Double anti-agrégation plaquettaire dans le syndrome coronaire aigu

Les bénéfices d'une double anti-agrégation plaquettaire associant l'aspirine au clopidogrel sont reconnus depuis de nombreuses années dans le syndrome coronaire aigu (SCA) avec ou sans élévation du segment ST. Le clopidogrel présente néanmoins plusieurs limites : prodrogue nécessitant une conversion hépatique, blocage du récepteur P2Y₁₂ irréversible, grande variabilité d'efficacité interindividuelle. De nouveaux antiagrégants plaquettaires, le prasugrel et le ticagrelor, ont ainsi été comparés au clopidogrel dans les SCA :

>>> Prasugrel versus clopidogrel

TRITON est une étude comparant l'efficacité et la tolérance du prasugrel par rapport au clopidogrel réalisée chez 13 608 patients adressés à l'angioplastie pour SCA. Les patients ont été randomisés après avoir reçu de l'aspirine, entre un traitement par prasugrel (dose de charge de 60 mg puis 10 mg/j) ou par clopidogrel (300 mg puis 75 mg/j).

Le prasugrel a permis une réduction significative des événements cardiovasculaires par rapport au clopidogrel (critère d'efficacité primaire combinant IDM, AVC, décès cardiovasculaires : 9,9 % dans le groupe prasugrel *versus* 12,1 % dans le groupe clopidogrel ; $p < 0,001$), une réduction des infarctus non fatals (7,4 vs 9,7 %), ainsi qu'une réduction significative des thromboses de stents (1,1 vs 2,4 %). Cette réduction d'événements ischémiques se fait néanmoins au prix d'une majoration des hémorragies sévères (2,4 % sous

prasugrel *versus* 1,8 % sous clopidogrel, $p = 0,03$). L'analyse en sous-groupes fait notamment ressortir trois populations à risque : les patients âgés de 75 ans ou plus, ceux pesant moins de 60 kg et ceux ayant un antécédent d'AVC ou AIT.

L'analyse en sous-groupes de l'étude TRITON est particulièrement intéressante car elle montre que chez les patients présentant un SCA avec sus-décalage du ST (STEMI), la réduction des événements cardiovasculaires ne s'accompagne pas de surrisque hémorragique. De même, les patients diabétiques présentant un SCA avec ou sans sus-décalage du ST tirent un bénéfice du prasugrel sans augmentation des hémorragies majeures.

>>> Ticagrelor versus clopidogrel

L'étude PLATO (18 624 patients) a comparé le ticagrelor au clopidogrel chez des patients présentant un SCA avec ou sans élévation du segment ST. Les patients, randomisés après avoir reçu de l'aspirine, ont reçu soit du ticagrelor (dose de charge de 180 mg puis 90 mg deux fois par jour), soit du clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis 75 mg/j). Le ticagrelor permet, par rapport au clopidogrel, une réduction significative des événements cardiovasculaires (critère d'efficacité primaire combinant IDM, AVC et décès cardiovasculaires : 9,8 % dans le groupe ticagrelor *versus* 11,7 % dans le groupe clopidogrel ; $p < 0,001$) et des infarctus (5,8 % vs 6,9 %). Le ticagrelor permet également une réduction de la mortalité (4,5 % vs 5,9 %, $p < 0,001$),

mais il faut préciser que, dans PLATO, les décès sous clopidogrel étaient 2 fois plus fréquents que dans TRITON témoignant du caractère plus à risque de la population de PLATO (une réduction significative pouvant peut-être plus facilement mise en évidence). Cette réduction d'événements ne s'accompagne pas d'une augmentation des hémorragies majeures dans leur ensemble (11,58 % sous ticagrelor *versus* 11,2 % sous clopidogrel, $p = 0,43$) ; en revanche, on observe une augmentation significative des saignements majeurs TIMI non liés à un pontage, similaire à celle observée dans la population totale de TRITON.

>>> Conclusions, recommandations ESC 2011

Au regard de ces études, le prasugrel et le ticagrelor figurent désormais en classe 1B dans les recommandations 2011 de l'ESC sur la prise en charge du SCA sans élévation du segment ST. Dans cette indication, le clopidogrel n'est plus recommandé que "chez les patients qui ne peuvent recevoir ni prasugrel, ni ticagrelor" (en particulier les patients à haut risque hémorragique). Ces deux molécules ont également un niveau de recommandation 1B dans les SCA avec sus-décalage du ST revascularisés (recommandations ESC 2010).

J. LACAZE-GADONNEIX
D'après les communications
de P. Widimssky (Prague),
G. Montalescot (Paris),
M. Rofi (Genève)
et J.W. Jukema (Leiden).