

F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

L'étude PLATO: la succession du clopidogrel

■ CONTEXTE

1. – Les antiagrégants dans les syndromes coronaires aigus

Depuis la fin des années 1980, il a été démontré que l'aspirine permettait de réduire le risque d'événements ischémiques majeurs chez les patients pris en charge pour un syndrome coronaire aigu (SCA), avec ou sans sus-décalage du segment ST. En 2001, un tel bénéfice a été mis en évidence lorsqu'était associé du clopidogrel (étude CURE), faisant de l'association aspirine-clopidogrel un traitement de référence, recommandé dans les SCA. Le bénéfice de cette association a été également démontré dans la prise en charge des infarctus aigus du myocarde (IDM).

En parallèle, au début des années 1990, il a été montré que l'association d'aspirine à une thiéno-pyridine (initialement la ticlopidine) permettait de réduire le risque de thrombose de stent dans le cadre d'une angioplastie coronaire. Le clopidogrel a progressivement pris la place de la ticlopidine dans cette situation clinique et l'association d'aspirine et de clopidogrel fait maintenant partie des traitements recommandés lors de la pratique d'une angioplastie avec mise en place d'un stent. La durée du traitement dépend du type d'endoprothèse utilisé.

2. – Les limites du clopidogrel

Malgré ces succès dans la prévention des événements ischémiques coronaires aigus dans des situations à haut risque (SCA et angioplastie coronaire), des limites au bénéfice du clopidogrel sont progressivement apparues, exprimées sous le terme de résistance au clopidogrel. Cette résistance obéit à plusieurs mécanismes et il est admis qu'elle explique une part des événements ischémiques qui peuvent survenir chez les patients recevant du clopidogrel. Pour pallier ces limites, trois grandes stratégies ont été élaborées lors des dernières années :

- L'étude PLATO constitue une avancée importante puisqu'elle démontre qu'il est possible de disposer d'un antiagrégant plaquettaire apportant un bénéfice clinique supérieur à un autre partageant un mode d'action commun. Ce bénéfice est acquis sans différence significative du taux d'hémorragies majeures.
- Ce bénéfice s'exprime tout à la fois par une diminution des infarctus du myocarde, de la mortalité cardiovasculaire et, ce qui est rare dans une étude de ce type, par une diminution de la mortalité totale. Ce dernier élément illustre le fait que les événements indésirables potentiels, et notamment les hémorragies majeures en nombre supérieur dans le groupe n'ayant pas eu de pontage coronaire et ayant reçu le ticagrelor, ne nuit pas au bénéfice clinique net.
- Ces résultats font que le ticagrelor devient le traitement de référence, successeur attendu du clopidogrel.
- Par ailleurs, en fournissant l'analyse montrant une incidence équivalente d'hémorragies majeures dans le cadre d'une chirurgie de pontage chez des patients recevant de l'aspirine et chez lesquels le ticagrelor n'a été arrêté que dans les 24 à 72 heures précédentes, cette étude permet d'envisager une gestion plus simple des traitements antiagrégants plaquettaires lorsque le ticagrelor sera disponible.

POINTS FORTS

- *La première consiste à proposer des posologies élevées de clopidogrel*, notamment lors de la dose de charge dans le contexte d'une angioplastie (pouvant aller jusqu'à 900 mg) et aussi dans les semaines qui suivent l'angioplastie en proposant 150 mg/j de clopidogrel en place des 75 mg validés et recommandés. Pour certaines équipes, l'utilisation de posologies élevées est systématique ; pour d'autres, elles ne sont proposées qu'à certains sujets comme par exemple les diabétiques et les obèses. Le problème avec cette stratégie est que son rapport bénéfice/risque n'est pas connu en termes de prévention des événements ischémiques ni de risque hémorragique induit. Il a été extrapolé à partir de données indirectes.

- *La deuxième stratégie consiste à évaluer l'effet du clopidogrel chez un patient donné au moyen d'un test d'agrégation*

bilité plaquettaire et à ne proposer une posologie élevée (parfois même très élevée de façon transitoire) qu'aux patients ayant des signes de résistance au clopidogrel avec l'outil d'évaluation utilisé. Le problème avec cette stratégie est que la reproductibilité des tests d'agrégabilité (pour un même test, pour les différents tests et pour un même patient en fonction du temps) est faible. Une autre difficulté est que cette stratégie n'est pas validée. Pour cela, il faudrait faire un essai thérapeutique de puissance et de durée suffisantes comparant le pronostic de patients pris en charge, soit de façon usuelle, soit en fonction de leur résultat aux tests d'agrégation afin de juger du rapport bénéfice/risque d'une adaptation du traitement en fonction du test.

● Enfin, **la troisième stratégie consiste à tenter de développer un nouvel antiagrégant plaquettaire** qui aurait les avantages du clopidogrel sans en avoir les limites. Dans ce domaine, la recherche pharmacologique est très active, stimulée par les enjeux majeurs tant en termes de Santé publique que financiers pour un laboratoire pharmaceutique (le chiffre d'affaires annuel généré par le clopidogrel à l'échelle mondiale étant de l'ordre de 5 milliards de dollars).

3. – Les nouveaux antiagrégants plaquettaires, successeurs potentiels du clopidogrel

Parmi les modalités potentielles permettant d'obtenir un effet antiagrégant plaquettaire, celle de l'antagonisme du récepteur P2Y12 à l'ADP caractérisant le mode d'action des thiényridines comme la ticlopidine et le clopidogrel a été particulièrement étudiée, conduisant au développement de trois nouvelles molécules : une nouvelle thiényridine, le prasugrel, et deux analogues de l'ATP, le cangrelor, uniquement utilisable par voie injectable, et le ticagrelor (**tableau 1**).

Le ticagrelor

Le ticagrelor fait partie d'une nouvelle classe d'antiagrégants plaquettaires appelée les inhibiteurs cyclopentyltriazolopyrimidine (CPTP ou analogues de l'ATP).

C'est une molécule active par voie orale qui agit par un antagonisme réversible du récepteur P2Y12 de l'ADP (adénosine diphosphate) et permet d'obtenir une antiagrégation plaquettaire rapide.

Il ne s'agit pas d'une prodrogue et il n'a pas besoin d'une métabolisation préalable pour être actif (à la différence du clopidogrel), ce qui permet un début d'action rapide (en approximativement 2 heures, qu'il y ait eu ou non dose de charge). Sa demi-vie est de 12 heures et son action prend fin au bout de 36 à 48 heures.

Le ticagrelor doit être administré en deux prises quotidiennes de 90 mg chacune.

>>> La molécule dont le développement est le plus avancé est **le prasugrel**. Elle a été évaluée dans un essai comparatif au clopidogrel, l'étude TRITON TIMI 38, et une autorisation de commercialisation lui a été accordée en Amérique du Nord et en Europe. Elle est développée sous le nom d'EFIENT par les laboratoires Ely Lilly et Daiichi Sankyo. L'étude TRITON TIMI 38 a montré que le prasugrel, comparativement au clopidogrel, a un index thérapeutique assez étroit puisqu'il permet de diminuer le risque d'événements ischémiques (essentiellement les infarctus non fatals et les thromboses de stent) au prix d'une augmentation du risque hémorragique qui concerne les hémorragies fatales chez les patients de moins de 60 kg, chez ceux de plus de 75 ans et chez ceux ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT. L'étude TRITON TIMI 38 a inclus 13 608 patients hospitalisés pour un SCA et randomisés dans l'essai lorsque leur coronarographie montrait une lésion pouvant justifier d'une angioplastie. Afin de connaître l'effet du traitement dans les SCA pris en charge différemment, un nouvel essai est en cours, l'étude TRILOGY, dont le protocole a prévu d'inclure 10 000 patients pris en charge médicalement.

Molécule	Classe	Voie d'administration	Métabolisme	Délai pour obtenir le pic d'effet antiagrégant	Réversibilité	Demi-vie
Ticlopidine	Thiényridine	Orale	Conversion de la prodrogue médiée par le CYP450	4 jours	Irréversible	NP
Clopidogrel	Thiényridine	Orale	Conversion de la prodrogue médiée par le CYP450	2 à 6 heures	Irréversible	NP
Prasugrel	Thiényridine	Orale	Conversion de la prodrogue médiée par le CYP450	1 heure	Irréversible	NP
Cangrelor	ATP analogue	Intraveineuse	N'est pas une prodrogue	30 minutes	Réversible	3 à 5 minutes
Ticagrelor	Cydotentyltriazolopyrimidine (CPTP)	Orale	N'est pas une prodrogue	2 heures	Réversible	12 heures

Tableau 1: Propriétés des antagonistes du récepteur P2Y12 à l'ADP.

>>> Le **cangrelor** est une molécule particulière en ce sens qu'elle n'est disponible qu'en utilisation parentérale. Elle a été évaluée dans deux essais: les études CHAMPION PCI chez 9000 patients devant avoir une angioplastie coronaire et CHAMPION PLATFORM chez 6400 patients ayant un SCA. En mai 2009, ces deux études ont été interrompues après qu'une analyse intermédiaire eut montré qu'il était peu probable que le critère d'efficacité soit atteint. Un essai de faible taille continue cependant, l'étude BRIDGE, dont l'objectif est d'évaluer le cangrelor dans une utilisation transitoire en place du clopidogrel chez les patients devant avoir un acte chirurgical.

>>> Enfin, concernant le **ticagrelor**, il s'agit du premier médicament de ce type dont l'étude d'évaluation dans les SCA, l'étude PLATO, montre une diminution de mortalité totale comparativement au clopidogrel. Les résultats de cette étude ont été présentés le dimanche 30 août 2009 par Lars Wallentin, simultanément à leur publication dans le *New England Journal of Medicine*. Le protocole de l'étude est paru en 2009 dans l'*American Heart Journal*.

■ L'ETUDE PLATO

1. – Principes et méthodes

L'étude PLATO est un essai thérapeutique, multicentrique (862 centres), international (43 pays), conduit en double aveugle, afin d'évaluer comparativement au clopidogrel l'effet de prévention des événements ischémiques majeurs du ticagrelor chez des patients (n = 18 624) hospitalisés pour un SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST de moins de 24 heures. En termes de définition classique, on notera donc que pouvaient être inclus des patients ayant un IDM (ils constitueront 38 % des patients inclus) et des patients ayant un angor instable.

Les stratégies thérapeutiques comparées en double aveugle, ont été chez des patients recevant pas ailleurs tous de l'aspirine :

- le ticagrelor donné en dose de charge de 180 mg suivi d'une posologie d'entretien de 90 mg 2 fois par jour,
- le clopidogrel donné en dose de charge de 300 mg (pour ceux qui n'avaient pas reçu antérieurement cette molécule en dose de charge ou qui n'en prenaient pas depuis au moins 5 jours), suivi d'une posologie d'entretien de 75 mg/j.

Les patients ayant une angioplastie recevaient lors du geste et toujours en aveugle une nouvelle dose de charge de soit 300 mg de clopidogrel, soit 180 mg de ticagrelor.

Pour les patients devant avoir une chirurgie de pontage coronaire, il était recommandé que le clopidogrel soit arrêté 5 jours avant le geste et le ticagrelor 24 à 72 heures avant.

Le critère primaire évalué était la survenue d'un décès cardiovasculaire, d'un IDM ou d'un AVC. L'étude devait durer en moyenne 12 mois ou s'arrêter lorsque 1 780 événements du critère primaire seraient survenus.

2. – Résultats principaux

Au terme d'un suivi moyen de 9 mois, il y a eu significativement moins d'événements du critère primaire (soit 864 et 9,8 % des patients) dans le groupe sous ticagrelor que dans le groupe sous clopidogrel (soit 1014 événements et 11,7 % des patients) avec une diminution relative du risque de 16 % (RR : 0,84 ; IC 95 % : 0,77-0,92 ; p < 0,001). Le bénéfice du traitement par ticagrelor est apparu dès le 30^e jour de suivi et a persisté pendant toute la durée de l'étude.

Parmi les événements évalués de façon préspecifiée, plusieurs ont été significativement diminués sous ticagrelor :

- la mortalité cardiovasculaire : RR : 0,79 ; IC 95 % : 0,69-0,91 ; p = 0,001,
- les infarctus du myocarde : RR : 0,84 ; IC 95 % : 0,75-0,95 ; p = 0,005,
- la mortalité totale : RR : 0,78 ; IC 95 % : 0,69-0,89 ; p < 0,001,
- les thromboses de stent : RR : 0,67 ; IC 95 % : 0,50-0,91 ; p = 0,009.

En termes de sécurité d'emploi, il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans l'incidence des hémorragies majeures entre les groupes (soit 11,6 % sous ticagrelor et 11,2 % sous clopidogrel ; p = 0,43), non plus qu'en ce qui concerne l'incidence des hémorragies fatales ou mettant en jeu le pronostic vital (5,8 % dans chaque groupe ; p = 0,70).

3. – Résultats aussi à prendre en considération

Si l'incidence des hémorragies majeures n'a pas été différente entre les groupes, une analyse en sous-groupes indique que chez les patients ayant dû avoir une chirurgie de pontage coronaire pendant l'étude (soit 10 % des patients dans chaque groupe), l'incidence des hémorragies majeures a été équivalente. En revanche, chez les patients n'ayant pas eu de chirurgie de pontage, l'incidence des hémorragies majeures a été significativement plus élevée dans le groupe sous ticagrelor que dans le groupe sous clopidogrel (incidences respectives de 4,5 % et de 3,8 % ; p = 0,03).

Dans le groupe sous ticagrelor, comparativement au groupe sous clopidogrel :

- il y a eu significativement plus d'épisodes de dyspnée (avec des incidences respectives de 13,8 % et de 7,8 % ; RR : 1,84 ; IC 95 % : 1,68-2,02 ; $p < 0,001$) et plus d'épisodes de dyspnée conduisant à un arrêt du traitement à l'étude (avec des incidences respectives de 0,9 % et de 0,1 % ; RR : 6,12 ; IC 95 % : 3,41-11,01 ; $p < 0,001$),
- il y a eu significativement plus d'épisodes de pauses ventriculaires de durée supérieure ou égale à 3 secondes (avec des incidences respectives de 5,8 % et 3,6 ; $p = 0,01$), et ce uniquement la première semaine de traitement, sans différence entre les groupes dans l'incidence des pauses ventriculaires de durée supérieure ou égale à 5 secondes, dans l'incidence des syncopes ou des implantations de stimulateurs cardiaques,
- il y a eu significativement plus d'augmentation relative de la créatininémie à 1 mois (avec des augmentations respectives par rapport à la valeur à l'inclusion de 10 ± 22 % et de 8 ± 21 % ; $p < 0,001$) et à 12 mois (avec des augmentations respectives par rapport à la valeur à l'inclusion de 11 ± 22 % et de 9 ± 22 % ; $p < 0,001$).

■ LES QUESTIONS EN SUSPENS

Deux éléments semblent à prendre en compte parmi les questions en suspens :

- Le premier est la mise en évidence d'une augmentation modérée mais réelle des hémorragies majeures chez les patients n'ayant pas eu de chirurgie de pontage coronaire (avec, en prenant les critères TIMI, un taux de 2,8 % sous ticagrelor et un taux de 2,2 % sous clopidogrel, soit une augmentation relative du risque de 25 %). Cet élément peut constituer une limite à l'utilisation large de ce traitement.
- Le second est la mise en évidence d'événements indésirables relativement inhabituels et mal expliqués pour un anti-agrégant plaquettaire : dyspnée, pauses ventriculaires, augmentation modérée de la créatininémie. Qu'en sera-t-il de ces effets lorsque le traitement sera disponible et prescrit probablement à plusieurs millions de personnes ?

■ LES AUTRES MOLECULES EN EVALUATION DANS LA MEME SITUATION CLINIQUE

Le résultat de l'étude PLATO montre que tous les antiagrégants plaquettaires ne sont pas équivalents et qu'il est encore possible

de diminuer le risque ischémique sans augmenter le risque hémorragique. Nul doute que les propriétés pharmacologiques du ticagrelor sont à l'origine de ce bénéfice et que leur analyse permettra d'orienter la recherche de futurs anti-agrégants et de mieux comprendre les causes du bénéfice obtenu.

Ainsi, en comparant les trois molécules disponibles et agissant sur le récepteur P2Y₁₂, le ticagrelor a certains avantages par rapport au clopidogrel et au prasugrel.

Les deux principaux problèmes limitant pour partie l'effet du clopidogrel sont un début d'action lent et une grande variabilité d'effet interpatient. Le début d'action plutôt lent du clopidogrel peut être en partie surmonté en utilisant une dose de charge ; cependant, même avec cette approche, après 12 heures, l'effet antithrombotique reste faible alors que l'action du ticagrelor est beaucoup plus rapide. La réponse variable au clopidogrel est la conséquence d'une grande variabilité interindividuelle de métabolisation de la prodrogue en son métabolite actif. Concernant le prasugrel, la variabilité interindividuelle est nettement moins importante, et cette molécule a un début d'action plus rapide. Le ticagrelor n'étant pas une prodrogue, il a un début d'action plus rapide encore que le prasugrel, et ne justifiant pas d'une métabolisation préalable, la variabilité d'effet interindividuelle est potentiellement plus faible.

Enfin, l'irréversibilité de l'action des thiénopyridines rend compte que leur effet antiagrégant ne s'atténue que progressivement et proportionnellement au renouvellement du pool plaquettaire alors que le ticagrelor a un effet réversible pouvant offrir un avantage en cas de risque hémorragique particulier, notamment en cas de chirurgie à effectuer rapidement (*voir encadré p. 17*).

Il est donc tentant de penser que :

- le bénéfice constaté avec le ticagrelor dès la phase initiale de randomisation provient de sa rapidité d'action,
- la persistance de ce bénéfice au fil du temps provient de la plus faible variabilité d'effet interindividuelle que celle du clopidogrel,
- l'absence de différence en termes de risque hémorragique, comme le suggère l'analyse en sous-groupes de l'étude, est due à une diminution du risque hémorragique chez les patients devant avoir une chirurgie, effet induit par la réversibilité d'action de la molécule.

Ne voit-on pas se dessiner quelques-unes des caractéristiques de ce qui pourrait être une antiagrégation optimisée ?

Nul doute que l'étude PLATO vient considérablement modifier les données du développement de nombreux antiagrég-

Le ticagrelor : comment modifier la fonction des récepteurs P2Y12 sans être une thiénopyridine ?

L'ADP se fixe sur le récepteur P2Y12 des plaquettes, induisant un changement de conformation de ce récepteur et l'activation de la protéine-G permettant l'agrégation des plaquettes.

Les thiénopyridines comme le clopidogrel se fixent de façon irréversible sur ce même récepteur et empêchent la fixation de l'ADP, le rendant non fonctionnel pendant la durée de vie de la plaquette.

Le ticagrelor se fixe de façon réversible sur le récepteur P2Y12 mais sur un site distinct de celui des thiénopyridines et inhibe le signal vers l'ADP et le changement de conformation du récepteur en le maintenant dans un stade inactif. Le récepteur redevient fonctionnel après que le ticagrelor se soit dissocié de son site de fixation et l'ADP peut se refixer sur le récepteur. Le degré d'inhibition du récepteur est dépendant de la concentration de ticagrelor. Ce sont les effets indésirables du ticagrelor dans les études de recherche de dose (dyspnée, pauses ventriculaires) qui ont conduit à évaluer dans les essais cliniques importants de phase 3, une posologie de 90 mg, 2 fois par jour et non une posologie supérieure.

gants plaquettaires et l'apport des techniques d'évaluation de l'agrégabilité plaquettaire.

■ ■ POUR LA PRATIQUE

L'étude PLATO démontre qu'un nouvel antiagrégant plaquettaire permet d'améliorer de façon majeure le bénéfice apporté par le clopidogrel en plus de l'aspirine dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus, avec ou sans sus-décalage du segment ST. Ce bénéfice majeur se traduit par une réduction de la mortalité totale.

Plusieurs éléments du dossier de cette molécule sont originaux tant en termes de profil pharmacologique que d'effets indésirables peu habituels, et nul doute que cette étude ouvre une nouvelle ère de pratique, de réflexions et de recherche. L'histoire du ticagrelor ne fait que commencer. ■

Conflits d'intérêt (honoraires pour communications et/ou consultant) : Laboratoires Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, IPSEN, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Diagnostics, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.