le groupe sous prasugrel (137 soit 6,9 %) avec une augmentation relative du risque de 36 % (HR : 1,36 ; IC 95 % : 1,09-1,70 ; $p = 0,006$) ;

- le résultat a été homogène que les patients aient eu un STEMI, un NSTEMI ou un angor instable ;

- il n'y a pas eu de différence significative concernant la mortalité totale (HR : 1,23 ; IC 95 % : 0,91-1,68) ou le risque d'AVC (HR : 1,17 ; IC 95 % : 0,63-2,15) mais une augmentation significative des IDM chez les patients du groupe sous ticagrelor par rapport aux patients du groupe sous prasugrel (respectivement, 96 soit 4,8 % et 60 soit 3,0 % ; HR : 1,63 ; IC 95 % : 1,18-2,25) ;

- il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant les hémorragies BARC 3 à 5 (critère de sécurité) avec 95 événements sous ticagrelor (5,4 %) et 80 sous prasugrel (4,8 % ; HR : 1,12 ; IC 95 % : 0,83-1,51).

Commentaires

Que peut-on conclure de cette étude de façon fiable ? Dans l'absolu, peu de chose puisque l'hypothèse sur laquelle elle repose n'a pas été confirmée et que c'est même l'inverse qui a été montré. On

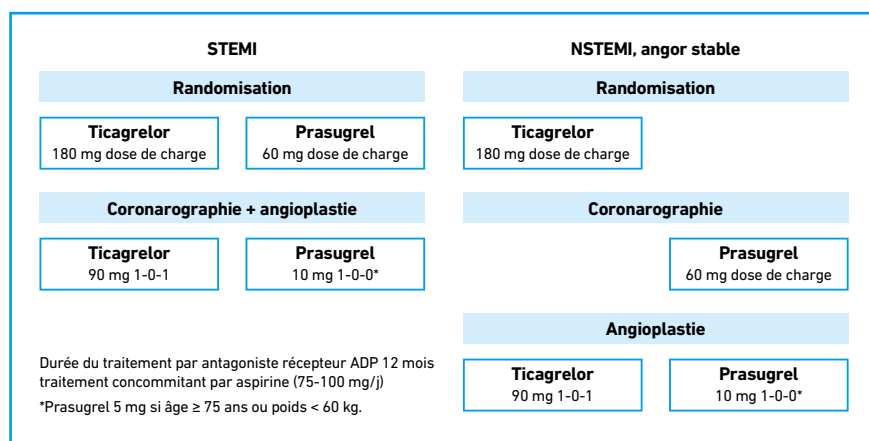


Fig. 1 : Étude ISAR-REACT 5 : les stratégies comparées.

pourrait donc admettre qu'il s'agit d'une étude "négative" dont la seule conclusion formelle est que la stratégie PLATO reposant sur le ticagrelor n'est pas supérieure à la stratégie TRITON reposant sur le ticagrelor. Toutefois, comme le test alpha utilisé était bilatéral, cette étude montre que la stratégie TRITON est supérieure à la stratégie PLATO.

On remarquera que le résultat obtenu n'était donc pas celui envisagé préalablement. En d'autres termes, les médecins ayant conçu l'étude pensaient que le ticagrelor, ou la stratégie de type PLATO, serait supérieur au prasugrel, ou à la stratégie de type TRITON, comme plusieurs observateurs le pensaient aussi : le résultat a donc été inattendu. Il a d'ailleurs constitué une des grandes surprises du congrès de l'ESC.

Ajoutons que cette étude a plusieurs limites réduisant sa force probante, notamment le fait d'avoir été effectuée en ouvert, le fait que plus de 10 % des patients dans chaque groupe ne recevaient plus le traitement à l'étude précocement, le fait que le nombre de patients à inclure a été évalué en utilisant un test χ^2 et que le résultat a été présenté en utilisant un test de Cox, le fait d'une différence des taux d'administration des doses de charge, le fait que l'essentiel du suivi a été conduit téléphoniquement, le fait que "au moins 10 % des patients dans chaque centre ont eu un monitoring des données" et qu'il est donc possible que des événements du critère principal aient pu ne pas être déclarés et non capturés par le monitoring constituant ainsi un biais de mesure...

Enfin, un élément doit être envisagé : lorsque cette étude est analysée, il y a 47 événements du critère primaire en plus dans le groupe stratégie PLATO par rapport au groupe stratégie TRITON et, dans le premier groupe, 243 patients ont dû arrêter le ticagrelor en cours d'étude, alors que dans le deuxième groupe il y a eu 199 patients ayant arrêté le prasugrel. Chez les patients ayant arrêté

le ticagrelor, 78 n'ont pas reçu un autre antithrombotique à la place, alors que le nombre de patients n'ayant pas reçu d'autre antithrombotique chez les 199 ayant arrêté le prasugrel a été de 64 et ce, tout en sachant que le temps moyen entre la randomisation et l'arrêt du traitement chez ceux l'ayant interrompu a été de 84 jours dans le groupe sous ticagrelor et de 109 jours dans le groupe sous prasugrel. Ces différences ont-elles contribué à la différence de résultats entre les groupes ? En d'autres termes, la stratégie TRITON aurait-elle été meilleure par forfait de la stratégie PLATO dû aux effets indésirables du ticagrelor conduisant à une moindre exposition au fil du temps à un 2^e antiagrégant en sus de l'aspirine ? Ce qui suggérerait que l'effet des traitements dans la pratique puisse être différent dans certains cas que celui enregistré dans les essais thérapeutiques contrôlés.

Mais, malgré ces limites, cette étude fournit de nouveaux éléments, des informations utiles, concernant la prise en charge des SCA, avec ou sans sus-décalage du segment ST, et pourrait inciter à modifier les pratiques compte tenu du fait qu'il s'agit d'une comparaison directe entre les stratégies de type PLATO et TRITON. Il est ainsi permis de conclure, malgré les limites citées, que cette étude montre que la stratégie TRITON apporte un bénéfice supérieur à une stratégie de type PLATO, et ce, que le patient ait un STEMI, un NSTEMI ou un angor instable.

Démontre-t-elle pour autant que le ticagrelor serait supérieur au prasugrel ? L'analyse du sous-groupe ayant un STEMI le fait envisager, sans pouvoir le démontrer formellement car il s'agit d'une analyse en sous-groupe qui plus est, dans une étude ayant de nombreuses limites.

■ Alors, quelles conclusions ?

Tout en prenant en compte les limites citées, au terme de cette étude qui ne compare pas directement le ticagrelor au prasugrel (et ne permet donc aucune

conclusion concernant les effets respectifs de ces deux molécules, contrairement à ce que suggère le titre de l'étude), mais deux stratégies différentes de prise en charge des SCA, il apparaît que la stratégie TRITON sans prétraitement dans le NSTEMI est supérieure à la stratégie PLATO. De ce fait, dans le NSTEMI pour lequel une stratégie invasive est envisagée, il pourrait paraître logique de ne pas proposer de prétraitement par un antagoniste des récepteurs P2Y₁₂, et d'administrer un tel traitement qu'une fois l'anatomie coronaire connue et la décision d'angioplastie prise. Toutefois, rappelons qu'il n'y a pas une comparaison spécifique d'un prétraitement et d'une absence de prétraitement dans cette étude pour deux raisons : le groupe de patients ayant un NSTEMI n'est qu'un sous-groupe et les traitements utilisés sont différents faisant qu'il n'y a pas d'évaluation stricte de l'hypothèse.

Enfin, dans le STEMI, le choix reste ouvert entre le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrelor puisque l'on ne dispose pas d'un essai spécifique ayant démontré la supériorité d'une molécule par rapport à une autre mais uniquement d'analyses en sous-groupes avec leurs limites propres. Il en est de même chez les patients chez lesquels une coronarographie n'est pas envisagée et, dans ce domaine, une étude, TRILOGY-ACS, a montré que le prasugrel n'est pas supérieur au clopidogrel chez des patients âgés de moins de 75 ans pris en charge médicalement pour un NSTEMI.

POUR EN SAVOIR PLUS :

SCHÜPKE S, NEUMANN FJ, MENICHELLI M *et al.* Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2019. DOI:10.1056/NEJMoa190897

T. Angoulvant a déclaré les liens d'intérêt suivants : remboursement de frais d'inscription et voyage pour des congrès (MSD, Servier, Amgen, BMS).