✘ Résistance aux thiénopyridines : une réalité clinique

➥ Apport du prasugrel en pratique clinique

✔ Perspectives sur les inhibiteurs de P2Y12

Apport du prasugrel en pratique clinique

J.P. BASSAND
Service de Cardiologie, EA3920, CHU Jean Minjoz, BESANÇON.

Le traitement antiplaquettaire combiné associant aspirine et clopidogrel est, depuis plusieurs années, le traitement de choix pour la prise en charge des syndromes coronaires aigus, avec et sans sus-décalage du segment ST, ainsi qu'après mise en place de prothèse endovasculaire, quelle qu'en ait été l'indication initiale. En effet, cette association antiplaquettaire a fait la preuve de son efficacité dans différentes situations cliniques :

- Dans la prévention de la thrombose de stent par rapport aux thérapeutiques initialement utilisées, en particulier l'association aspirine/anticoagulants.

- Dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST où, comme dans l'essai CURE [1], une réduction de l'ordre de 20 % des événements combinés – décès cardiovasculaire, infarctus et ischémie réfractaire – a été observée à 30 jours et à 1 an, au prix néanmoins d'un surcroît de complications hémorragiques.

- Enfin, dans les syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST soumis ou non à un traitement thrombolytique. Dans COMMIT-CCS2 [2], la mortalité a été réduite de 7 % (0,6 % en valeur absolue) et le critère combiné – décès, infarctus, accident vasculaire cérébral – de 9 % (0,9 % de réduction en valeur absolue). Dans CLARITY [3], l'objectif composite de l'étude – décès, infarctus, taux de perméabilité artérielle à 72 heures – a été réduit de 36 %.

L'ensemble de ces études a justifié que l'association aspirine-clopidogrel soit fortement recommandée par toutes les Sociétés savantes – Société Européenne de Cardiologie (ESC), American College of Cardiology-American Heart Association (ACC-AHA) et American College of Chest Physicians (ACCP) – pour une durée de 1 mois à 1 an après la mise en place d'une prothèse endovasculaire en fonction de son type, et pour une durée de 1 an après un syndrome coronaire aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST.

Toutefois, le caractère modeste de la vitesse et du niveau d'inhibition de l'agrégation plaquettaire associé à une importante variabilité individuelle de ce niveau d'inhibition sont des limites reconnues de l'efficacité du clopidogrel. Une inhibition plus rapide, plus importante et plus constante de l'agrégation plaquettaire a conduit à un bénéfice clinique supplémentaire, obtenu au prix d'un risque hémorragique plus important, dans l'étude TRITON qui comparait le prasugrel au clopidogrel chez des patients souffrant de syndrome coronaire aigu et soumis à une angioplastie [4].

NOUVEAUX ANTIPLAQUETTAIRES INHIBITEURS DES RECEPTEURS DE L'ADP

Plusieurs études ont en effet montré que le prasugrel était capable d'inhiber de façon plus rapide et plus intense l'agrégation plaquettaire que le clopidogrel avec, en outre, une moindre variabilité interindividuelle [5-7]. Cette différence d'efficacité entre les deux produits s'explique essentiellement par des différences de pharmacocinétique.

Le clopidogrel est une prodrogue dont le métabolite actif est obtenu après deux étapes métaboliques hépatiques. 85 % de métabolite inactif sont éliminés lors de sa transformation. Le

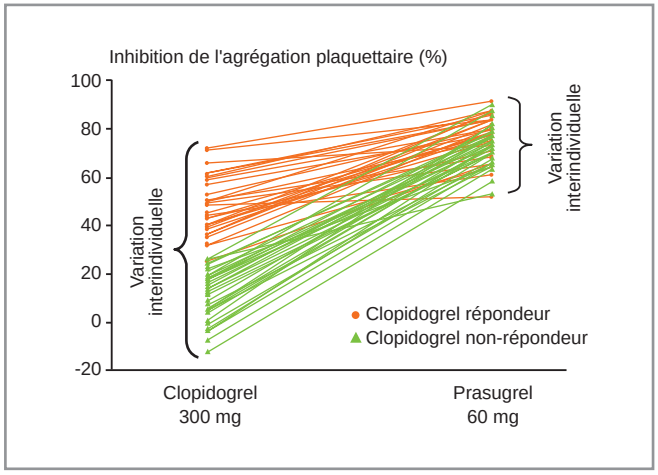

Fig. 1: *Relations entre les réponses individuelles au prasugrel et au clopidogrel (d'après [5]).*

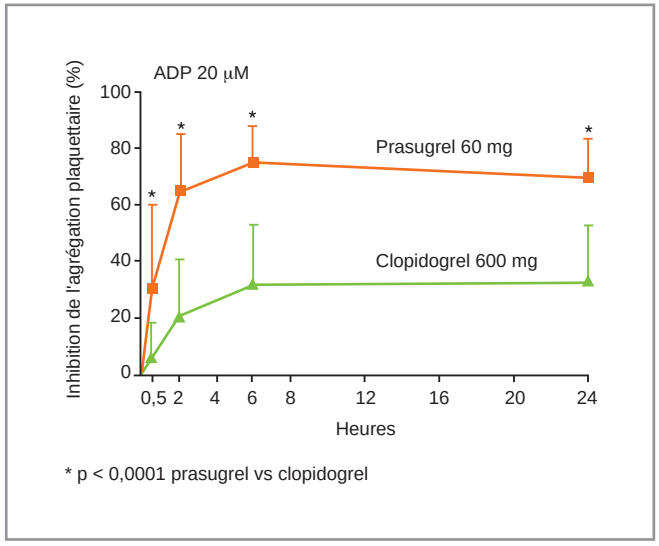

Fig. 2: *Inhibition de l'agrégation plaquettaire par une dose de charge de prasugrel ou de clopidogrel (d'après [6]).*

prasugrel, thiénopyridine de nouvelle génération, est également une prodrogue dont le métabolisme est plus rapide, avec hydrolysation lors du passage de la barrière intestinale et étape hépatique unique avant l'obtention du métabolite actif. Il est intéressant de noter que les métabolites actifs des deux molécules sont chimiquement très proches l'un de l'autre. A concentration plasmatique égale, les deux principes actifs ont la même efficacité. En revanche, après une dose de charge de 60 mg de prasugrel, le pic du taux sanguin de métabolite actif est considérablement plus élevé que celui mesuré après une dose de charge de 300 mg de clopidogrel [8, 9]. Ce résultat explique à la fois le taux plus élevé d'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la plus faible variation interindividuelle (***fig. 1***).

De plus, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire obtenue par le prasugrel est beaucoup plus rapide que celle obtenue avec le clopidogrel : l'inhibition maximale est atteinte 30 minutes après une dose de 60 mg de prasugrel alors qu'elle n'est obtenue que 2 à 4 heures après 300 mg de clopidogrel. En outre, le taux d'inhibition de l'agrégation plaquettaire mesuré après une dose de charge de prasugrel est de l'ordre de 75 % et il n'est que de 35 à 40 % avec le clopidogrel. Cette différence de taux d'inhibition est également observée pour la dose d'entretien. Enfin, par rapport au clopidogrel, l'utilisation du prasugrel permet d'obtenir une réponse plus reproductible avec une variabilité interindividuelle et un taux de non-répondeurs plus faible.

Il est important de souligner que la supériorité en termes de vitesse et de niveau d'inhibition de l'agrégation plaquettaire a été obtenue avec le prasugrel prescrit à une dose de charge de 60 mg relayée par une dose d'entretien de 10 mg alors même que le clopidogrel était administré à une dose de charge de 600 mg et une dose d'entretien de 150 mg (PRINCIPLE TIMI-44 [6]) (***fig. 2***). Une fois encore, l'essentiel de la différence entre les deux médicaments repose sur une transformation plus rapide et plus importante du métabolite actif avec le prasugrel qu'avec le clopidogrel.

Le ticagrelor (AZD6140) est un inhibiteur réversible des récepteurs à l'ADP en cours de développement. C'est une drogue et non une prodrogue, il ne nécessite donc pas d'étape métabolique particulière pour être actif. Il a également démontré sa capacité à inhiber l'agrégation plaquettaire de façon plus rapide et plus intense que le clopidogrel administré à des doses conventionnelles (étude DISPERSE 1 et DISPERSE 2 [10]). Un essai de phase III dans les syndromes coronaires aigus est en cours (PLATO).

L'ETUDE TRITON

La dose de charge et la dose d'entretien de prasugrel utilisées dans l'étude TRITON ont été sélectionnées au terme d'un essai de phase II (JUMBO-TIMI 26 [7]) au cours duquel trois doses différentes de prasugrel avaient été évaluées contre la dose traditionnelle de clopidogrel. Dans cet essai, les auteurs ont rapporté un taux de saignement (TIMI majeurs + mineurs + minimes) légèrement supérieur avec le prasugrel (4,2 % en moyenne vs 3,5 % pour le clopidogrel ; p = 0,685), mais surtout une réduction de 2,2 % en valeur absolue des événements cliniques majeurs à 30 jours en faveur du prasugrel (7,2 % pour le prasugrel versus 9,4 % pour le clopidogrel ; p = 0,26).

L'essai TRITON a définitivement validé la notion selon laquelle un taux d'inhibition plaquettaire plus élevé conduit à un plus faible taux d'événements ischémiques, notion encore débattue jusqu'à une époque récente. Il a également montré qu'un taux d'inhibition plaquettaire plus intense se traduisait par un surcroît de saignements.

L'étude TRITON a inclus des patients souffrant de syndromes coronaires aigus, avec ou sans sus-décalage du segment ST et soumis à une angioplastie. Il s'agit d'un essai de supériorité, réalisé en double aveugle, dans lequel les patients ont reçu soit du clopidogrel 300 mg en dose de charge suivie de 75 mg en dose d'entretien, soit du prasugrel 60 mg en dose de charge et 10 mg en dose d'entretien. L'objectif primaire était un critère composite associant décès, infarctus non fatal et accident vasculaire cérébral non fatal. De nombreux critères secondaires parmi lesquels le taux de thrombose de stent ont pu être évalués. Enfin, les objectifs en matière de sécurité d'emploi étaient essentiellement les saignements, analysés selon l'échelle TIMI.

Les patients présentant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST ont été randomisés dans les 72 heures après le début de leurs symptômes, à condition d'avoir un score de risque TIMI supérieur à 3 ; ceux ayant un sus-décalage du segment ST pouvaient être randomisés dans les 12 heures suivant le début des symptômes en cas d'angioplastie primaire ou dans les 14 jours après le début des symptômes s'ils avaient bénéficié initialement d'un traitement médical. Les patients pour lesquels un geste de revascularisation n'était ni possible ni nécessaire ou les patients nécessitant une revascularisation chirurgicale n'ont pas été inclus.

Les médicaments à l'étude ont été administrés en salle de cathétérisme, immédiatement avant ou dans l'heure suivant l'angioplastie. Le suivi a été de 450 jours. Toutefois, environ 25 % des patients dans les deux groupes ont été prétraités avant le geste d'angioplastie. Un total de 13 608 patients a donc été randomisé entre novembre 2004 et janvier 2007.

Les résultats de cette étude rapportés dans plusieurs publications font apparaître un certain nombre de faits saillants :

- Une réduction de 19 % du taux d'événements (décès cardiovasculaire, infarctus, accident vasculaire cérébral) a été observée avec le prasugrel comparativement au clopidogrel au terme de la période de suivi. Ce bénéfice clinique a été obtenu très précocement avec une différence significative dès le troisième jour ; il s'est maintenu et amplifié progressivement au cours de la période de suivi [11] (***fig. 3***).

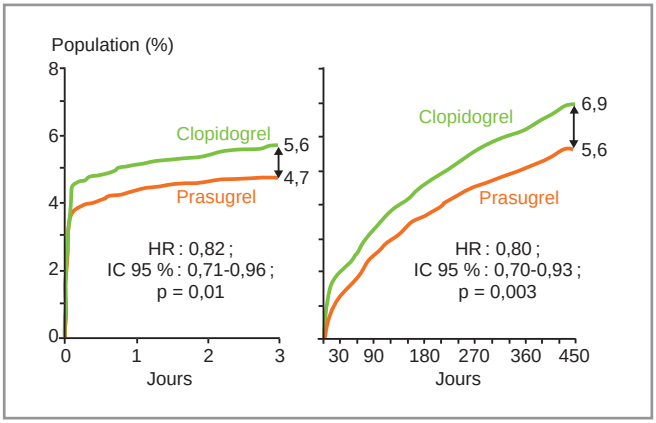

Fig. 3 : *TRITON TIMI 38. Critère primaire : décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal (d'après [4]).*

- La réduction d'événements a été particulièrement marquée pour les récidives d'infarctus du myocarde, aussi bien dans les trois premiers jours suivant la randomisation que pendant le reste de la période de suivi.

- L'effet bénéfique a été observé dans pratiquement tous les sous-groupes prédéterminés : syndromes coronaires aigus avec ou sans sus-décalage du segment ST, hommes ou femmes, patients ayant reçu ou non des anti-Gp IIb/IIIa, patients stentés quel que soit le type de stent, nu ou actif.

- Cela étant, le bénéfice clinique a été obtenu au prix d'un excès de complications hémorragiques. Aucune différence significative n'a cependant été observée en matière d'hémorragies intracrâniennes (***fig. 4***). Il est important de souligner que le taux d'hémorragies liées à un accès vasculaire s'est révélé identique dans les deux groupes. La différence entre les deux groupes s'observe en fait au niveau des hémorragies spontanées. Cette observation est compatible avec le fait qu'une inhibition plus puissante de l'agrégation plaquettaire

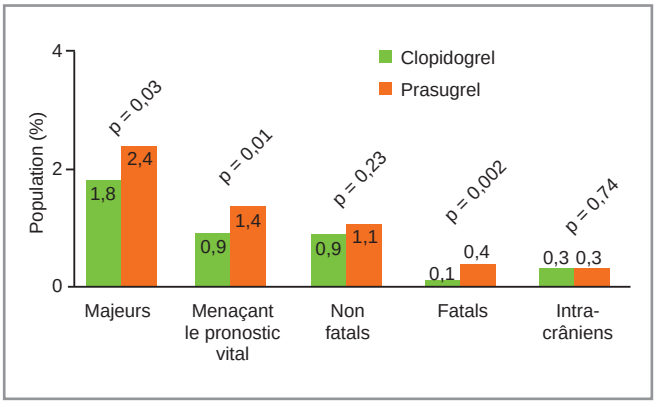

Fig. 4 : *Triton TIMI 38 : Incidence des saignements (d'après [4]).*

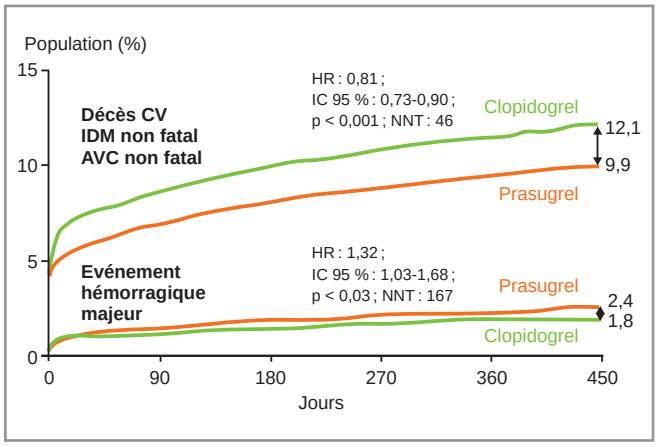

Fig. 5: *Triton TIMI 38 : Rapport bénéfice/risque (d'après [4]).*

maintenue au long cours génère un excès de complications hémorragiques.

Au total, le bénéfice clinique net est en faveur du prasugrel. Le NNT (number needed to treat) ou nombre de patients à traiter pour éviter un événement est de 46, alors que le NNH (number needed to harm) ou nombre de patients à traiter pour observer un événement hémorragique supplémentaire est de 167, soit 4 fois plus élevé (***fig. 5***).

SOUS-GROUPES DE L'ETUDE TRITON

1. – Les diabétiques

Ces patients ont bénéficié d'un effet particulièrement favorable du prasugrel avec une réduction du risque de 30 % sur le critère primaire d'efficacité (4,8 % de réduction en valeur absolue) [12]. Fait remarquable, ce bénéfice supérieur a été obtenu sans excès de risque hémorragique. L'explication de ce résultat demeure encore incertaine. On rappellera toutefois que les diabétiques ont une agrégabilité plaquettaire plus intense que les non-diabétiques, ce qui pourrait expliquer un bénéfice plus important sur le versant ischémique. A l'inverse, cet excès d'agrégabilité plaquettaire aurait un effet protecteur contre le saignement.

2. – Les patients souffrant d'infarctus avec sus-décalage du segment ST

Dans cette population, le bénéfice a été identique à celui observé dans l'étude globale (21 % de réduction relative du risque, 2,4 % en valeur absolue). Le taux de complications hémorragiques majeures n'a pas été significativement différent dans les deux groupes au terme de l'essai : 2,1 % pour le clopidogrel versus 2,4 % pour le prasugrel ; p = 0,65). Là encore, l'explication de ce risque de saignements plus faible chez ces sujets pourrait s'expliquer par un taux d'agrégabilité plaquettaire plus important que dans les autres types de syndromes coronariens aigus.

3. – Les patients stentés

Chez les patients soumis à une angioplastie avec mise en place de prothèse endovasculaire, un bénéfice consistant a été observé sous prasugrel, quelle que soit la nature du stent, nu ou actif [13]. Ce bénéfice s'est exprimé par une réduction significative des événements majeurs et du taux de thrombose de stent, observée quel que soit le type de stent. La réduction du risque de thrombose de stent sous prasugrel a été supérieure à 50 % (par rapport au clopidogrel), elle est apparue dès le troisième jour et s'est maintenue à long terme, la différence persistant et même s'accentuant au fil du temps. Il faut souli-

POINTS FORTS

- **Les délais et niveaux modestes d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (IAP) et sa forte variabilité interindividuelle sont les limites reconnues de l'efficacité du clopidogrel.**
- **Le prasugrel est une thiénopyridine de 3e génération, prodrogue dont le métabolisme est rapide et en 1 seule étape, permettant une inhibition de l'agrégation plaquettaire beaucoup plus rapide (IPA max. en 30 minutes), très supérieure et plus constante à celle obtenue avec le clopidogrel aux doses standard comme aux doses élevées.**
- **L'essai TRITON a définitivement validé la notion selon laquelle un taux d'inhibition plaquettaire plus élevé conduit à un plus faible taux d'événements ischémiques.**
- **TRITON TIMI 38 est un essai de supériorité réalisé chez plus de 13 600 patients ayant un SCA, traités par angioplastie et ayant évalué le prasugrel (60 mg dose de charge suivi de 10 mg/j) versus le clopidogrel (300/75 mg) sur 15 mois.**
- **La supériorité du prasugrel s'est exprimée avec une réduction de 19 % du taux d'événements du critère principal (décès CV, IDM, AVC) par rapport au clopidogrel à 15 mois. Le bénéfice clinique est apparu très précocement et s'est amplifié progressivement, avec une réduction de 50 % des thromboses de stent.**
- **Les patients à risque de saignement accru ont été identifiés (> 75 ans, < 60 kg, antécédents AVC) tandis que le bénéfice clinique s'observe sans excès de complications hémorragiques chez les diabétiques et les STEMI. Dans la population générale, malgré une augmentation des saignements majeurs (+ 0,6 % en valeur absolue), le bénéfice clinique net reste significativement en faveur du prasugrel.**

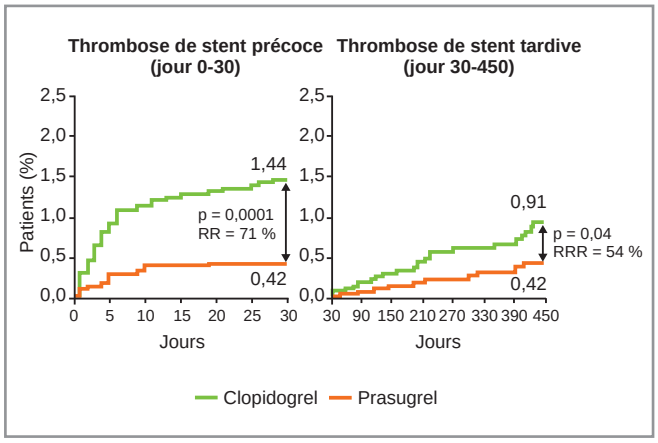

Fig. 6: *TRITON TIMI 38: Incidence des thromboses de stents chez les patients ayant eu un stent actif (d'après [13]).*

gner que le taux de thrombose tardive de stent a également été réduit de façon significative (40 % de réduction du risque à 450 jours) (***fig. 6***).

4. – Patients de plus de 75 ans ou de moins de 60 kg, ou ayant des antécédents d'AVC

Certains sous-groupes n'ont pas tiré de bénéfice significatif du prasugrel à la dose d'entretien de 10 mg. Il s'agit de patients de plus de 75 ans (6 % de réduction du risque) ou de moins de 60 kg chez lesquels le bénéfice clinique est annulé par un risque hémorragique excessif. Les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire ont également eu un excès de saignements, en particulier intracrâniens. Chez ces derniers, le prasugrel sera donc contre-indiqué. Pour les patients de plus de 75 ans ou de moins de 60 kg, une adaptation de la dose d'entretien à 5 mg sera certainement recommandée.

COMMENTAIRES

L'essai TRITON valide donc le concept selon lequel une inhibition plus intense, plus rapide et plus constante de l'agrégation plaquettaire induit une réduction supplémentaire des événements ischémiques, au prix d'un risque accru de saignements. Il sera intéressant de voir si les essais en cours évaluant d'autres molécules ayant le même profil que le prasugrel en termes d'inhibition de l'agrégation plaquettaire pourront apporter des résultats superposables à ceux obtenus dans TRITON.

Si, dans TRITON, le bénéfice clinique est clairement en faveur du prasugrel, il n'en reste pas moins que certains sous-groupes n'en bénéficient pas, en particulier les sujets âgés et ceux de moins de 60 kg. Les études en cours nous indiqueront si la réduction de dose proposée dans ces sous-groupes permettra de réduire le risque hémorragique sans compromettre le bénéfice sur les événements ischémiques (essai TRILOGY en cours de réalisation). De même, le prasugrel demeurera définitivement contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral. Il conviendra donc d'être très prudent dans la sélection des patients chez lesquels le prasugrel sera proposé.

En outre, le produit va devenir particulièrement attractif pour les angioplasticiens du fait de la réduction très significative du taux de thrombose de stent. On doit, toutefois, souligner que l'essai n'a été conduit que dans le contexte de l'angioplastie des syndromes coronaires aigus. Il y a tout lieu de penser que les mêmes bénéfices pourront être obtenus dans l'angioplastie des coronariens stables, mais aucune donnée définitive n'est encore disponible dans ce groupe particulier de patients.

Enfin, il serait légitime de considérer que la conception même de l'étude TRITON a peut-être favorisé le prasugrel dans la phase aiguë puisque, dans la majorité des cas, les molécules évaluées ont été administrées au moment de l'angioplastie. En effet, seuls 25 % des patients des deux groupes ont été prétraités avant le geste d'angioplastie et le clopidogrel, compte tenu de son profil pharmacocinétique, aurait nécessité un prétraitement de plus de 6 heures pour offrir une plus grande efficacité. Le prasugrel, du fait d'une plus grande rapidité d'action, se serait ainsi donc trouvé dans une situation plus favorable pour démontrer un bénéfice, en particulier sur les événements ischémiques précoces dont la thrombose de stent. Le mode d'administration a pu également favoriser le prasugrel dans les premières heures suivant l'administration du produit du fait du différentiel pharmacocinétique. Au-delà de ces éventuelles limites méthodologiques, seule la différence de niveau d'inhibition d'agrégation plaquettaire peut expliquer la différence d'efficacité clinique des deux produits.

CONCLUSION

L'essai TRITON valide donc de façon définitive la notion selon laquelle une inhibition plus rapide, plus constante et plus profonde de l'agrégation plaquettaire conduit à une amélioration du bénéfice clinique. Cette amélioration du bénéfice clinique est obtenue au prix d'un excès de complications hémorragiques, particulièrement chez les sujets âgés, les sujets de petit poids corporel et ceux ayant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux. A l'inverse, le bénéfice cli-

nique s'observe sans excès de complications hémorragiques chez les diabétiques et chez les malades souffrant d'infarctus avec sus-décalage du segment ST. ■

Bibliographie

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med,* 2001 ; 345 : 494-502.

2. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction : randomised placebo-controlled trial. *Lancet,* 2005 ; 366 : 1 607-21.

3. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med,* 2005 ; 352 : 1 179-89.

4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med,* 2007 ; 357 : 2 001-15.

5. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, Jakubowski JA, Naganuma H, Winters KJ. Comparison of Prasugrel and Clopidogrel Loading Doses on Platelet Function : Magnitude of Platelet Inhibition is Related to Active Metabolite Formation. *Am Heart J,* 2007 ; 153 : 66.e9-16.

6. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, Angiolillo DJ, Hod H, Montalescot G, Miller DL, Jakubowski JA, Cairns R, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E. Prasugrel compared with high loading and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention : the prasugrel in comparison to clopidogrel for inhibition of platelet activation and aggregation-thrombolysis in myocardial infarction 44 trial. *Circulation,* 2007 ; 116 : 2923-32.

7. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, Carney RJ, Lazzam C, McKay RG, McCabe CH, Braunwald E. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention : results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation,* 2005 ; 111 : 3 366-73.

8. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, Wallentin L. Prasugrel : a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drugs Rev,* 2007 ; 25 : 357-74.

9. Wallentin L, Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Jakubowski JA, Sugidachi AS, Winters KJ, Siegbahn A. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J,* 2008 ; 29 : 21-30.

10. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, Storey RF. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome : primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol,* 2007 ; 50 : 1 844-51.

11. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitk J, Hasin Y, Widimsky P, Chandna H, Macias W, McCabe CH, Braunwald E. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention : a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet InhibitioN with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol,* 2008 ; 51 : 2 028-33.

12. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38. *Circulation,* 2008 ; 118 : 1 626-36.

13. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, Van de Werf F, Downey WE, Scirica BM, Murphy SA, Antman EM. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial : a subanalysis of a randomised trial. *Lancet,* 2008 ; 371 : 1 353-63.