HAL
open science

# Le ticagrélor : un nouvel inhibiteur réversible des récepteurs P2Y12. Intérêt par rapport aux autres antiagrégants plaquettaires

Fleur Cécile

## To cite this version:

Fleur Cécile. Le ticagrélor : un nouvel inhibiteur réversible des récepteurs P2Y12. Intérêt par rapport aux autres antiagrégants plaquettaires. Médecine humaine et pathologie. 2011. dumas-00661306

**HAL Id: dumas-00661306**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00661306**

Submitted on 19 Jan 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

**Année : 2011** **N°**

# THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**FLEUR Cécile**

Née le 9 novembre 1985 à Aubervilliers (93)

Présentée et soutenue publiquement le 16 décembre 2011

# Le ticagrélor : un nouvel inhibiteur réversible des récepteurs $P2Y_{12}$ Intérêt par rapport aux autres antiagrégants plaquettaires.

**PRESIDENT DU JURY :**

| | |
|---|---|
| M. Marc VASSE | Professeur d'hématologie<br>Directeur de thèse |

**MEMBRES DU JURY :**

| | |
|---|---|
| Mme Isabelle DUBUS | Professeur de biochimie |
| M. Hervé KIEFFER | Pharmacien |

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012**
**U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN**

**DOYEN** : Professeur Pierre FREGER

**ASSESSEURS** : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST

**DOYENS HONORAIRES** :Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ

**PROFESSEURS HONORAIRES** : MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT -M.BENOZIO-J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - P. DESHAYES - C. FESSARD - J.P FILLASTRE - P.FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - J.LEROY - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF - TESTART - J.M. THOMINE - P. TRON - C. WINCKLER – L.M. WOLF

## I – MEDECINE

**PROFESSEURS :**

| | | |
|---|---|---|
| M. Frédéric ANSELME | HCN | Cardiologie |
| M. Bruno BACHY | HCN | Chirurgie pédiatrique |
| M. Fabrice BAUER | HCN | Cardiologie |
| Mme Soumeya BEKRI | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. Jacques BENICHOU | HCN | Biostatistiques et informatique médicale |
| M. Eric BERCOFF | HB | Médecine interne (gériatrie) |
| M. Jean-Paul BESSOU | HCN | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Mme Françoise BEURET-BLANQUART | CRMPR | Médecine physique et de réadaptation |
| M. Guy BONMARCHAND | HCN | Réanimation médicale |
| M. Olivier BOYER | UFR | Immunologie |
| M. Jean-François GAILLARD | HCN | Médecine et santé au Travail |
| M. François CARON | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| M. Philippe CHASSAGNE | HB | Médecine interne (Gériatrie) |
| M. Alain CRIBIER | HCN | Cardiologie |
| M. Antoine CUVELIER | HB | Pneumologie |

| | | |
|---|---|---|
| M. Pierre CZERNICHOW | HCH | Epidémiologie, économie de la santé |
| M. Jean -Nicolas DACHER | HCN | Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. Stéphan DARMONI | HCN | Informatique Médicale/Techniques de communication |
| M. Pierre DECHELOTTE | HCN | Nutrition |
| Mme Danièle DEHESDIN | HCN | Oto-Rhino-Laryngologie |
| M. Philippe DENIS | HCN | Physiologie |
| M. Jean DOUCET | HB | Thérapeutique/Médecine - Interne - Gériatrie. |
| M. Bernard DUBRAY | CB | Radiothérapie |
| M. Philippe DUCROTTE | HCN | Hépato - Gastro - Entérologie |
| M. Frank DUJARDIN | HCN | Chirurgie Orthopédique - Traumatologique |
| M. Fabrice DUPARC | HCN | Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| M. Bertrand DUREUIL | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mlle Hélène ELTCHANINOFF | HCN | Cardiologie |
| M. Thierry FREBOURG | UFR | Génétique |
| M. Pierre FREGER | HCN | Anatomie/Neurochirurgie |
| M. Jean François GEHANNO | HCN | Médecine et Santé du Travail |
| Mme Priscille GERARDIN | HCN | Pédopsychiatrie |
| M. Michel GODIN | HB | Néphrologie |
| M. Philippe GRISE | HCN | Urologie |
| M. Didier HANNEQUIN | HCN | Neurologie |
| M. Philippe HECKETSWEILER (surnombre) | HCN | Hépato - Gastro/Policlinique |
| M. Fabrice JARDIN | CB | Hématologie |
| M. Luc-Marie JOLY | HCN | Médecine d'urgence |
| M. Pascal JOLY | HCN | Dermato - vénéréologie |
| M. Jean-Marc KUHN | HB | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Mme Annie LAQUERRIERE | HCN | Anatomie cytologie pathologiques |
| M. Vincent LAUDENBACH | HCN | Anesthésie et réanimation chirurgicale |
| M. Alain LAVOINNE | UFR | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. Joël LECHEVALLIER | HCN | Chirurgie infantile |
| M. Patrick LE DOSSEUR | HCN | Radiopédiatrie |
| M. Hervé LEFEBVRE | HB | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| M. Xavier LE LOET | HB | Rhumatologie |

| | | |
|---|---|---|
| M. Jean-François LEMELAND | HCN | Bactériologie |
| M. Eric LEREBOURS | HCN | Nutrition |
| Mlle Anne-Marie LEROI | HCN | Physiologie |
| M. Hervé LEVESQUE | HB | Médecine interne |
| Mme Agnès LIARD-ZMUDA | HCN | Chirurgie Infantile |
| M. Bertrand MACE | HCN | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| M. Eric MALLET | HCN | Pédiatrie |
| M. Christophe MARGUET | HCN | Pédiatrie |
| Mlle Isabelle MARIE | HB | Médecine Interne |
| M. Jean-Paul MARIE | HCN | ORL |
| M. Loïc MARPEAU | HCN | Gynécologie - obstétrique |
| M. Stéphane MARRET | HCN | Pédiatrie |
| M. Pierre MICHEL | HCN | Hépato - Gastro - Entérologie |
| M. Francis MICHOT | HCN | Chirurgie digestive |
| M. Bruno MIHOUT | HCN | Neurologie |
| M. Pierre-Yves MILLIEZ | HCN | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique |
| M. Jean-François MUIR | HB | Pneumologie |
| M. Marc MURAINE | HCN | Ophtalmologie |
| M. Philippe MUSETTE | HCN | Dermatologie - Vénéréologie |
| M. Christophe PEILLON | HCN | Chirurgie générale |
| M. Jean-Marc PERON | HCN | Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale |
| M. Christian PFISTER | HCN | Urologie |
| M. Jean-Christophe PLANTIER | HCN | Bactériologie - Virologie |
| M. Didier PLISSONNIER | HCN | Chirurgie vasculaire |
| M. Bernard PROUST | HCN | Médecine légale |
| M. François PROUST | HCN | Neurochirurgie |
| Mme Nathalie RIVES | HCN | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| M. Jean-Christophe RICHARD | HCN | Réanimation Médicale, Médecine d'urgence |
| M. Jean-Christophe SABOURIN | HCN | Anatomie - Pathologie |
| M. Michel SCOTTE | HCN | Chirurgie digestive |
| Mme Fabienne TAMION | HCN | Thérapeutique |
| Mlle Florence THIBAUT | HCN | Psychiatrie d'adultes |

| | | |
|---|---|---|
| M. Luc THIBERVILLE | HCN | Pneumologie |
| M. Jacques THIEBOT | HCN | Radiologie et imagerie médicale |
| M. Christian THUILLEZ | HB | Pharmacologie |
| M. Hervé TILLY | CB | Hématologie et transfusion |
| M. François TRON | UFR | Immunologie |
| M. Jean-Jacques TUECH | HCN | Chirurgie digestive |
| M. Jean-Pierre VANNIER | HCN | Pédiatrie génétique |
| M. Benoît VEBER | HCN | Anesthésiologie Réanimation chirurgicale |
| M. Pierre VERA | CB | Biophysique et traitement de l'image |
| M. Eric VERSPYCK | HCN | Gynécologie obstétrique |
| M. Olivier VITTECOQ | HB | Rhumatologie |
| M. Jacques WEBER | HCN | Physiologie |

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS** :

| | | |
|---|---|---|
| M. Jean-Loup HERMIL | UFR | Médecine générale |
| M. Alain MERCIER | UFR | Médecine générale |
| M. Philippe NGUYEN | UFR | Médecine générale |

**MAITRES DE CONFERENCES:**

| | | |
|---|---|---|
| Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG | HCN | Bactériologie - Virologie |
| M. Jeremy BELLIEN | HCN | Pharmacologie |
| Mme Carole BRASSE LAGNEL | HCN | Biochimie |
| M. Gérard BUCHONNET | HCN | Hématologie |
| Mme Mireille CASTENET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Nathalie CHASTAN | HCN | Physiologie |
| Mme Sophie CLAEYSSENS | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. Moïse COEFFIER | HCN | Nutrition |
| M. Vincent COMPERE | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| M. Manuel ETIENNE | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| M. Guillaume GOURCEROL | HCN | Physiologie |
| Mme Catherine HAAS-HUBSCHER | HCN | Anesthésie - Réanimation chirurgicale |

| | | |
|---|---|---|
| M. Serge JACQUOT | UFR | Immunologie |
| M. Joël LADNER | HCN | Epidémiologie, économie de la santé |
| M. Jean-Baptiste LATOUCHE | UFR | Biologie Cellulaire |
| Mme Lucie MARECHAL-GUYANT | HCN | Neurologie |
| M. Jean-François MENARD | HCN | Biophysique |
| Mme Muriel QUILLARD | HCN | Biochimie et Biologie moléculaire |
| M. Vincent RICHARD | UFR | Pharmacologie |
| M. Francis ROUSSEL | HCN | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| Mme Pascale SAUGIER-VÉBER | HCN | Génétique |
| Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN | HCN | Anatomie |
| M. Eric VERIN | HCN | Physiologie |

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS** :

| | | |
|---|---|---|
| M. Pierre FAINSILBER | UFR | Médecine générale |
| M. Emmanuel LEFEBVRE | UFR | Médecine générale |
| Mme Elisabeth MAUVIARD | UFR | Médecine générale |

**PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE:**

| | | |
|---|---|---|
| Mme Dominique LANIEZ | UFR | Anglais |
| Mme Michèle GUIGOT | UFR | Sciences humaines - Techniques d'expression |

## II – PHARMACIE

**PROFESSEURS :**

| | |
|---|---|
| M. Thierry BESSON | Chimie Thérapeutique |
| M. Jean-Jacques BONNET | Pharmacologie |
| M. Roland CAPRON (PU-PH) | Biophysique |
| M. Jean COSTENTIN (PU-PH) | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| M. Loïc FAVENNEC (PU-PH) | Parasitologie |
| M. Michel GUERBET | Toxicologie |
| M. Olivier LAFONT | Chimie organique |
| Mme Isabelle LEROUX | Physiologie |
| M. Jean-Louis PONS (PU-PH) | Microbiologie |
| Mme Elisabeth SEGUIN | Pharmacognosie |
| M. Marc VASSE (PU-PH) | Hématologie |
| M Jean-Marie VAUGEOIS | Pharmacologie |
| M. Philippe VERITE | Chimie analytique |

**MAITRES DE CONFERENCES :**

| | |
|---|---|
| Mlle Cécile BARBOT | Chimie Générale et Minérale |
| Mme Dominique BOUCHER | Pharmacologie |
| M. Frédéric BOUNOURE | Pharmacie Galénique |
| Mme Martine PESTEL-CARON | Microbiologie |
| M. Abdeslam CHAGRAOUI | Physiologie |
| M. Jean CHASTANG | Biomathématiques |
| Mme Marie Catherine Conce-Chemtob | Législation pharmaceutique et économie de la santé |
| Mme Elizabeth CHOSSON | Botanique |
| Mlle Cécile CORBIERE | Biochimie |
| M. Eric DITTMAR | Biophysique |
| Mme Nathalie DOURMAP | Pharmacologie |
| Mlle Isabelle DUBUC | Pharmacologie |
| Mme Roseline DUCLOS | Pharmacie Galénique |
| M. Abdelhakim ELOMRI | Pharmacognosie |
| M. François ESTOUR | Chimie Organique |
| M. Gilles GARGALA (MCU-PH) | Parasitologie |
| Mme Najla GHARBI | Chimie analytique |
| Mme Marie-Laure GROULT | Botanique |
| M. Hervé HUE | Biophysique et Mathématiques |
| Mme Hong LU | Biologie |
| Mme Sabine MENAGER | Chimie organique |
| Mme Christelle MONTEIL | Toxicologie |
| M. Paul MULDER | Sciences du médicament |
| M. Mohamed SKIBA | Pharmacie Galénique |
| Mme Malika SKIBA | Pharmacie Galénique |
| Mme Christine THARASSE | Chimie thérapeutique |
| M. Rémi VARIN (MCU-PH) | Pharmacie Hospitalière |
| M. Frédéric ZIEGLER | Biochimie |

**PROFESSEUR ASSOCIE**

M. Jean-Pierre GOULLE

**MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE**

| | |
|---|---|
| Mme Sandrine PANCHOU | Pharmacie officinale |

**PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

| | |
|---|---|
| Mme Anne-Marie ANZELLOTTI | Anglais |

**ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

| | |
|---|---|
| M. Bérénice COQUEREL | Chimie Analytique |
| M. Johann PELTIER | Microbiologie |

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :** Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle
HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME
CB - Centre HENRI BECQUEREL
CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

## LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

| | |
|---|---|
| Melle Cécile BARBOT | Chimie Générale et Minérale |
| M. Thierry BESSON | Chimie thérapeutique |
| M. Roland CAPRON | Biophysique |
| M Jean CHASTANG | Mathématiques |
| Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation, Economie de la Santé |
| Mme Elizabeth CHOSSON | Botanique |
| M. Jean COSTENTIN | Pharmacodynamie |
| Isabelle DUBUS | Biochimie |
| M. Loïc FAVENNEC | Parasitologie |
| M. Michel GUERBET | Toxicologie |
| M. Olivier LAFONT | Chimie organique |
| M. Jean-Louis PONS | Microbiologie |
| Mme Elisabeth SEGUIN | Pharmacognosie |
| M. Mohamed SKIBA | Pharmacie Galénique |
| M. Marc VASSE | Hématologie |
| M. Philippe VERITE | Chimie analytique |

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

**MAITRES DE CONFERENCES**

| | |
|---|---|
| M. Sahil ADRIOUCH | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. Antoine OUVRARD-PASCAUD | Physiologie |

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

| | |
|---|---|
| M. Mario TOSI | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. Serguei FETISSOV | Physiologie |
| Mme Sue RUAN | |

**Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.**

# REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier sincèrement le professeur Vasse, qui, en tant que Directeur de thèse, s'est toujours montré disponible tout au long de la réalisation de cette thèse. Je le remercie d'avoir su orienter mon travail, de m'avoir prodigué des conseils avisés et d'avoir corrigé mes nombreuses fautes d'orthographes.

Je remercie Mme Dubus d'avoir accepté de faire partie de ce jury, ainsi que de l'intérêt qu'elle a bien voulu porter à ce travail. Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Hervé Kieffer, mon maître de stage durant tant d'années, qui a su me donner goût à ma future profession. Je le remercie pour la formation qu'il m'a apporté, toujours avec bonne humeur. Qu'il reçoive ici l'expression de ma gratitude et de ma reconnaissance pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie également Eliane Pinguet pour sa compréhension, m'autorisant quelques week-end marseillais et toute l'équipe de la pharmacie St Marc, Edith, Jaja, Pierre et Sophie pour tout ce qu'ils m'ont appris.

Merci à monsieur Pioch de m'avoir ouvert les portes du métier de pharmacien et à mademoiselle Esclapez de m'avoir fait confiance et de m'avoir laissé une chance.

A mes parents qui m'ont toujours soutenue et m'ont donné la possibilité de faire mes propres choix. A mon grand frère, pour ton soutien informatique durant mes longues années d'études, et à tous les bons moments passés ensemble depuis 26 ans.

A mes amis de fac, mes copines de Rouen, mes amies de pension avec qui j'ai vécu d'inoubliables moments, que ce soit durant les dures périodes de révisions, les soirées mémorables ou les parties de baby-foot à la cafeteria. J'espère que notre amitié l'emportera sur la distance.

Et enfin, je tiens à remercier tout particulièrement Mathieu pour l'attention et le soutien qu'il m'a apporté depuis tant d'années. Je te dédie cette thèse en témoignage de mon amour et de mon respect.

# TABLE DES MATIÈRES

**INTRODUCTION** ..... P4

**PARTIE I : RAPPELS SUR L'HEMOSTASE PRIMAIRE** ..... P7

I.1 LES PLAQUETTES ..... p8

I.2 PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE ..... p10

I.2.1 L'adhésion plaquettaire ..... p10

I.2.2 L'activation plaquettaire ..... p11

I.2.3 La sécrétion plaquettaire ..... p11

I.2.4 L'activité pro-coagulante ..... p12

I.2.5 L'agrégation plaquettaire ..... p13

**PARTIE II : LES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS** ..... P15

II.1 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATHÉROSCLÉROSE ..... p16

II.1.1. L'angor d'effort stable ..... p17

II.1.2. Les syndromes coronariens aigus ..... p18

II.1.3. L'accident vasculaire cérébral ..... p19

**PARTIE III : LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRE ACTUELLEMENTDISPONIBLES** .... P21

III.1 L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE ..... p22

III.1.1. Mode d'action ..... p22

III.1.2. Pharmacocinétique ..... p22

III.1.3. Contre-indications ..... p24

III.1.4. Effets indésirables et résistance à l'aspirine ..... p25

III.2 LES THIENOPYRIDINES ..... p26

III.2.1. La ticlopidine ..... p26

III.2.2. Le clopidogrel ..... p29

III.2.2.1.Mode d'action ..... p29

III.2.2.2.Pharmacocinétique ..... p29

III.2.2.3.Pharmacogénétique ..... p31
III.2.2.4.Effets indésirables - Inconvénients..... p32
III.2.2.5.L'étude CAPRIE ..... p32
III.2.2.6.L'étude CURE ..... p33
III.2.3. Le prasugrel ..... p36
III.2.3.1.Pharmacocinétique..... p36
III.2.3.2. Etudes de phase I..... p37
III.2.3.3. Etudes de phase II..... p39
III.2.3.4. Etudes de phase III..... p43

**PARTIE IV : PRESENTATION DU TICAGRELOR .....**P46

IV.1 MODE D'ACTION ..... P47
IV.2 PHARMACOCINETIQUE ..... P48
IV.2.1 Absorption ..... p48
IV.2.2 Métabolisation ..... p48
IV.2.3 Elimination..... p49
IV.2.4 Influence de la nourriture sur la pharmacocinétique ..... p50
IV.2.5 Ticagrélor et insuffisance hépatique ..... p51
IV.2.6 Ticagrélor et insuffisance rénale ..... p52
IV.3 ETUDES ..... P54
IV.3.1 DISPERSE 2 :étude sur la sécurité, la tolérance et l'efficacité..... p54
IV.3.2 DISPERSE 2 : étude sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire..... p62
IV.3.3 RESPOND ..... p66
IV.3.4 ONSET/OFFSET ..... p70
IV.3.5 PLATO ..... p75
IV.3.5.1. Sous-études PLATO ..... p83
IV.3.6 Pharmacogénétique ..... p88

**PARTIE V : CONCLUSION-DISCUSSION .....**P92

**BIBLIOGRAPHIE.....** P99

# ABREVIATIONS

| | |
|---|---|
| AAP | Anti-agrégant plaquettaire |
| AAS | Acide acétylsalicylique |
| ADP | Adénosine 5'-diphosphate |
| AINS | Anti-inflammatoire non stéroidien |
| AOMI | Artériopathie oblitérante des membres inférieurs |
| AUC | Aire sous la courbe |
| AVC | Accident vasculaire cérébral |
| Cmax | Concentration maximum |
| COX | Cyclo-oxygénase |
| CV | Cardio-vasculaire |
| CYP | Cytochrome |
| DC | Dose de charge |
| DE | Dose d'entretien |
| ECG | Electrocardiogramme |
| GP | Glyco-protéine |
| H | Heure |
| HBPM | Héparine de bas poids moléculaire |
| HR | Hazard ratio |
| IAP | Inhibition de l'agrégation plaquettaire |
| IC | Intervalle de confiance |
| $IC_{50}$ | Concentration inhibitrice moyenne |
| ICP | Intervention coronarienne percutanée |
| IH | Insuffisance hépatique |
| IRC | Insuffisance rénale chronique |
| IDM | Infarctus du myocarde |
| IEC | Inhibiteur de l'enzyme de conversion |
| IPP | Inhibiteur de pompes à protons |
| IV | Intra-veineuse |
| Mg | Milligramme |
| N | Nombre de patients |
| PAC | Pontage aorto-coronarien |
| RR | Réduction des risques |
| SCA | Syndrome coronarien aigü |
| Tmax | Temps d'absorption maximal |
| Vs | Versus |

# INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires restent la principale cause de mortalité dans les pays industrialisés. Leur prévalence est difficile à chiffrer de façon précise du fait d'une disparité interrégionale assez importante. En France, on estime le nombre de cas entre 200 et 400/ 100000 habitants.

Le syndrome coronarien aigu (SCA) regroupe deux pathologies : l'angor instable (AI) et l'infarctus du myocarde (IDM).

L'origine des ces pathologies est la formation de plaques d'athérome qui en se détachant vont provoquer la formation d'un clou plaquettaire et obstruer les vaisseaux.

Ces pathologies cardio-vasculaires peuvent être évitées par des mesures d'hygiène (alimentation saine, pratique d'une activité physique régulière) car l'obésité, la sédentarité, la prise d'alcool ou de tabac sont des facteurs aggravants.

Le principal traitement médicamenteux consiste en l'administration d'un antiagrégant plaquettaire.

L'aspirine, qui inhibe la cyclo-oxygénase (COX) et donc la formation de thromboxane A2, a été le premier antiagrégant utilisé et est toujours une molécule de choix dans le traitement des SCA.

L'adénosine-di-phosphate (ADP), retrouvé dans le cytoplasme des plaquettes, a un rôle important dans l'agrégation et le recrutement des plaquettes, en se fixant à des récepteurs transmembranaires couplés à une protéine G, les récepteurs $P2Y_1$ et $P2Y_{12}$. Il constitue une autre cible thérapeutique.

La ticlopidine et son dérivé le clopidogrel, appartenant à la famille des thiénopyridines, ont été les premières molécules utilisées. Ce sont des inhibiteurs spécifiques et irréversibles du récepteur $P2Y_{12}$.

Une thiénopyridine de $3^{ème}$ génération, le prasugrel, dont l'activité antiagrégant plaquettaire est plus rapide et dont la biodisponibilité serait meilleure a reçu l'AMM en février 2009.

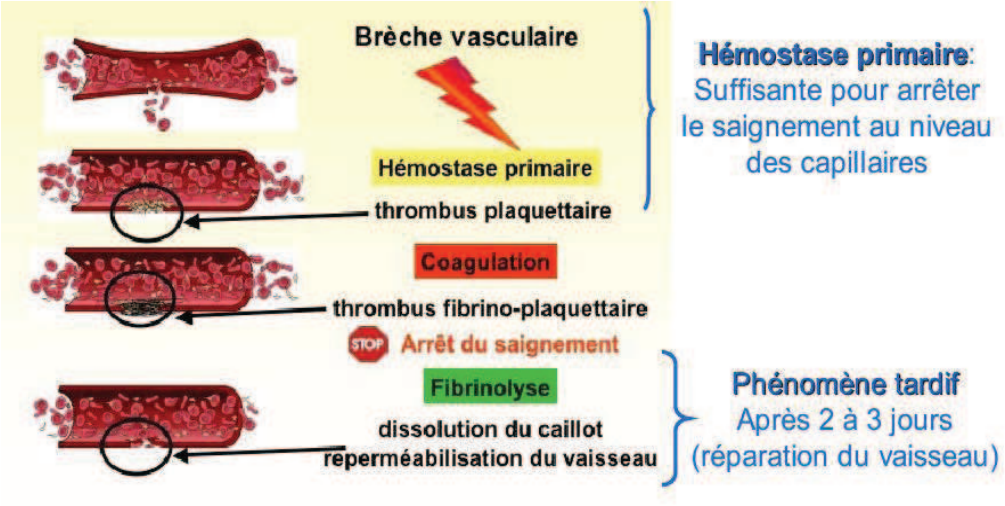
Ce panel de médicaments permet d'élargir les possibilités de prise en charge des patients atteints de SCA mais l'irréversibilité de ces inhibiteurs sur le récepteur $P2Y_{12}$ et de certains de leurs effets indésirables entraînent des limites à leur utilisation.

Le ticagrélor est un nouvel antiagrégant de la famille des cyclo-pentyltriazo-pyrimidines qui inhibe de façon réversible le récepteur $P2Y_{12}$.

Nous présenterons les caractéristiques de cette molécule ainsi que les études cliniques dont elle a fait l'objet puis essaierons de définir son intérêt et sa place par rapport aux autres molécules déjà utilisées.

# RAPPELS SUR L'HEMOSTASE PRIMAIRE

Lorsqu'il y a une brèche vasculaire, les plaquettes sanguines sont les premières mobilisées. L'hémostase primaire est l'étape qui consiste en l'adhésion des plaquettes et permet d'obtenir un thrombus plaquettaire afin de stopper le saignement au niveau des capillaires et d'apporter les phospholipides nécessaires à la coagulation plasmatique pour les lésions des structures vasculaires plus grosses (figure 1).




**<u>Figure 1</u> : Schéma récapitulatif montrant le rôle des plaquettes dans l'hémostase primaire et la coagulation [1].**

## I.1- Les plaquettes

C'est au niveau de la moelle osseuse que sont formées environ 200 milliard de plaquettes par jour. La plaquette résulte de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes, la production des plaquettes est régulée par une hormone peptidique, la thrombopoïétine et par les cytokines de l'inflammation (IL-1, IL-6, TNF alpha).

Dans le sang circulant il y en a de 150 à 400 G/L. Leur durée de vie est de 8 à 10 jours.

La plaquette a la forme d'un disque renflé. Schématiquement, on distingue deux zones fonctionnelles, la zone membranaire en périphérie et le cytoplasme (figure 2).

La zone membranaire comprend des glycoprotéines (GP) qui vont former des complexes entre elles et qui ont des rôles bien définis:

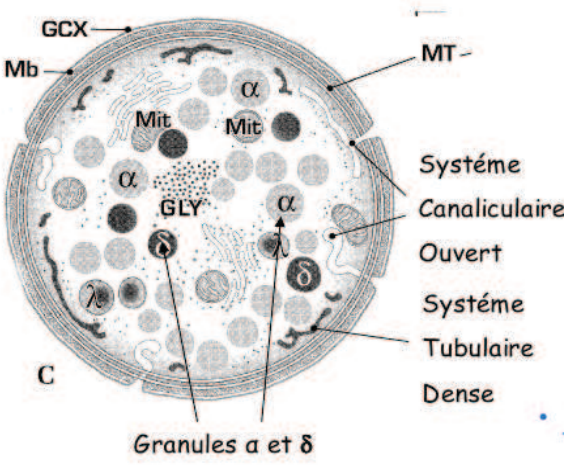
- le complexe GPIb-IX fixe le facteur Willebrand,
- le complexe GPIIb-IIIa fixe le fibrinogène,
- le complexe GPIa-IIa constitue un récepteur du collagène.

Il existe aussi des récepteurs:

-à la thrombine (facteur IIa),
-à l'ADP, qui se divisent en $P2Y_{1,}$ couplé à un flux calcique et le $P2Y_{12,}$
-au thromboxane A2.

A l'exception du $P2Y_1$, ces récepteurs sont couplés à des protéines Gi, qui induisent une diminution d'AMPc. La diminution du taux d'AMPc permet l'agrégation des plaquettes.

Dans le cytoplasme on peut distinguer le système canaliculaire ouvert et le système tubulaire dense ainsi que des granules denses (ou delta) qui sont le lieu de stockage du calcium, de la sérotonine, de l'ADP et l'ATP. Les granules alpha contiennent de nombreuses protéines notamment du facteur Willebrand, de la beta-thromboglobuline et du Facteur-4 plaquettaire (PF-4), des facteurs de la coagulation (facteur V, fibrinogène), des molécules adhésives (thrombospondine, fibronectine) et des facteurs de croissance comme le « *Platelet derived growth factor* » (PDGF) et des lysosomes contenant différentes protéases.




**<u>Figure 2</u> : Ultrastructure d'une plaquette[1].**

## I.2- Physiologie de l'hémostase primaire

L'hémostase primaire met en jeu quatre éléments pour former le clou plaquettaire:

le vaisseau
les plaquettes
le facteur Willebrand
le fibrinogène.

Lors d'une lésion, l'endothélium est arraché, il y a alors une vasoconstriction réflexe pour limiter les pertes sanguines, ralentir le flux sanguin et favoriser l'interaction des plaquettes avec l'endothélium afin de former un clou plaquettaire.

Il est le résultat de l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium, de l'activation de ces dernières afin de sécréter des facteurs agrégants et enfin de leur agrégation qui correspond à l'enchevêtrement des plaquettes les unes aux autres, stabilisé par le fibrinogène.

### I.2.1- L'adhésion plaquettaire

L'adhésion plaquettaire est assurée par deux types de glycoprotéines plaquettaires, la GPIb-IX présente à la surface de la plaquette, qui va se fixer au facteur Willebrand lié au sous-endothélium du vaisseau et la GPIa-IIa qui va se fixer au collagène.

Le facteur Willebrand est une protéine multimérique plasmatique synthétisée par les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes de la moelle osseuse, source du facteur de Willebrand contenu dans les granules alpha des plaquettes.

Cette liaison au GPIb-IX va activer les filaments d'actine et il en résulte une contraction des plaquettes avec formation de pseudopodes.

### I.2.2- L’activation plaquettaire

L’activation plaquettaire se fait en quelques secondes par augmentation du taux de calcium cytosolique et diminution du taux d’AMPc. La forme de disque de la plaquette va se modifier en forme globulaire pendant la dépolymérisation de la tubuline. Des filaments d’actine-myosine se forment et entraînent la centralisation des granules.

Elle peut être induite par différents stimuli: l’ADP, la thrombine, le collagène…

L'activation plaquettaire entraîne la contraction des microtubules et la libération du contenu des granulations endogènes. Les granules alpha et delta fusionnent en larges vacuoles qui libèrent leur contenu par le système canaliculaire ouvert à l'extérieur de la cellule. Les granules denses fusionnent d'abord avec la membrane et libèrent leur contenu, notamment l'ADP, qui constitue un activateur secondaire et un agent agrégant qui va recruter des plaquettes « naïves » au niveau de la lésion vasculaire.

### I.2.3- La sécrétion plaquettaire

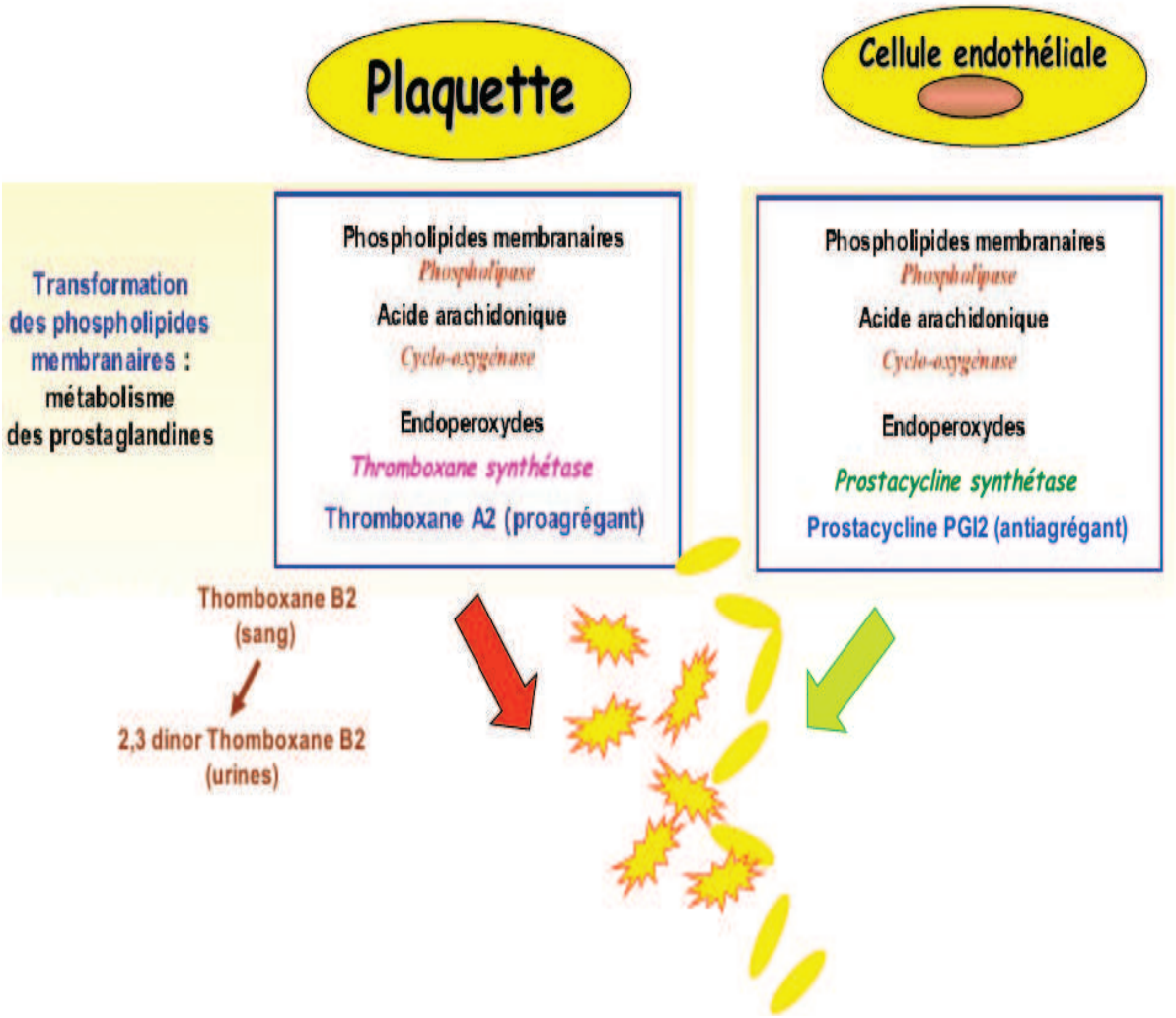
La sécrétion plaquettaire se fait par métabolisation des phospholipides membranaires.

Lors de l’activation plaquettaire, il y a activation de la phospholipase C qui va hydrolyser les phospholipides en phosphatidyl-glycérol puis diacylglycérol (DAG) et inositol triphosphate (IP3). Ce dernier mobilise le calcium qui active le complexe actine-myosine.

La phospholipase A2 clive l'acide arachidonique métabolisé par la COX de type-1 en prostaglandines (PG) G2, puis H2. La PGH2 est convertie en thromboxane A2 (puissant pro-agrégant et vasoconstricteur) au niveau des plaquettes, puis thromboxane B2 inactif, dont les métabolites sont excrétés par l'urine. Au niveau des cellules endothéliales ceci aboutit à la formation de PGI2 (antiagrégant et vasodilatateur).

L’activation plaquettaire entraîne également la libération du contenu des granules plaquettaire.

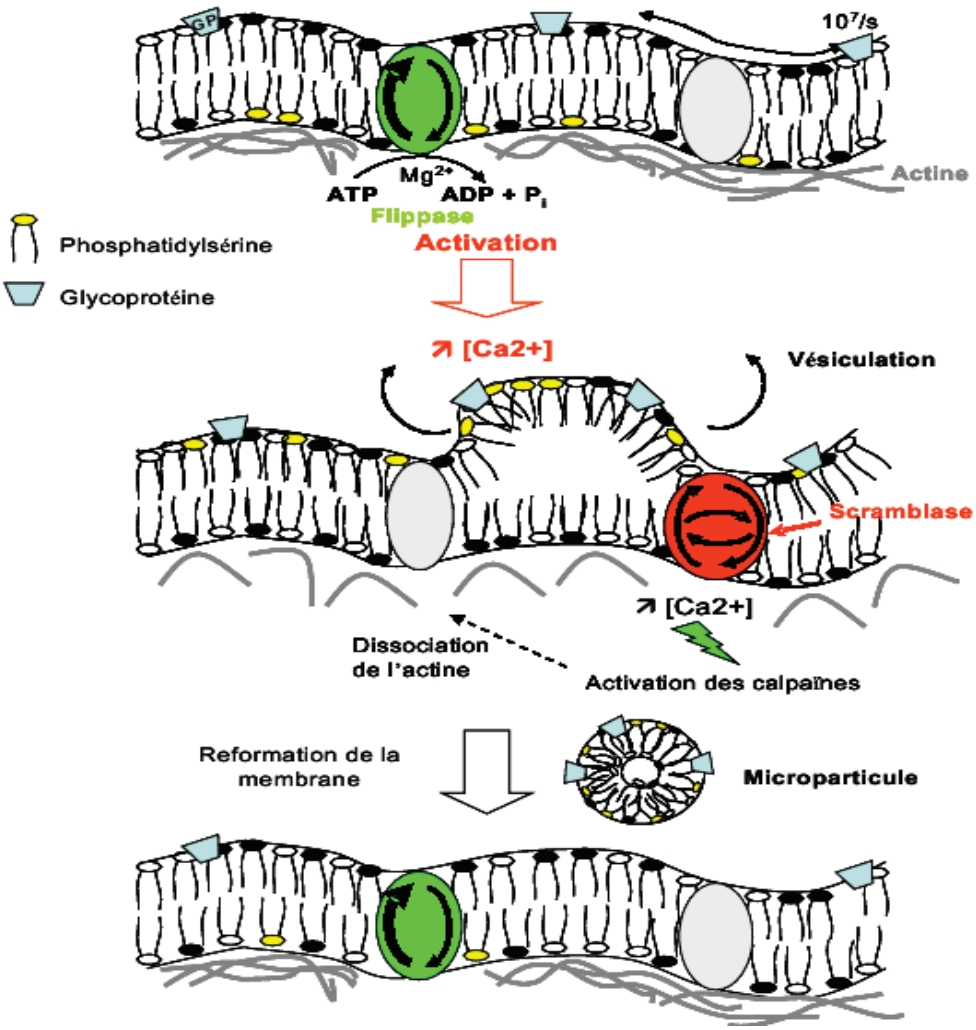
La sécrétion plaquettaire permet d’amplifier l’activation plaquettaire.




**<u>Figure 3</u> : Comparaison de la sécrétion plaquettaire et du métabolisme de l'acide arachidonique au niveau des cellules endothéliales[1].**

## I.2.4- L'activité pro-coagulante

L'activation plaquettaire modifie la surface membranaire. La libération de $Ca^{2+}$ va activer une enzyme membranaire, la flippase, qui favorise l'échange des phospholipides entre le feuillet interne et externe. Un réarrangement de ses phospholipides conduit à la formation de microvésicules phospholipidiques (phénomène de «flip-flop»), exprimant une activité pro coagulante (facteur 3 plaquettaire). La phosphatidyl-sérine est chargée négativement, elle peut ainsi fixer les ions $Ca^{2+}$. La formation de microparticules riche en phosphatidyl-sérine est un facteur pro-coagulant important.




**<u>Figure 4 :</u> Le phénomène de flip-flop[1].**

## I.2.5- L'agrégation plaquettaire

L'agrégation plaquettaire est assurée par le fibrinogène qui s'organise en 3 domaines : un domaine central E et deux domaines périphériques D.

En présence de $Ca^{2+}$, le fibrinogène va se fixer à la plaquette par l'intermédiaire du complexe GPIIb-IIIa qui a une très grande affinité pour la séquence d'acides aminés Arg-Gly-Asp (RGD) des domaines D.

Le facteur Willebrand et la fibronectine possèdent également cette séquence RGD d'acides aminés et ils peuvent ainsi renforcer l'action du fibrinogène ou s'y substituer.

Ces trois molécules sont abondantes dans le plasma et de plus sont sécrétées par les granules alpha des plaquettes activées.

Pour que l'agrégation soit physiologiquement efficace, sa vitesse doit être suffisamment grande, et au stade de l'agrégation réversible, supérieure à celle de la désagrégation.

Au niveau des très petits vaisseaux les conditions hémodynamiques sont favorables à la formation du clou plaquettaire. La veinule ou artériole va subir une vasoconstriction qui cesse dans la minute et permet au clou plaquettaire de grossir et ainsi occuper la totalité de la brèche vasculaire.

L'hémostase primaire est une étape plus rapide que la coagulation mais le clou plaquettaire formé reste instable et éphémère car il va se désagréger, après quelques heures seulement, par autolyse ou par phagocytose.

# LES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS

## I.1- Physiopathologie de l'athérosclérose :

L'athérosclérose consiste en l'épaississement localisé de la paroi des artères de gros et moyen calibre. Elle est due à un dépôt de lipides essentiellement constitué de cholestérol, mais aussi de phospholipides, qui est à la base d'une série de réactions aboutissant à la constitution de la plaque d'athérome. Ce cœur lipidique est recouvert d'une chape fibreuse qui le sépare de la lumière vasculaire où se trouvent les plaquettes. Cet ensemble est recouvert d'un endothélium dont la structure et surtout les fonctions antithrombotiques sont altérées, ce qui contribue à la survenue de complications:

-une évolution chronique de la plaque vers un épaississement progressif qui entraine une sténose coronaire, responsable de l'ischémie myocardique,

- ou une évolution aiguë qui fragilise la paroi artérielle, entraînant une rupture au niveau de la chape fibreuse avec agrégation des plaquettes et constitution d'un caillot plaquettaire.

L'activation des plaquettes va entraîner un changement de configuration des GPIIb-IIIa et la libération d'agonistes favorisant l'agrégation plaquettaire tels que l'ADP ou le TXA2. Cet événement est responsable des accidents coronariens aigus. Dans d'autres cas, le thrombus peut totalement obstruer la lumière coronarienne: c'est l'angor instable voire l'IDM. Les anti-agrégants plaquettaire sont la pierre angulaire du traitement médicamenteux des SCA.

Il existe deux grands types de présentations cliniques: l'angor d'effort stable et les SCA.

**Figure 5 : Schéma de la physiopathologie des SCA** [2]

### II.1.1- L'angor d'effort stable

Il est causé par l'obturation progressive d'une artère coronaire par des plaques d'athérome qui entraîne à la fois une sténose ainsi qu'une impossibilité de vasodilatation artérielle, ce qui engendre une baisse des apports en oxygène au myocarde à l'effort qui se manifeste par des douleurs thoraciques.

Les signes fonctionnels sont caractérisés par une douleur rétro-sternale, en barre qui irradie vers les deux épaules, les avant-bras, les poignets, les mâchoires et plus rarement dans le dos. Elle est constrictive et angoissante (angor) et cède en quelques secondes à la prise de trinitrine sublinguale.

Tableau 1 : Classification de l'angor selon la société canadienne de cardiologie

| | |
|---|---|
| Classe I | angor pour des activités inhabituelles et intenses |
| Classe II | légère limitation de l'activité quotidienne avec angor pour des efforts importants de la vie quotidienne (escaliers, pente) |
| Classe III | limitation marquée de l'activité quotidienne avec angor pour la marche à plat ou dès un étage |
| Classe IV | limitation sévère de l'activité quotidienne avec angor de moindre effort |

Le traitement de crise est l'administration rapide de trinitrine sublinguale.

Le traitement de fond débute par un sevrage tabagique définitif, le traitement d'une éventuelle dyslipidémie, la pratique régulière d'une activité physique, un contrôle tensionnel régulier et l'équilibre du diabète.

La prise d'aspirine (de 75 mg à 250 mg/j) systématique et sans interruption est le traitement médicamenteux de référence. Un second antiagrégant est prescrit en cas de pose d'endoprothèse coronaire (stent) pour une durée minimale d'un mois en cas de stent nu et d'un an pour un stent actif (clopidogrel, prasugrel, ticagrélor). La prise en charge est complétée par un traitement par bétabloquants, anti-angineux et anti-cholestérolémiants.

## II.1.2- Les syndromes coronariens aigus:

Deux grandes entités de SCA peuvent être distinguées en fonction de la présentation électro-cardiographique.

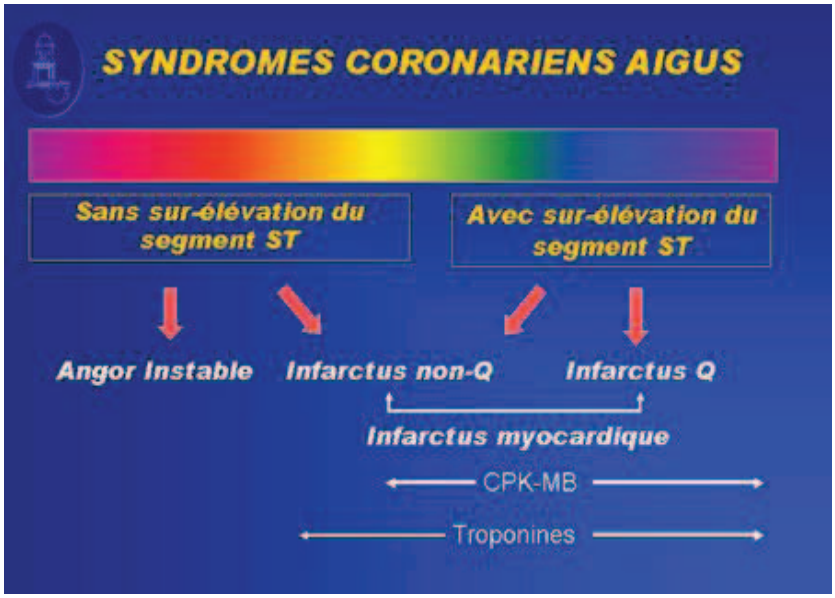
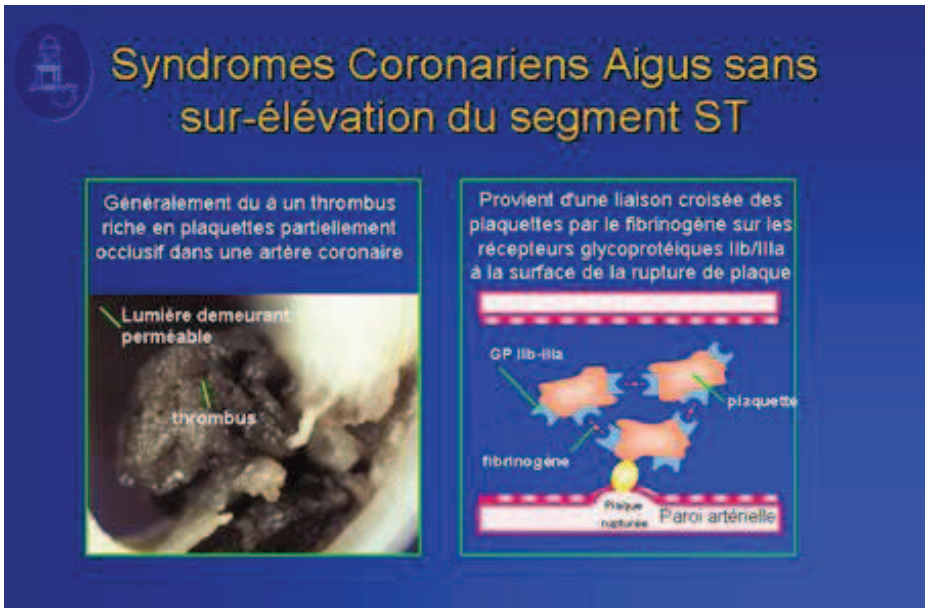



**Figure 6 : Classification nosologique des SCA** [3]

Le SCA sans sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST-), s'exprime par une symptomatologie douloureuse spontanée et transitoire, l'artère coronaire n'est pas complètement occluse, une évolution vers un SCA ST+ est possible. On distingue l'infarctus sans onde Q qui correspond à un infarctus sous-endocardique, avec élévation sérique de troponine et l'angor instable, où le segment ST reste isoéléctrique (figure 7).

La prise en charge médicamenteuse se fait par différentes classes thérapeutiques : un traitement antiagrégant avec de l'aspirine à 250mg en IV puis 75 mg à 100 mg/j *per os*, au long cours associé au clopidogrel avec une dose de charge à 600 mg puis 75 mg/j *per os* durant 12 mois.

Chez les patients à haut risque, la prise en charge se fait par un anti GPIIb-IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban), un traitement anticoagulant (héparine non fractionnée, HBPM, fondaparinux, bivalirudine), un traitement anti-ischémique (bétabloquant type aténolol 50 à 100 mg/j *per os*), des dérivés nitrés -trinitrine en spray-, des inhibiteurs calciques ainsi que des hypolipémiants (statines), des anxiolytiques et des antalgiques en fonction des pathologies associées.




**<u>Figure 7 :</u> Physiopathologie du SCA sans élévation du segment ST** [4]

Dans le SCA avec sus-décalage persistant du segment (SCA ST+), l'occlusion de l'artère est totale, une évolution vers l'**IDM** est possible.

Une prise en charge rapide par thrombolyse ou angioplastie permet de libérer la lumière du vaisseau occlus. Le prise en charge médicamenteuse comprend un traitement antiagrégant par aspirine avec une dose de charge de 250 mg en IV puis 75 mg/j *per os*, et par du clopidogrel *per os* avec une dose de charge de 600 mg.

Elle peut être complétée par un traitement anticoagulant et par bétabloquants, inhibiteurs d'enzyme de conversion (IEC), statines, anxiolytiques, antalgiques et antiacides selon les pathologies associées.

## <u>II.1.3- L'accident vasculaire cérébral</u>

Lorsque l'athérosclérose est localisée au niveau des vaisseaux qui irriguent le cerveau, il existe un risque d'accident vasculaire cérébral (AVC).

L'AVC est un déficit neurologique secondaire à une lésion vasculaire. Les origines de ces lésions sont diverses : une occlusion (par thrombose ou embolie), une rupture du vaisseau, une chute tensionnelle entraînant un ralentissement du débit sanguin, une modification du

calibre vasculaire, une augmentation de la viscosité sanguine ou autre trouble du sang circulant.

On distingue en fonction de son étiologie trois classes : l'AVC ischémique (80%), l'AVC hémorragique (15%) et l'AVC méningé (5%).

En France il y a 130 000 cas par an dont 20 à 30% des patients ayant fait un AVC décèdent dans les trois premiers mois [(5)]. La mortalité diminue de 30% avec un diagnostic précoce et une prise en charge rapide.

Les anti-agrégants plaquettaires vont limiter le risque de récidive à la suite d'un AVC ischémique.

D'une façon générale, la mortalité cardiovasculaire est en baisse dans l'ensemble des pays occidentaux. Ceci est certainement le reflet des progrès fait en termes de prévention et de traitement durant ces dernières décennies.

Depuis une vingtaine d'années, une étude mise en place par l'Organisation Mondiale de la Santé, l'étude MONICA (étude épidémiologique prospective sur la mortalité coronaire) vise à enregistrer de façon exhaustive et contrôler les événements coronariens de populations d'une vingtaine de pays. Les registres de l'étude montrent que dans les années à venir les complications de l'athérosclérose sont d'avantage susceptibles d'augmenter que de diminuer du fait du vieillissement de la population, de l'augmentation de la fréquence du diabète de type 2, de l'excès pondéral, du en grande partie à une alimentation déséquilibrée et un mode de vie sédentaire et de l'augmentation du tabagisme chez les femmes et les jeunes.

# LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRE ACTUELLEMENT DISPONIBLES

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, les anti-agrégants plaquettaires utilisés au long cours en prévention secondaire des SCA sont essentiellement représentés par les inhibiteurs de COX et des récepteurs $P2Y_{12}$. Les inhibiteurs de GPIIb-IIIa, inhibant l'interaction entre fibrinogène et son récepteur plaquettaire, ne sont utilisés qu'en phase aiguë des IDM et ne seront pas détaillés dans ce chapitre.

## III.1- L'acide acétylsalicylique

### III.1.1- Mode d'action

L'aspirine par une réaction chimique d'acétylation va inhiber de façon irréversible les cyclo-oxygénase 1 et 2 (COX 1 et COX 2), enzymes participant à la production de thromboxane A2 intervenant dans l'agrégation plaquettaire.

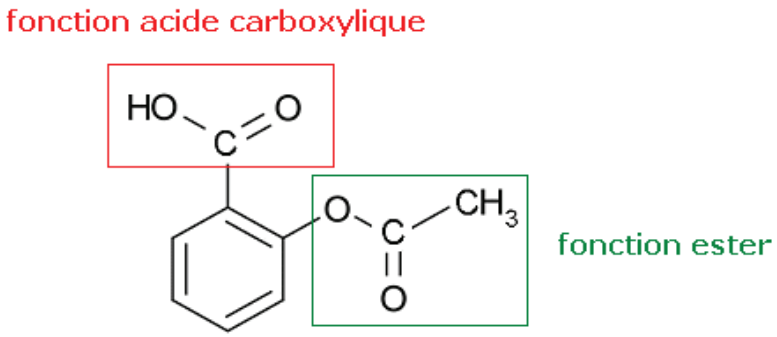



**Figure 8 : Structure chimique de l'acide acétylsalicylique** [6]

### III.1.2- Pharmacocinétique [7]

L'acide acétylsalicylique est absorbé rapidement et presque complètement par voie orale. Il subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif).

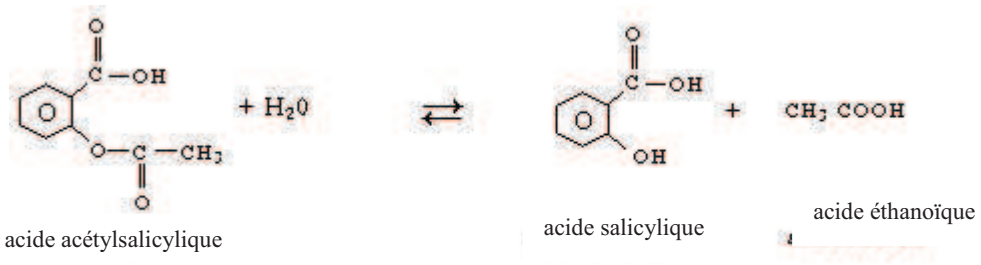



**Figure 9 : Hydrolyse de l'acide acétylsalicylique**

La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60% pour les doses inférieures à 500 mg et 90% pour les doses supérieures à 1 g.

L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel. Sa demi-vie plasmatique est de 20 minutes mais l'inhibition plaquettaire irréversible permet une prise quotidienne et un effet durable (7 jours) lié à la demi-vie des plaquettes. Elle est de 2 à 4 h pour l'acide salicylique. La prise de certains aliments épicés semble réduire le taux d'absorption[8]. L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90%).

L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugués glucuronides ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique.

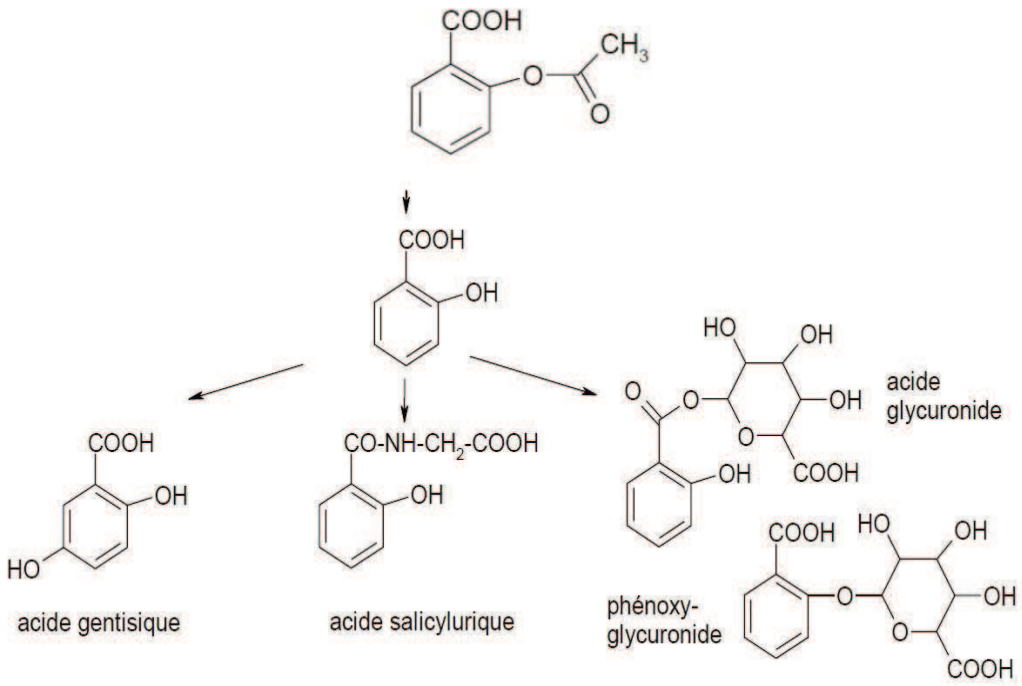



**Figure 10 : Métabolisation de l'acide acétylsalicylique.**

Les posologies sont de 75 à 325 mg par jour, une dose de charge de 160 à 250 mg est recommandée en cas de phénomène thrombotique aigu.

Le bénéfice thérapeutique chez les patients atteints d'athérosclérose symptomatique diminue de 15% la mortalité vasculaire, de 35% le risque de survenue d'IDM non fatal, et de 25% le risque de survenue d'un AVC mais multiplie par 2 le risque d'hémorragies majeures.

La balance bénéfice/risque est très favorable chez les patients à haut risque vasculaire (prévention secondaire ou diabète) avec en moyenne pour 1000 patients traités, 15 événements vasculaires évités contre 1,5 accident hémorragique grave provoqué. La balance bénéfice/risque n'est pas aussi favorable et reste à préciser chez les patients à bas risque[9].

### III.1.3- Contre-indications

Les contre-indications de l'aspirine sont toutefois nombreuses. On peut notamment citer :

- hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients des formes galéniques,
- antécédent d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- grossesse à partir de la 25ème semaine d'aménorrhée, en dehors d'indications extrêmement limitées nécessitant un avis ainsi qu'un suivi médical,
- ulcère gastro-duodénal en évolution,
- toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise,
- risque hémorragique,
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée,
- association avec le méthotrexate à des doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine,
- association avec les anticoagulants oraux lorsque les salicylés sont utilisés à fortes doses, notamment dans le traitement des affections rhumatismales.

### III.1.4- Effets indésirables et résistance à l'aspirine

L'aspirine augmente l'incidence des hémorragies de tous types et altère la gastroprotection (douleurs gastriques, gastrites érosives).

C'est le prototype de l'antiagrégant dont l'utilité a été largement démontrée dans la cardiopathie ischémique (étude SAPAT pour l'angor, étude RISC pour l'angor instable).

Lors de SCA, elle diminue l'incidence d'infarctus et de mort d'origine cardiovasculaire de 47% [10].

Cependant, depuis quelques années une nouvelle entité a été identifiée sous la forme de résistance à l'action de l'aspirine. Cette résistance peut être définie de plusieurs manières (augmentation du temps de saignement, incapacité de diminuer la production d'un métabolite de l'acide arachidonique, incapacité à réduire l'agrégation plaquettaire de plus de 20%) et a été observé chez 10 à 40% des patients en fonction des tests utilisés[11,12].

L'aspirine inhibe, comme vu précédemment, les COX 1 et COX 2 retrouvées au niveau des plaquettes. Mais la COX 2 est inductible par les cytokines. Cette induction, même avec un traitement par aspirine, peut entraîner la production de thromboxane A2, stimulant l'agrégation plaquettaire. Cela peut expliquer une résistance au traitement chez les patients dont les plaquettes ont une expression plus élevée pour la COX-2[13,14].

Le polymorphisme de la GPIIIa peut également être responsable d'une résistance au traitement. Des chercheurs ont observé une activité plaquettaire plus élevée chez les patients porteurs de l'allèle $P1^{A2}$ [15] et une plus faible sensibilité au traitement par aspirine[16].

De nombreux facteurs peuvent être responsable de la résistance à l'aspirine, du fait d'une variation génétique, mais il est fondamental de la détecter afin d'instaurer un traitement efficace.

C'est pourquoi chez ces patients, il est nécessaire de s'orienter vers de nouvelles stratégies thérapeutiques, comme celles apportées par les thiénopyridines qui agissent sur l'une des principales voies de l'agrégation plaquettaire en bloquant les récepteurs de l'ADP.

## III.2- Les thiénopyridines

C'est une classe de molécules dont l'action anti-agrégante passe par l'inhibition irréversible du récepteur plaquettaire $P2Y_{12}$ de l'ADP. Le premier médicament de cette classe est la ticlopidine.

### III.2.1- La ticlopidine

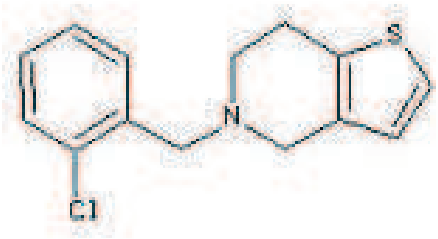



**Figure 11 : Structure chimique de la ticlopidine.**

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de la molécule ainsi que la diminution du risque d'accident vasculaire cérébral et la baisse de la mortalité lors d'un traitement par la ticlopidine.

L'étude TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study) [17] est une étude randomisée (n=3034) qui a comparé l'efficacité de la ticlopidine par rapport à l'aspirine dans la prévention des AVC transitoires ou rapidement dégressifs. Elle a été menée durant 6 ans avec administration de ticlopidine (à 500 mg par jour) ou d'aspirine (650 mg 2x par jour, figure 12).

Durant la première année, la ticlopidine a réduit significativement (p=0,0004) le risque d'AVC de 48% (3,4% pour le groupe ticlopidine *vs* 6,4% pour le groupe aspirine) chez les patients à risque avéré d'AVC. Le risque global d'AVC mortels et non mortels a diminué de 27% avec la ticlopidine par rapport à l'aspirine.

TASS: Comparaison de l'efficacité de la ticlopidine versus aspirine dans la prévention des AVC

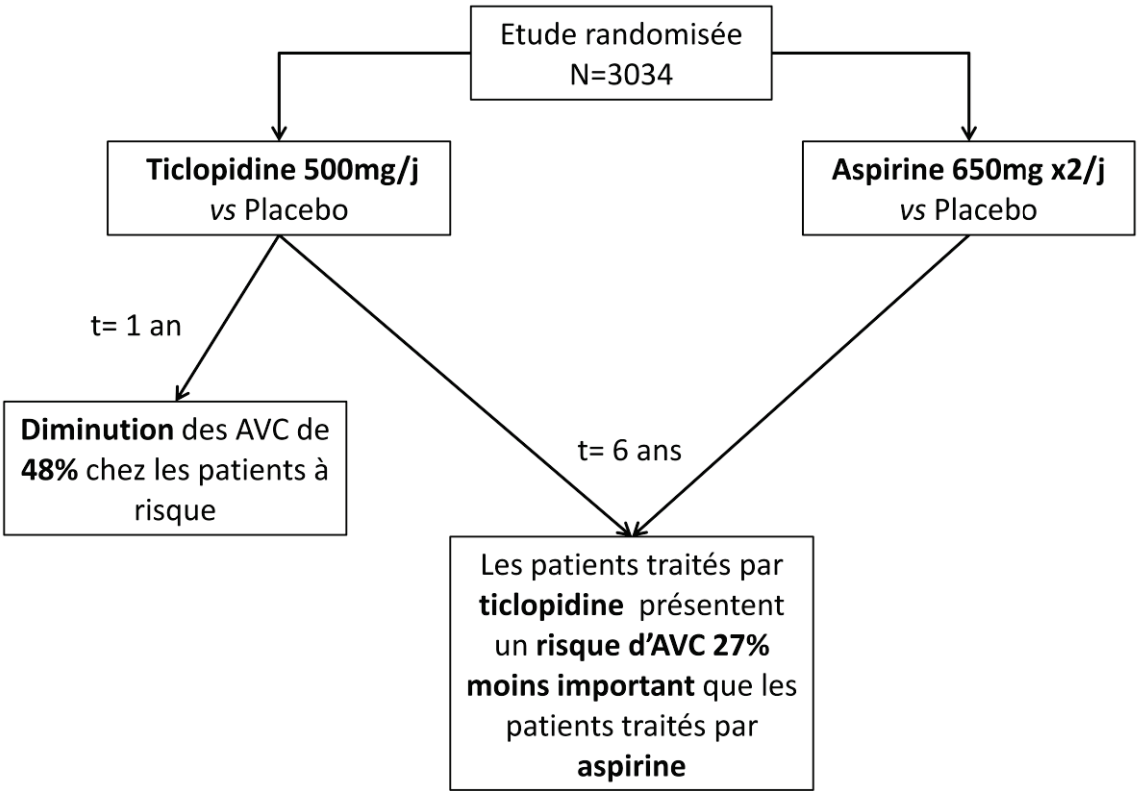



**Figure 12: Schéma de l'étude TASS.**

L'étude CATS (Canadian American Ticlopidine Study) [18] est une étude randomisée (n=1072), en double aveugle, qui a évalué la ticlopidine (250 mg deux fois par jour) par rapport à un placebo sur le risque de récidive d'AVC, IDM ou de décès d'origine vasculaire chez des patients qui ont eu un AVC dans les quatre mois précédents l'étude. Les patients ont été traités et suivis pendant 3 ans (figure 13). Le taux d'événements par an pour les AVC, les IDM ou les décès d'origine vasculaire, considérés ensemble, était de 15,3% dans le groupe placebo et 10,8% dans le groupe ticlopidine, ce qui représente une réduction relative du risque avec la ticlopidine de 30,2% (p = 0,006).

Les effets indésirables associés à la ticlopidine sont une neutropénie sévère (dans environ 1% des cas), des éruptions cutanées, des diarrhées (sévères dans 2% des cas), mais tous ont été réversibles.

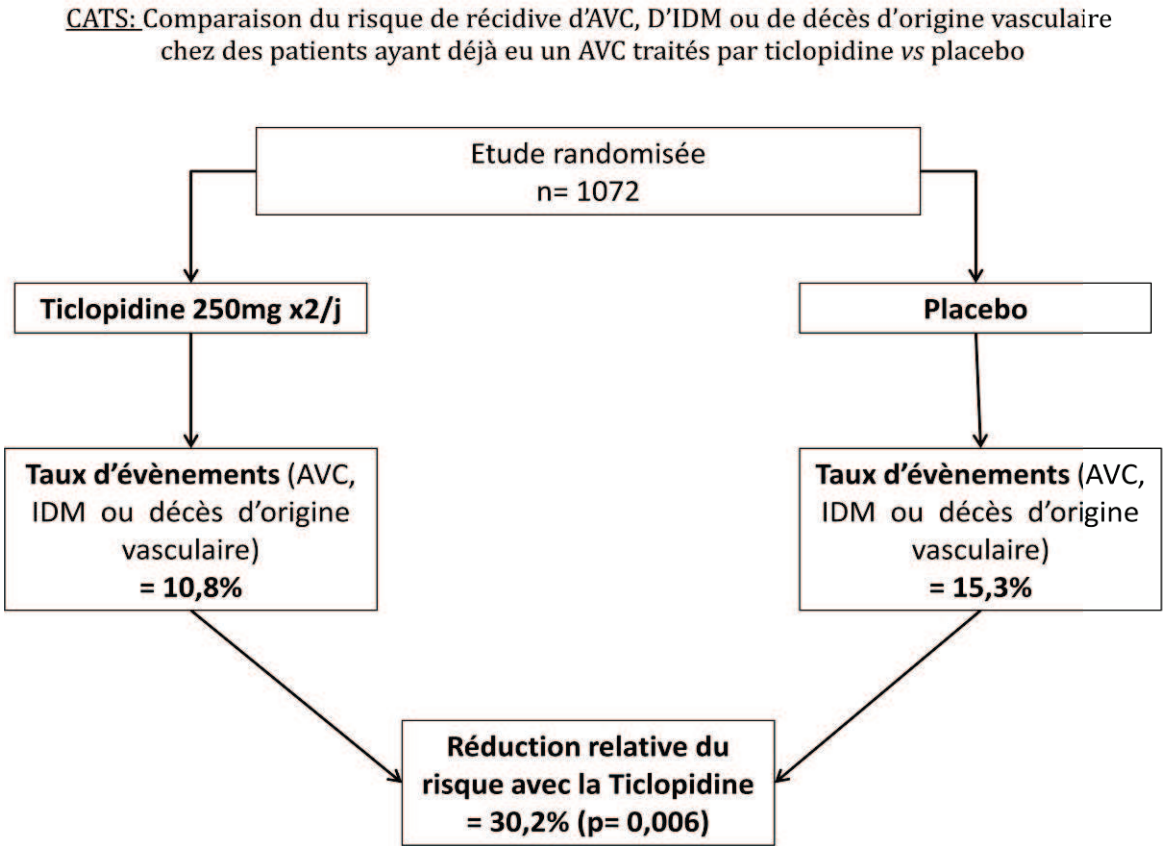



**Figure 13: Schéma de l'étude CATS.**

L'étude multicentrique Stims (Swedish Ticlopidine Multicenter Study)[19] a été menée en double aveugle (n=687) contrôlée par placebo et visait à déterminer si la ticlopidine réduit l'incidence d'IDM, d'AVC et accidents ischémiques transitoires chez les patients souffrant de claudication intermittente. L'étude a durée 5 ans.

Le taux de survenue de ces événements (99% *vs* 89%) a diminué de 11,4% dans le groupe ticlopidine par rapport au groupe placebo (p = 0,24), ce qui n'est pas significatif alors que le taux de mortalité a diminué significativement de 29,1% (64% *vs* 89%, p = 0,015) dans le groupe ticlopidine. Cette observation pourrait être expliquée par une réduction de la mortalité par cardiopathie ischémique. Il est conclu que le taux de mortalité par maladies cardio-cérébro-vasculaires et la maladie chez les patients souffrant de claudication intermittente peut être réduit par des traitements à long terme avec la ticlopidine.

Néanmoins la ticlopidine à un délai d'action lent après son administration [20] qui s'étend à quelques heures. Elle est également responsable d'effets indésirables non négligeables tels que des cholestases hépatiques, des neutropénies (1%), des thrombocytopénies, des purpuras thrombotiques et des symptômes gastro-intestinaux. Ce sont des raisons pour lesquelles son utilisation est aujourd'hui limitée et que la ticlopidine est abandonnée en pratique clinique.

## III.2.2- Le clopidogrel

### III.2.2.1- Mode d'action

Il inhibe de façon sélective la fixation de l'ADP à son récepteur plaquettaire $P2Y_{12}$, et donc l'activation du complexe GPIIb-IIIa provoquée par l'ADP, de ce fait l'agrégation plaquettaire est inhibée. Le clopidogrel, comme la ticlopidine, nécessite une biotransformation pour exercer son activité anti-agrégante. Il inhibe également l'agrégation plaquettaire provoquée par d'autres agonistes en neutralisant l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP libérée. En conséquence, lors du traitement par clopidogrel, le fonctionnement des plaquettes est modifié pour le reste de leur durée de vie, et la restauration d'une fonction plaquettaire normale correspond à la période de renouvellement des plaquettes.

### III.2.2.2- Pharmacocinétique[21]

#### -Absorption

Le clopidogrel est rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales, 45 minutes après l'administration du clopidogrel, restent inchangées, soit environ 2,5 ng/mL après une seule dose de 75 mg par voie orale. Le taux d'absorption est d'au moins 50%, basé sur l'excrétion urinaire de ses métabolites.

#### -Répartition

Le clopidogrel et son principal métabolite inactif circulant se lient de façon réversible in vitro aux protéines plasmatiques humaines (98% et 94%, respectivement).

-Métabolisme

Le clopidogrel est largement métabolisé par le foie, selon deux voies métaboliques principales. La première, par l'action des estérases, conduit à un dérivé acide carboxylique inactif. Il représente 85% des métabolites circulants. La seconde due à une oxydation par les cytochromes (CYP) P450. Le clopidogrel transformé en un métabolite le 2-oxo-clopidogrel subit une hydrolyse aboutissant au métabolite actif, le dérivé thiol du clopidogrel. In vitro, cette voie métabolique est médiée par les CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 et CYP2B6. Le métabolite actif thiolé se fixe rapidement et irréversiblement aux récepteurs plaquettaires $P2Y_{12}$, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire. Après une seule dose orale de 75 mg, le clopidogrel a une demi-vie d'environ 6 heures et de 8 heures pour son métabolite inactif.

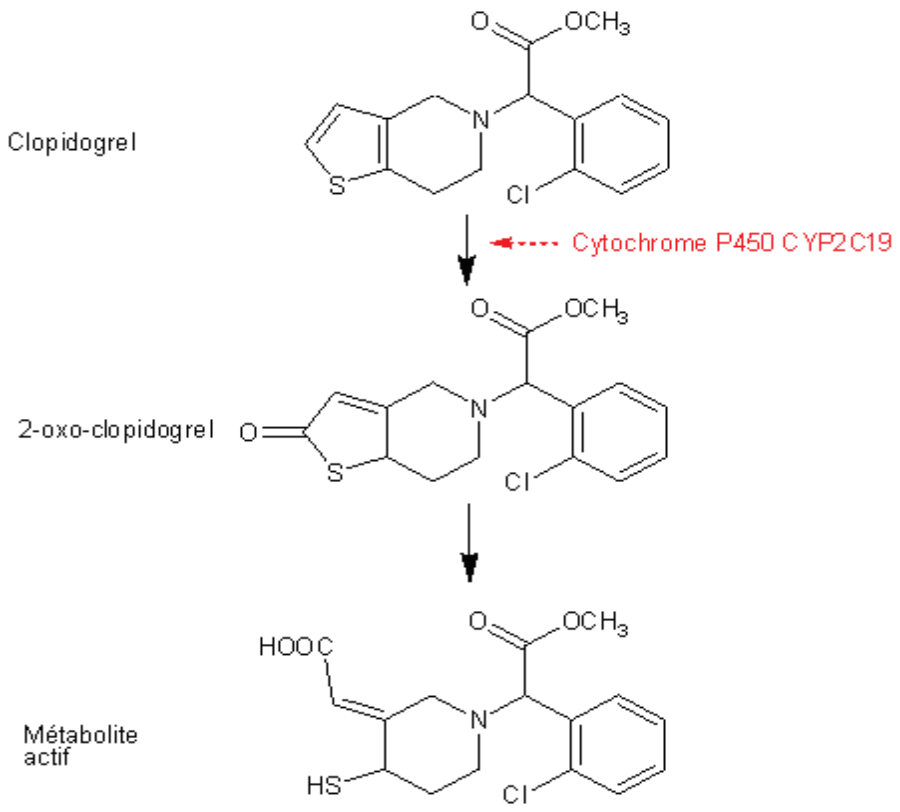



**Figure 14 : Métabolisation du clopidogrel [22].**

-Élimination

Le clopidogrel marqué au carbone 14 sera retrouvé à 50% dans les urines, et environ 40% dans les selles, 120 heures après la prise.

III.2.2.3- Pharmacogénétique [23]

Comme vu précédemment la métabolisation du clopidogrel en ses 2 métabolites se fait notamment par le CYT2C19. Elle va différer selon le génotype du CYP2C19.

L'allèle CYP2C19 * 1 est associé à un métabolisme complètement fonctionnel alors que les allèles CYP2C19 * 2 et CYP2C19 * 3 correspondent à un métabolisme réduit.

Les allèles CYP2C19 * 2 et CYP2C19 * 3 représentent 85% des allèles à fonction réduite dans les populations caucasiennes et 99% chez les populations asiatiques. Il existe d'autres allèles associés à un métabolisme réduit notamment les CYP2C19 * 4, * 5, * 6, * 7 et * 8, mais ils sont moins fréquents dans la population générale.

L'impact du génotype du CYP2C19 sur la pharmacocinétique du métabolite actif du clopidogrel a été évalué dans différentes études.

Le métabolisme réduit du CYP2C19 chez les métaboliseurs intermédiaires et faibles a diminué la concentration maximale et l'aire sous la courbe du métabolite actif de 30 à 50% après une dose de charge de 300mg et des doses d'entretien de 75 mg. La différence relative de la réponse antiplaquettaire entre les groupes de génotypes varie selon les études en fonction de la méthode utilisée, mais elle est généralement supérieure à 30%.

L'association entre le génotype CYP2C19 et le traitement par clopidogrel a été évaluée dans deux analyses post-hoc d'essais cliniques (CLARITY-TIMI [24], TRITON-TIMI 38 [25]) et 5 études de cohorte (n total=6489).

Dans l'étude CLARITY-TIMI 28 et l'une des études de cohorte [26], les taux d'événements cardiovasculaires ne diffèrent pas significativement selon le génotype. En revanche dans l'étude TRITON-TIMI 38 et 3 des études de cohorte [27, 28, 29], les patients avec un statut de métaboliseur « affaibli » (intermédiaires et pauvres confondus) avaient un taux plus élevé d'événements cardiovasculaires (décès, IDM et AVC) ou de thrombose de stent comparé aux métaboliseurs « complets ».

Dans une cinquième étude de cohorte [30] (n = 2208), un taux accru de décès cardio-vasculaires, IDM et AVC n'a été observé que chez les métaboliseurs lents.

En conclusion, les conséquences des génotypes du CYP2C19 sur l'efficacité du clopidogrel ne sont pas encore élucidées.

III.2.2.4- Effets indésirables - Inconvénients

La vitesse et le taux de transformation de la pro-drogue en métabolite actif sont variables d'un individu à l'autre. La réponse antiagrégante peut être variable d'un individu à l'autre et responsable d'un risque accru de thrombose de stent chez les patients non répondeurs. De même il est important de souligner le risque hémorragique, notamment en cas d'association avec l'aspirine (9,3% des cas et sévères dans 1,4% des cas). En effet les effets indésirables sont représentés par des hémorragies digestives, ecchymoses, purpura, épistaxis, hématomes, hématuries, saignements oculaires, ou intracraniens ainsi que des troubles digestifs (douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée, nausées) et exceptionnellement un purpura thrombotique thrombocytopénique.

III.2.2.5- L'étude CAPRIE [31]

Cette étude randomisée a recherché l'intérêt du clopidogrel dans la prévention secondaire des accidents ischémiques par comparaison à l'aspirine.

Elle a été menée en double aveugle, sur 19185 patients dont un tiers souffraient de maladies vasculaire périphériques, un tiers de pathologies cérébro-vasculaires et le dernier tiers de pathologies coronaires qui se sont manifestées sous forme d'IDM récent (inférieur à 35 jours), d'AVC ischémique récent (entre 7 jours et 6 mois) ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).

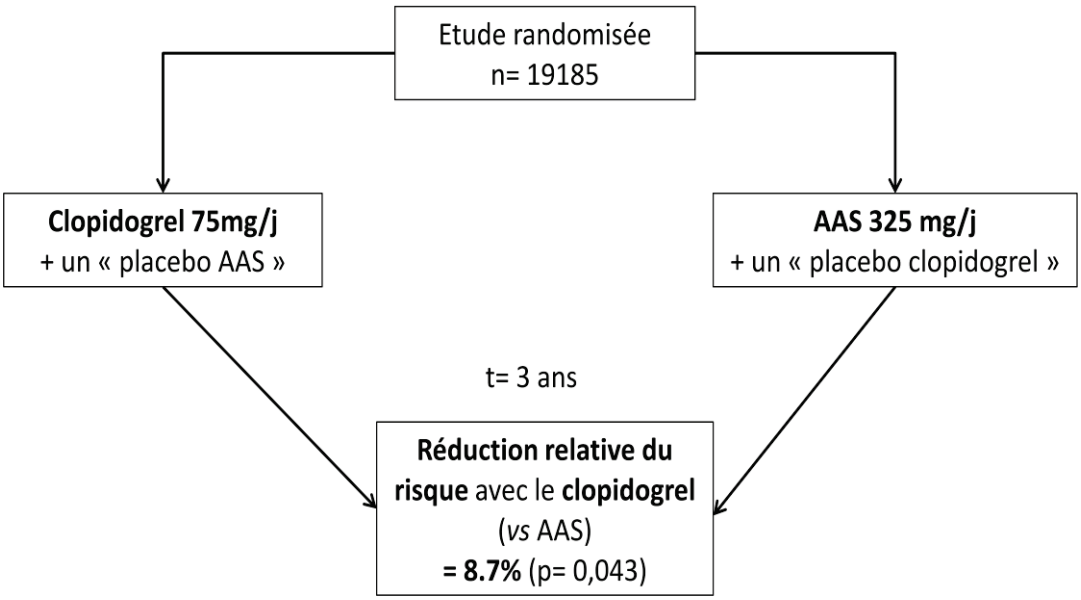



**Figure 15 : Schéma de l'étude CAPRIE.**

Le premier groupe a reçu 75mg de clopidogrel et un placebo d'aspirine et le second 325 mg d'aspirine et un placebo de clopidogrel.

Les résultats après 3 années ont montré une diminution significative des décès d'origine vasculaire, des IDM et AVC (8,7%, p=0,043). Le clopidogrel peut donc être considéré comme une alternative en cas d'intolérance à l'aspirine.

III.2.2.6- L'étude CURE [32]

Cette étude a recherché la place du clopidogrel dans le traitement de la phase aiguë des SCA. C'est une étude multicentrique (28 pays, 428 centres) randomisée en double aveugle, composée de 12562 patients souffrant d'un SCA. Ils ont été inclus dans une stratégie comparant le traitement standard comprenant l'aspirine (75-325 mg) *versus* le traitement standard en association au clopidogrel (75 mg/j après une dose de charge de 300 mg) sur une année.

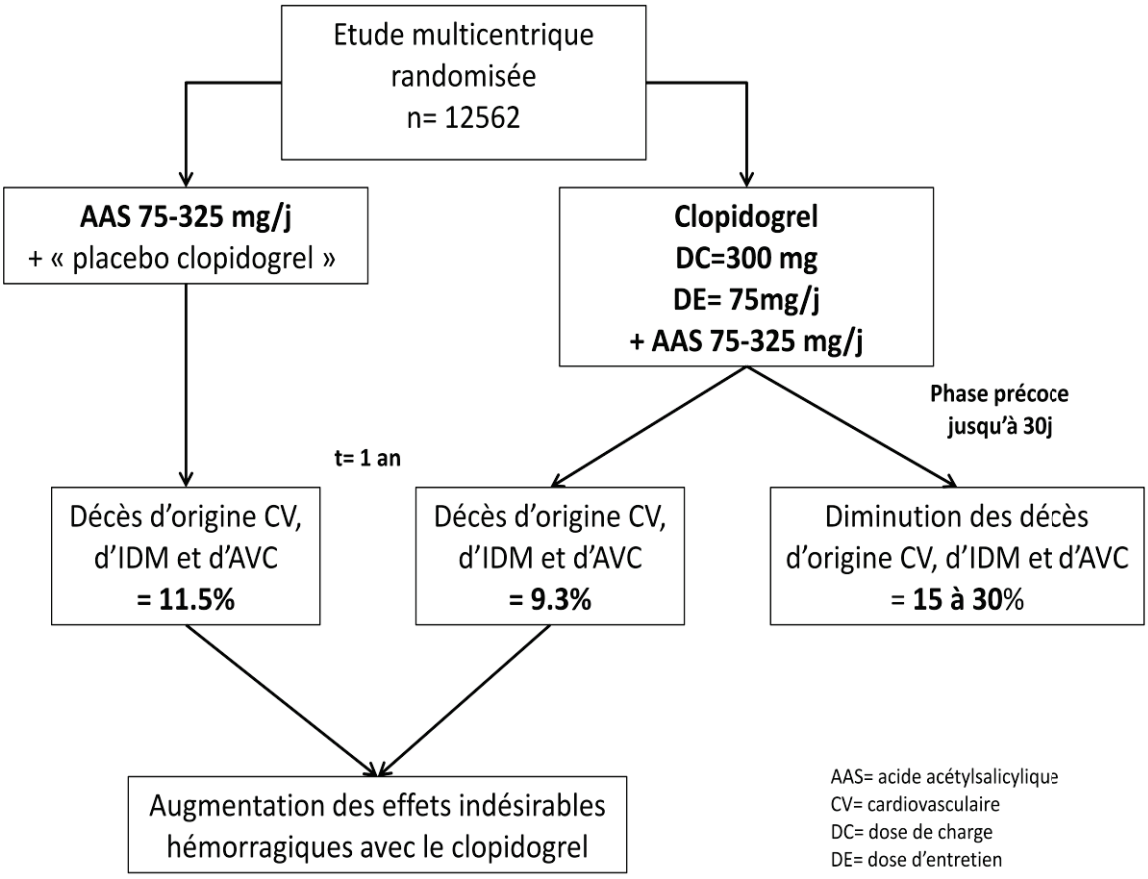



**Figure 16 : Schéma de l'étude CURE.**

Dans les trente premiers jours, il a été noté une diminution importante dans le groupe clopidogrel (15-30%) des décès d'origine cardio-vasculaire, d'IDM et d'AVC.

A 12 mois, 11, 5% des patients sous traitement standard avec placebo *versus* 9,3% avec le clopidogrel ont présenté des décès d'origine cardio-vasculaire, d'IDM et d'AVC.

Cependant il a été observé avec la prise de clopidogrel une augmentation significative du nombre de saignements (3,7% *vs* 2,7%, p=0.001), d'hémorragies mineures (5,1%*vs* 2,4% p<0.001) et de toutes les complications hémorragiques (8,5% *vs* 5,0%).

La fréquence des saignements majeurs dans le groupe clopidogrel et aspirine était dépendante de la dose d'aspirine :

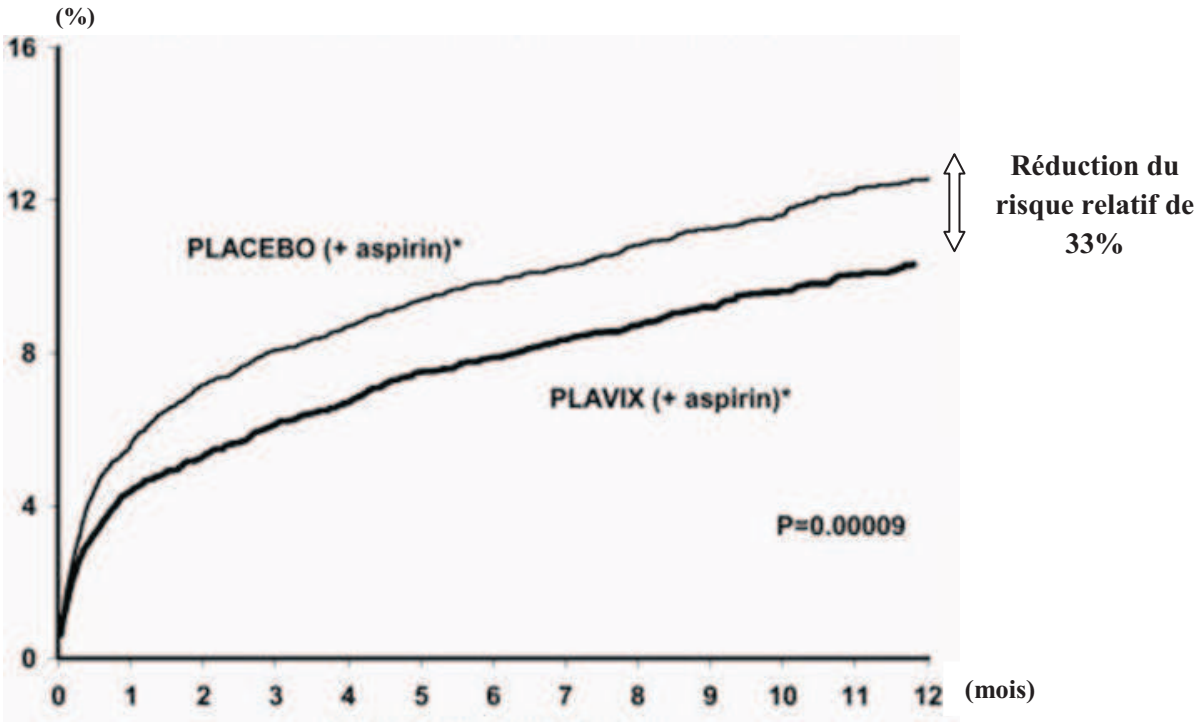
**Tableau 2 : Pourcentage de saignement en fonction de la dose d'aspirine**

| | **Clopidogrel + Aspirine (%)** | **Placebo + Aspirine (%)** |
|---|---|---|
| < 100 mg | 2,6 | 2,0 |
| 100 à 200 mg | 3,5 | 2,3 |
| > 200 mg | 4,9 | 4,0 |

**Tableau 3 : Pourcentage de saignement en fonction du temps**

| | **Clopidogrel (%)** | **Placebo (%)** |
|---|---|---|
| 0 à 1 mois | 9,6 | 6,6 |
| 1 à 3 mois | 4,5 | 2,3 |
| 3 à 6 mois | 3,8 | 1,6 |
| 6 à 9 mois | 3,2 | 1,5 |
| 9 à 12 mois | 1,9 | 1,0 |

Le risque de saignements mettant en jeu le pronostic vital, de saignements majeurs, mineurs et autres a diminué au cours de l'étude (tableau 3).




**<u>Figure 17 :</u> Pourcentage d'événements de mort CV, IDM et AVC en fonction du temps** [33]

L'effet antiplaquettaire du clopidogrel est lent au début, variable, irréversible, et environ 15% à 30% des patients ont été signalés comme non répondeurs[34,35].

L'agrégation plaquettaire a atteint un taux d'inhibition de 50% au bout de 5 jours à la dose d'entretien de 75 mg/j et au bout de 8 heures avec une dose de charge de 600 mg de clopidogrel[36]. Cette pharmacodynamie est potentiellement problématique dans la gestion des patients qui sont traités avant une angiographie coronaire et nécessitent alors un pontage aorto-coronarien (PAC) ou une intervention chirurgicale imprévue[37], d'où le besoin de découvrir de nouvelles molécules à effet antiagrégant plus rapide et non irréversible.

## III.2.3- Le prasugrel

Cette thiénopyridine de 3ème génération, administrée par voie orale, est indiquée, en association à l'acide acétylsalicylique, dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients traités par angioplastie primaire ou retardée pour un SCA.

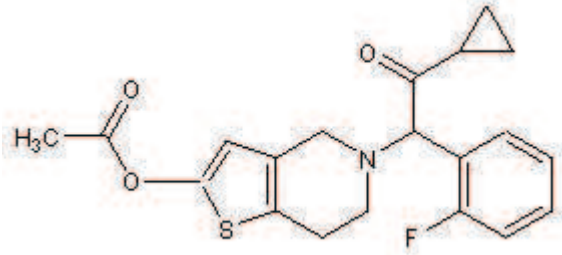



**Figure 18 : Structure chimique du prasugrel.**

### III.2.3.1- Pharmacocinétique [38]

Le prasugrel est une pro-drogue dont le métabolite actif est le 2-[1 - [2-cyclopropyl-1-(2-fluorophényl)-2-oxoéthyl]-4-mercapto-3-piperidinylidene] acétique (R-138727).

Il est rapidement absorbé (à environ 80%) et la concentration plasmatique maximale est atteinte en trente minutes.

La métabolisation se produit au niveau hépatique où il sera hydrolysé en une thiolactone, suivie par une ouverture du cycle. Ce dernier composé se fixe irréversiblement aux récepteurs $P2Y_{12}$ par son groupement sulfhydrile.

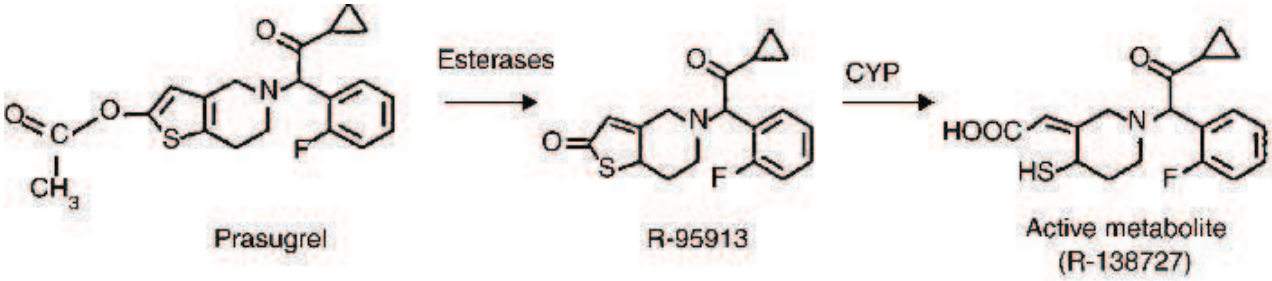



**Figure 19: Métabolisation du prasugrel.**

Environ 70% de la dose est excrétée dans les urines et 25% dans les fèces.

III.2.3.2-.Etudes de phase I

Dans une étude de phase I [39], 68 sujets sains ont reçu soit une dose de charge de 300 mg de clopidogrel soit une dose de charge de 60 mg de prasugrel. Ces personnes ne prenaient pas d'aspirine. Après une période de sevrage de deux semaines, les groupes ont été inversés, ceux prenant le prasugrel ont reçu le clopidogrel et inversement. Une meilleure inhibition de l'agrégation plaquettaire avec le prasugrel a conduit à continuer l'étude avec une prise répétée de 10 mg de prasugrel pour le premier groupe et de 75 mg de clopidogrel pour le second. Ainsi, l'effet inhibiteur de l'agrégation plaquettaire induite par 20 $\mu$ mol/L d'ADP est plus élevé pour le prasugrel que pour le clopidogrel (78,8% d'inhibition *vs* 35%, p <0,001). Le début de l'activité antiplaquettaire est plus rapide avec le prasugrel qu'avec le clopidogrel (dans les 15 minutes) et l'effet maximal d'inhibition a été obtenu en 60 minutes tandis qu'il a été atteint dans les 4 à 6 heures pour le clopidogrel.

Il n'a été observé dans cette étude aucune résistance chez les patients sous prasugrel tandis que 42% des patients sous clopidogrel ont montré une résistance, la notion de résistance ayant été définie comme une inhibition inférieure à 20% de l'agrégation plaquettaire induite par 20 $\mu$mol/L d'ADP.

L'analyse pharmacocinétique [40] a montré que les métabolites actifs à la fois pour le prasugrel et le clopidogrel ont une activité antiagrégante similaire in vitro (la concentration inhibitrice à 50% est de 1,8 $\mu$mol/L pour le métabolite actif du prasugrel et de 2,4 $\mu$mol/L pour le métabolite actif du clopidogrel), la différence dans la réponse anti-agrégante de ces deux dérivés thiénopyridine semble donc liée à la génération d'un métabolite actif plus efficace pour le prasugrel que celui du clopidogrel.

**Tableau 4 : Comparaison de la pharmacocinétique du prasugrel et du clopidogrel.**

| | **Prasugrel** | **Clopidogrel** |
|---|---|---|
| Inhibition plaquettaire | 78,8% (p <0,001) | 35% (p <0,001) |
| $T_{max}$ | 60 minutes | 4 à 6 heures |
| Résistance | Aucune | 42% |
| [$IC_{50}$] | 1,8 $\mu$mol/L | 2,4 $\mu$mol/L |

$T_{max}$ : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale d'inhibition
[$IC_{50}$] : concentration inhibant 50% de l'agrégation

Dans une autre étude de phase I [41], réalisée chez 41 volontaires sains, le prasugrel avec une dose de charge de 60 mg a prouvé une plus grande rapidité d'action et une plus grande inhibition plaquettaire qu'avec les différentes doses de charge de clopidogrel (300 mg et 600 mg). En outre, une heure après l'administration de prasugrel, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire observée avec le prasugrel a dépassé celle observée avec les doses respectives de clopidogrel jusqu'à 6 heures après administration.

Dans une étude de phase Ib [42], 101 patients avec une maladie vasculaire athéromateuse stable traités par l'aspirine ont été assignés à un des cinq régimes englobant les doses de charge et d'entretien de prasugrel : une dose de charge de 40 mg suivie de doses d'entretien de 5 mg ou 7,5 mg par jour selon les groupes ou une dose de charge de 60 mg suivie de doses d'entretien de 10 mg ou 15 mg par jour selon les groupes. Dans le groupe clopidogrel la dose de charge administrée était de 300 mg et le dose d'entretien de 75 mg par jour. A 28 jours, les patients qui avaient reçu 10 et 15 mg de prasugrel, par rapport aux patients ayant reçu 75 mg de clopidogrel ont démontré une meilleure inhibition de l'agrégation plaquettaire (60,6% et 68,4% *vs* 30,0%, $p<0,0001$).

Cependant, il a été signalé de légères ecchymoses et des saignements avec la dose d'entretien de 15 mg de prasugrel comparativement au clopidogrel.

Dans une autre étude de phase Ib [43], 110 patients avec une maladie coronarienne, traités par l'aspirine, ont été randomisés en double aveugle pour recevoir une dose de charge de 600 mg de clopidogrel suivie de 75 mg/j en dose d'entretien (n=55) ou une dose de charge de 60 mg de prasugrel suivie par une dose d'entretien de 10 mg/j (n=55) pendant 28 jours. Cette étude a démontré que l'agrégation plaquettaire observée 2 heures après l'administration était significativement plus faible pour le prasugrel que pour le clopidogrel (31% *vs* 55%, $p <0,001$).

De même, pendant la phase d'entretien, la moyenne de l'agrégation plaquettaire maximale a été de 42% pour le prasugrel et 54% pour le clopidogrel ($p<0,001$). Les résultats de cette étude indiquent que la génération du métabolite actif du prasugrel est donc plus efficace et entraîne une plus grande rapidité et une plus grande inhibition des récepteurs $P2Y_{12}$ que le clopidogrel aux doses étudiées.

III.2.3.3- Etudes de phase II:

L'étude randomisée JUMBO-TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) [44] a étudié le profil de sécurité chez 904 patients soumis à une intervention coronarienne percutanée (ICP), recevant du clopidogrel (DC= 300mg et DE= 75mg/j) ou une des trois combinaisons suivantes de prasugrel durant trente jours:

-une dose de charge de 40 mg puis une dose d'entretien de 7,5 mg/j,

-une dose de charge de 60 mg puis une dose d'entretien de 10 mg/j,

-une dose de charge de 60 mg puis une dose d'entretien de 15 mg/.

JUMBO-TIMI: Comparaison du profil d'innocuité du Clopidogrel *versus* Prasugrel chez des patients subissant une thrombolyse lors d'IDM

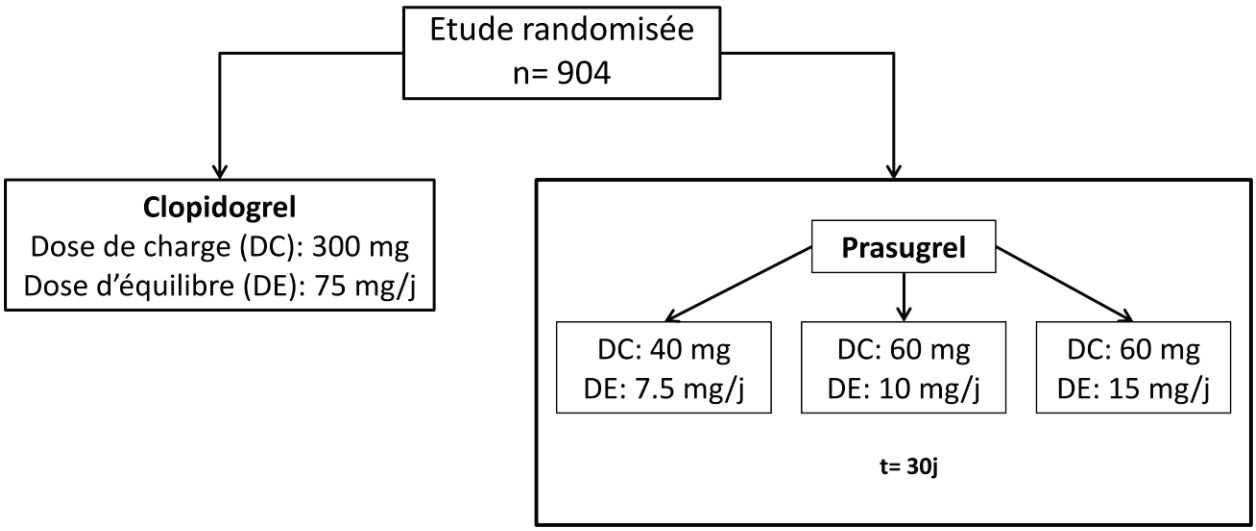



**Figure 20 : Schéma de l'étude JUMBO-TIMI.**

Le critère d'évaluation était défini par des saignements cliniquement significatifs et des événements cardiaques majeurs indésirables (IDM, ischémie récurrente). Il n'y a pas eu de différence significative dans l'apparition de saignements.

Ce profil d'innocuité acceptable a fourni un soutien supplémentaire pour l'évolution vers la phase III des essais.

L'étude PRINCIPLE-TIMI 44 (Protocol H7T-MC-TABL Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation) [45] est une étude randomisée, en double aveugle et croisée, composée de deux phases :

-sur les 201 patients qui allaient subir une ICP, un premier groupe a reçu 600mg de clopidogrel et le second 60 mg de prasugrel durant une première phase. Le critère d'efficacité (l'inhibition de l'agrégation plaquettaire à 6 heures induite par 20 µmol/L d'ADP) ayant été atteint, la deuxième phase a pu avoir lieu.

-les sujets ont reçu 10 mg de prasugrel ou 150 mg de clopidogrel pendant 14 jours puis ont été croisés avec le traitement alternatif pour 14 jours supplémentaires (figure 21).

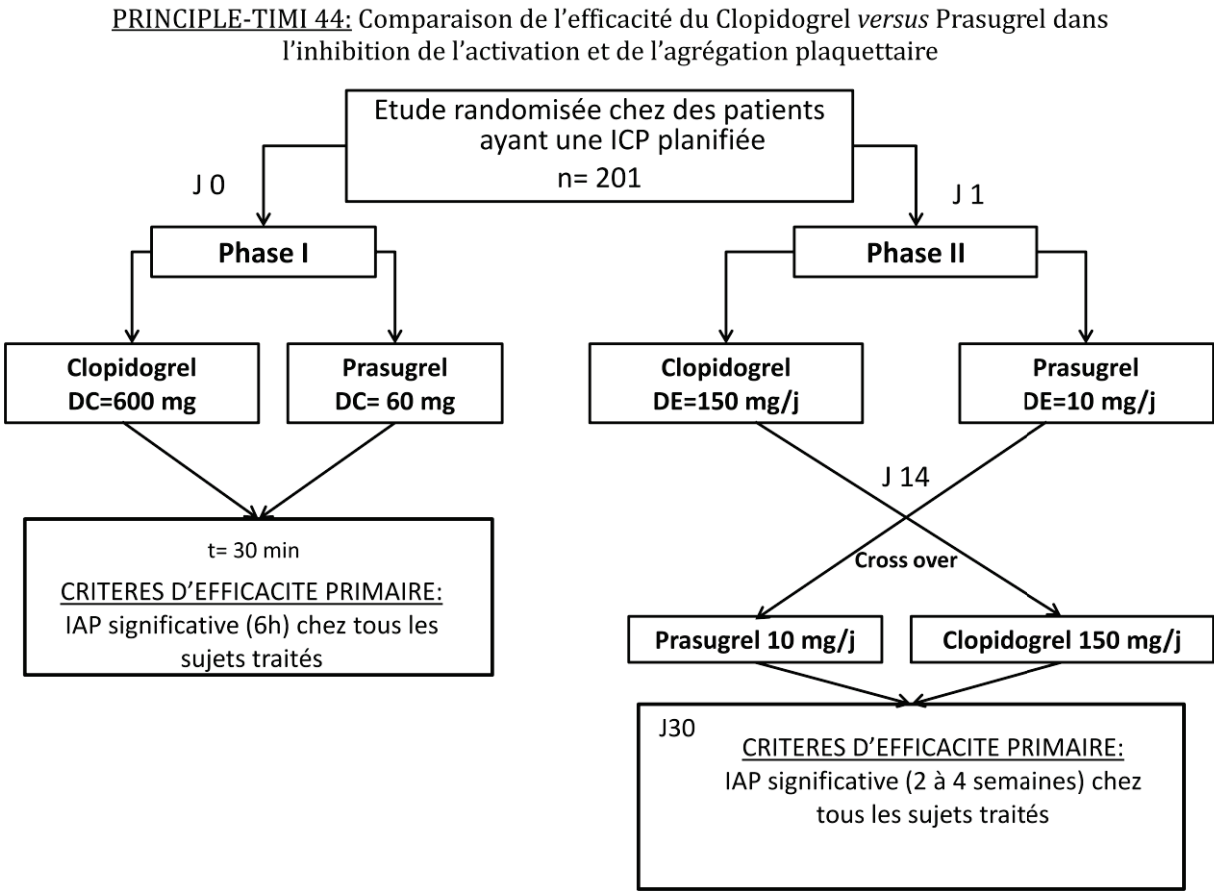
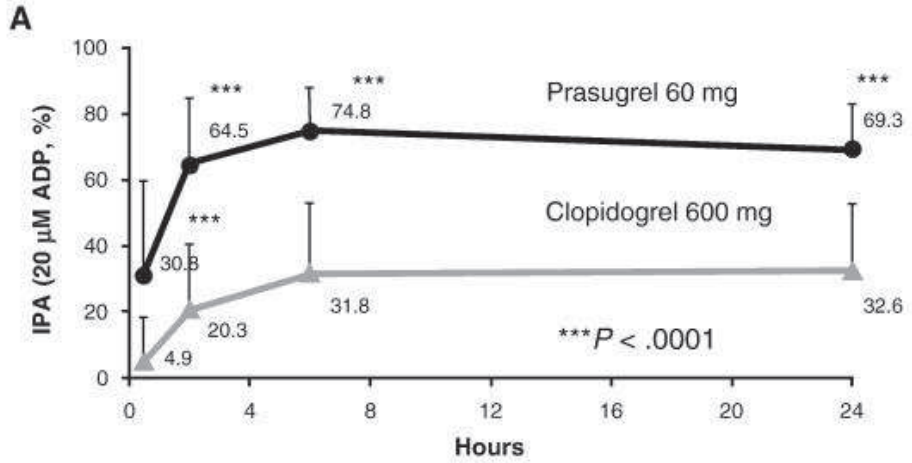



**Figure 21 : Schéma de l'étude PRINCIPLE–TIMI 44.**

## Résultats :

Le critère d'efficacité (inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par 20 $\mu$ mol/L d'ADP au bout de 6 heures) était significativement plus élevé chez les patients recevant le prasugrel (moyenne de 74,8% ± 13,0%) que chez les patients recevant le clopidogrel (moyenne de 31,8% ± 21,1%). L'effet anti-agrégant de la dose de charge de prasugrel était supérieur après 30 minutes (30,8% ± 29,0% vs 4,9% ± 13,2%, p<0,0001) et a été maintenu pendant 18 à 24 heures (figure 22). L'IAP après 14 ± 2 jours de traitement d'entretien était significativement plus élevée chez les sujets recevant 10 mg de prasugrel par jour (moyenne 61,3% ± 17,8%) que chez les sujets recevant le clopidogrel à 150 mg par jour (46,1% ± 21,3%).




| | 0.5 H | 2 H | 6 H | 18–24 H |
|---|---|---|---|---|
| Prasugrel | N = 70 | N = 74 | N = 72 | N = 39 |
| Clopidogrel | N = 73 | N = 78 | N = 77 | N = 46 |
| LSM Difference (95% CI) | 26.0 (18.9 – 33.2) | 44.8 (38.4 – 51.2) | 43.2 (38.0 – 48.4) | 36.4 (29.0 – 43.8) |

**Figure 22 : IAP du prasugrel et clopidogrel en fonction du temps (heure).**

Les données de PRINCIPLE-TIMI 44 indiquent que le prasugrel permet d'obtenir des taux rapides, élevés et uniformes de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP.

L'étude ACAPULCO a comparé les différences pharmacodynamiques entre les doses d'entretien de clopidogrel (150 mg) et de prasugrel (10 mg), chez des patients avec un SCA, suite à une dose de charge très élevée de clopidogrel (900 mg). Cette étude était randomisée, en double aveugle et croisée.

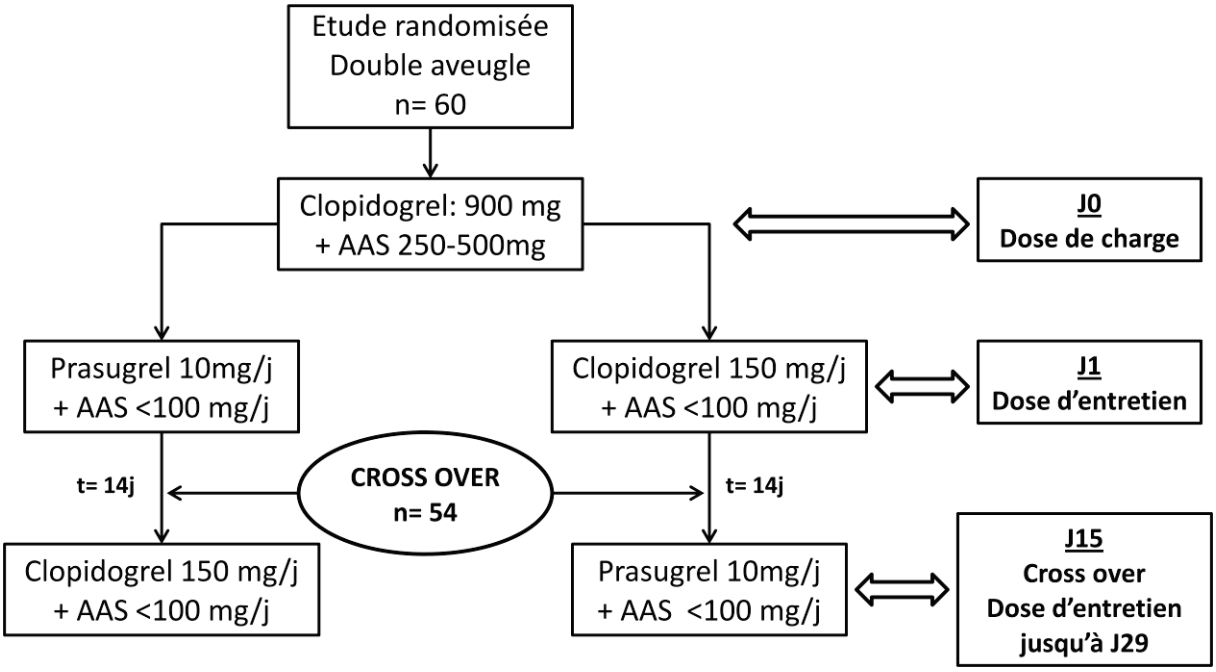



**Figure 23 : Schéma de l'étude ACAPULCO.**

A la fin des 14 jours l'agrégation plaquettaire résiduelle était de 26,2% avec 10 mg de prasugrel contre 39,1% avec 150 mg de clopidogrel (p<0,001). Le niveau d'inhibition de l'agrégation plaquettaire observé 6 à 18 heures après la dose de charge de clopidogrel a été de 29,1% pour le prasugrel contre 41,2% pour le clopidogrel (p<0,003). Au 15$^{ème}$ jour le groupe ayant reçu 10 mg de prasugrel s'est vu administrer 150 mg de clopidogrel et inversement. Ce jour là l'agrégation plaquettaire était significativement plus élevée (p=0,008) avec le clopidogrel qu'avec le prasugrel (38,2% *vs* 28,9%, respectivement).

Au 29$^{ème}$ jour l'agrégation plaquettaire avec le prasugrel n'était que de 25,0% *vs* 42,5% pour le clopidogrel (p<0,001, figure 24).

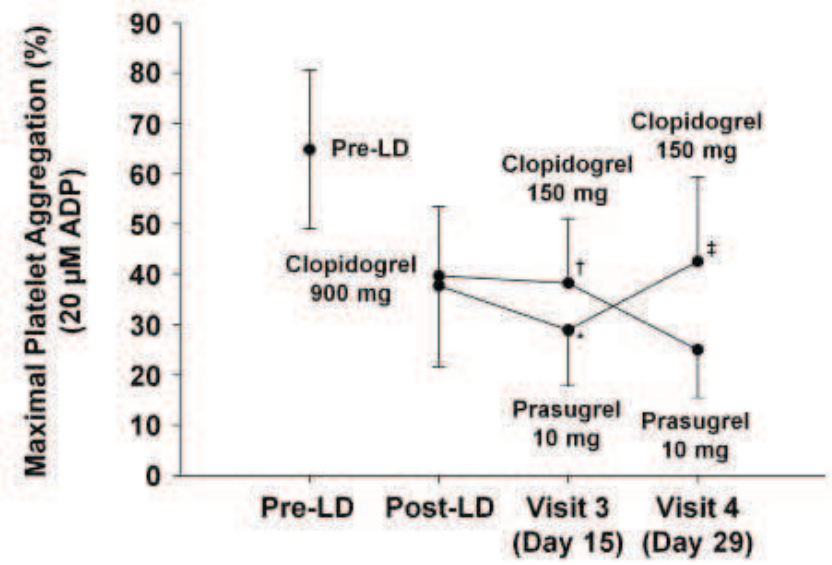



**Figure 24 : Variation de l'agrégation plaquettaire au cours du temps dans l'étude ACAPULCO.**

III.2.3.4- Etude de phase III

L'étude TRITON-TIMI 38 [46] est une étude randomisée, en double aveugle, et groupes parallèles, internationale (30 pays) comparant le prasugrel au clopidogrel chez 13 608 patients avec un risque modéré à élevé de SCA (dont 10 074 patients avec un angor instable ou SCA ST- et 3534 patients atteints de SCA ST+) qui nécessitent une ICP, y compris un stent coronaire.

L'objectif de cette étude était de prouver l'efficacité du prasugrel par rapport au clopidogrel avec comme critère principal de jugement le décès par accident cardiaque, IDM et AVC.

Les critères d'exclusion étaient un antécédent d'AVC hémorragique ou la survenue d'un AVC ischémique durant les trois mois précédents le début de l'étude.

Méthode :

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit une dose de charge de prasugrel de 60 mg suivie d'une dose d'entretien de 10 mg/j ou une dose de charge de clopidogrel de 300 mg suivie d'une dose d'entretien de 75 mg/j pendant 6 à 15 mois, avec une durée médiane de traitement de 14 mois et demie.

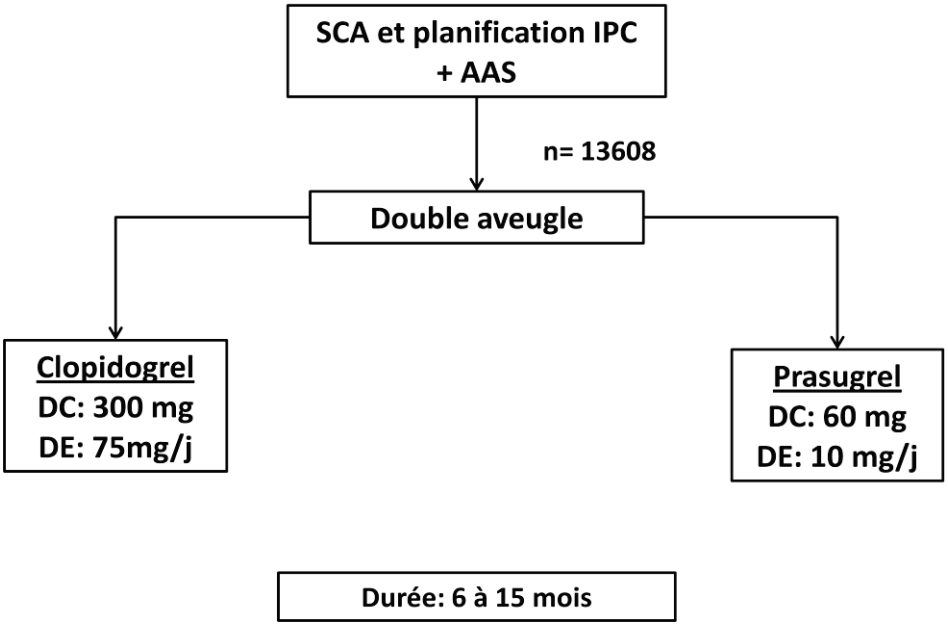



**Figure 25 :** **Schéma de l'étude TRITON-TIMI 38.**

## Résultats :

La survenue de décès d'origine cardiovasculaire, d'IDM non fatal ou AVC non fatal a eu lieu chez 781 patients (12,1%) recevant le clopidogrel et 643 patients (9,9%) recevant le prasugrel (p <0,001, tableau 5).

La réduction du taux d'IDM dès le début du traitement malgré l'absence de prétraitement peut être liée à l'apparition plus rapide de l'activité antiplaquettaire par le prasugrel.

**Tableau 5:** **Critères d'efficacité majeurs à 15 mois.**

| Point final | Le prasugrel (n = 6813) | Le clopidogrel (n = 6795) | % de réduction absolue | P |
|---|---|---|---|---|
| Décès d'origine CV, IDM ou AVC | 643 (9,9) | 781 (12,1) | 2,2 | <0,001 |
| Décès d'origine CV | 133 (2,1) | 150 (2,4) | 0,3 | 0,31 |
| IDM non fatal | 475 (7,4) | 620 (9,7) | 2,3 | <0,001 |
| AVC non fatal | 61 (1,0) | 60 (1,0) | 0 | 0,93 |
| Décès de toute cause | 188 (3,0) | 197 (3,2) | 0,2 | 0,64 |

Des saignements majeurs ont été observé chez 2,4% des patients recevant le prasugrel et 1,8% des patients recevant le clopidogrel (p = 0,03). Le taux d'hémorragies mortelles a été supérieur dans le groupe prasugrel que dans le groupe clopidogrel (0,4% *vs* 0,1%, p=0,002).

Chez les 3146 patients atteints de diabète, il a été observé un meilleur bénéfice clinique avec une réduction du risque relatif de 30% du critère d'efficacité sans aucune différence de saignements majeurs.

D'autre part, dans une analyse post-hoc, 3 sous-groupes de patients ont été identifiés chez lesquels il y avait une moins grande efficacité clinique et un risque de saignement accru: les patients ayant des antécédents d'AVC ou accident ischémique transitoire (AIT), les patients âgés de plus de 75 ans, et les patients avec un poids corporel inférieur à 60 kg. De ce fait l'utilisation de prasugrel à des doses de 10 mg n'est pas recommandée chez ces personnes.

Une nouvelle étude de phase III est en cours : l'étude TRILOGY ACS qui s'achèvera en avril 2012. Elle étudie chez 10000 patients l'efficacité et la sécurité du prasugrel à des doses d'entretien de 10 mg et 5mg, en comparaison avec le clopidogrel à 75 mg.

Ces études ont prouvé l'efficacité du prasugrel et la place qu'il tient dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients atteint de SCA. La rapidité d'action est un avantage certain mais l'irréversibilité de son mécanisme d'action peut entraîner des effets indésirables du fait du temps d'attente pour retrouver une fonction plaquettaire normale.

# PRESENTATION DU TICAGRELOR

Le ticagrélor (AZD6140) est la première molécule d'une nouvelle classe d'antiagrégants plaquettaires, les cyclo-pentyltriazopyrimidines.

## IV.1- Mode d'action

Contrairement aux thiénopyridines, le ticagrélor inhibe de façon sélective et réversible le récepteur $P2Y_{12}$.

C'est à partir de l'ATP [47], antagoniste naturel du récepteur $P2Y_{12}$, que le cangrélor (AR-C69931MX), inhibiteur puissant et sélectif du même récepteur, a été découvert. Cependant le cangrélor est utilisable uniquement par voie intraveineuse. Des modifications de la structure chimique ont permis d'obtenir une molécule utilisable par voie orale, le ticagrélor (AZD6140).

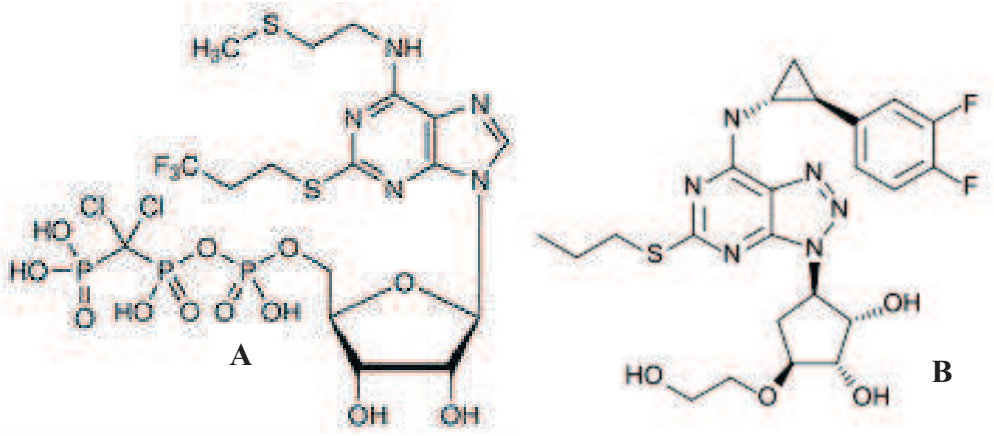



**Figure 26 : structure chimique du cangrélor (A) et du ticagrélor (B).**

L'inhibition des plaquettes est dose et temps-dépendants, avec un niveau d'inhibition maximal (97 à 100%) pour une dose de 300 et 400mg par jour. L'effet antagoniste est non-compétitif, suggérant un site de liaison au niveau du récepteur $P2Y_{12}$ différent de celui de l'ADP[48].

## IV.2- Pharmacocinétique

### IV.2.1-Absorption :

Le ticagrélor est rapidement absorbé et a une demi-vie de 8h[49]. Son activité anti-agrégante apparaît en trente minutes. La concentration plasmatique maximale est obtenue en une heure et demie pour le ticagrélor et au bout de trois heures pour son métabolite actif. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire est maintenue durant 24h [50].

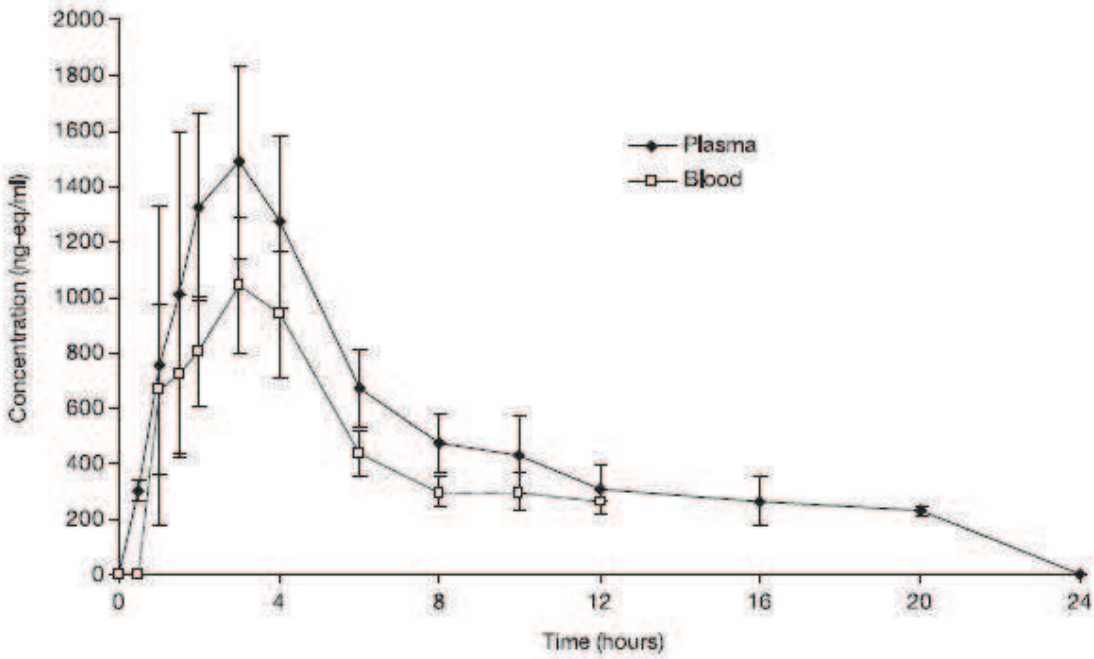



**Figure 27 : Evolution de la concentration plasmatique et sanguine du ticagrélor après administration orale.**

Le ticagrélor n'est plus détectable au delà de 12h dans le sang et 24h dans le plasma.

### IV.2.2- Métabolisation :

Il est directement actif après l'administration *per os* contrairement aux thiénopyridines qui nécessitent une transformation hépatique par le CYT P450.

Son métabolite actif, l'AR-C124910XX est obtenu par une O-dééthylation (perte d'un groupement éthanol). Ce dernier a une demi-vie de 12h.

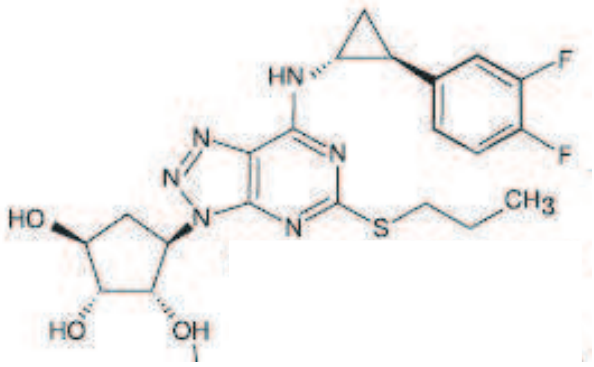



**Figure 28:** **le métabolite actif du ticagrélor (AR-C124910XX).**

Le ticagrélor et son métabolite actif sont retrouvés dans le plasma, à une concentration proportionnelle à la dose administrée puis sont métabolisés en métabolite inactif (AR6C133913XX) et subiront une glucuro-conjugaison avant d'être éliminés.

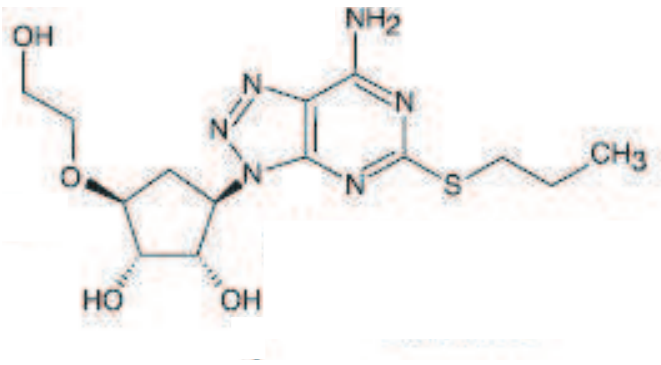



**Figure 29**: **le métabolite inactif du ticagrélor (AR6C133913XX).**

## IV.2.3- Elimination :

Cinquante huit pour cent sont retrouvés dans les selles et 26,5% dans les urines.

Le ticagrélor et son métabolite actif sont principalement éliminés dans les selles tandis que le métabolite inactif sera majoritairement retrouvé dans les urines. Tous seront indétectables 48h après l'administration.

## IV.2.4- Influence de la nourriture sur la pharmacocinétique :

Une étude [51] a évalué l'effet des aliments sur la pharmacocinétique du ticagrélor et de son métabolite actif (AR-C124910XX).

Les critères d'exclusion étaient des antécédents entraînant une modification de l'absorption, distribution, métabolisation et élimination du médicament, un antécédent de toxicomanie, d'abus d'alcool ou un usage de tabac durant les six derniers mois.

Cette étude randomisée a eu lieu en deux phases (n=26).

Une dose de 270 mg de ticagrélor a été administrée à des patients, à jeun depuis 10h et dont le jeune a été maintenu 4h après la prise (groupe A). Une même dose a été administrée à des patients qui ont pris un petit déjeuner riche en graisse avant l'administration du ticagrélor (groupe B). Cette première phase est suivie d'une période sans prise de médicament durant 7 jours.

Lors de la deuxième phase le groupe A a pris un petit déjeuner riche en graisse avant l'administration de 270 mg de ticagrélor tandis que les groupe B est resté à jeun 10h avant et 4h après la prise de ticagrélor. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 6.

**Tableau 6: Influence de la prise alimentaire sur les caractéristiques pharmacocinétiques du ticagrélor et de son métabolite.**

| | **Prise à jeun (n=22)** | **Prise avec aliments (n=22)** | **Ratio** |
|---|---|---|---|
| **Ticagrélor** | | | |
| $C_{max}$ (ng/ml) | 1611 | 1496 | 0,93 |
| AUC (ng.h/ml) | 9997 | 12134 | 1,21 |
| $T_{max}$ (h) | 1,5 | 2,5 | |
| $T_{1/2}$ (h) | 8,5 | 9,8 | |
| **AR-C124910XX** | | | |
| $C_{max}$ (ng/ml) | 525 | 406 | 0,78 |
| AUC (ng.h/ml) | 4676 | 4622 | 0,99 |
| $T_{max}$ (h) | 1,5 | 3,5 | |
| $T_{1/2}$ (h) | 9,9 | 10,6 | |

$C_{max}$ : concentration maximale
AUC : aire sous la courbe
$T_{max}$ : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale
$T_{1/2}$ : demie-vie

L'alimentation prolonge le $T_{max}$ du ticagrélor d'une heure et celui de son métabolite de deux heures. L'aire sous la courbe du ticagrélor a progressé de 21% avec les aliments tandis que la concentration maximale de l'AR-C124910XX a diminué de 22%.

Cependant, ces changements sont considérés comme ayant une signification clinique minime. Le ticagrélor peut donc être administré avec ou sans nourriture.

### IV.2.5-Ticagrélor et insuffisance hépatique :

Une étude [52] a analysé la pharmacocinétique du ticagrélor chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Dix volontaires sains et dix patients insuffisants hépatiques A (selon la classification de Child Pugh) ont participé à cette étude non randomisée.

Les critères d'exclusion étaient une insuffisance hépatique de classe B ou C, une grossesse et l'allaitement, des antécédents perturbant l'absorption, la distribution, la métabolisation ou l'élimination des médicaments, des anomalies de coagulation, la prise d'inducteurs ou inhibiteurs puissant du CYT 3A4, un abus d'alcool ou de drogues.

Une unique dose de 90 mg de ticagrélor a été administrée aux patients, à jeun 10h avant et 4h après la prise.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 7.

L'aire sous la courbe et le $T_{max}$ sont allongés pour les deux molécules. Le taux de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire augmente chez l'insuffisant hépatique du fait d'une mauvaise élimination. En effet le ticagrélor et son métabolite sont majoritairement éliminés par le foie mais il n'y aurait pas d'incidence sur la sécurité et l'efficacité.

**Tableau 7: Caractéristiques pharmacocinétique du ticagrélor et de son métabolite en fonction de l'atteinte hépatique.**

| | Patients sains | Patients avec une IH | Ratio |
|---|---|---|---|
| **Ticagrélor** | | | |
| $C_{max}$ (ng/ml) | 581 | 651 | 1,12 |
| AUC (ng.h/ml) | 3690 | 4964 | 1,23 |
| $T_{max}$ (h) | 12 | 15 | |
| $T_{1/2}$ (h) | 2 | 2 | |
| **AR-C124910XX** | | | |
| $C_{max}$ (ng/ml) | 159 | 189 | 1,17 |
| AUC (ng.h/ml) | 1304 | 2165 | 1,63 |
| $T_{max}$ (h) | 10 | 15 | |
| $T_{1/2}$ (h) | 2 | 2 | |
| **Paramètres** | | | |
| IPA $_{max}$ (%) | 75 | 81 | |
| T IPA $_{max}$ (h) | 3 | 3 | |
| AUC $_{0-12}$ (%.h) | 697 | 785 | |
| AUC $_{0-72}$ (%.h) | 1718 | 2441 | |

$C_{max}$ : concentration maximale
AUC : aire sous la courbe
IPA : inhibition de l'agrégation plaquettaire
TIPA : temps nécessaire pour atteindre l'inhibition de l'agrégation plaquettaire maximale

Cette étude conclut qu'il n'y a pas de nécessité d'ajuster les doses chez un IH, néanmoins elle a été réalisée chez des patients ayant une atteinte hépatique modérée.

### IV.2.6- Ticagrélor et insuffisance rénale :

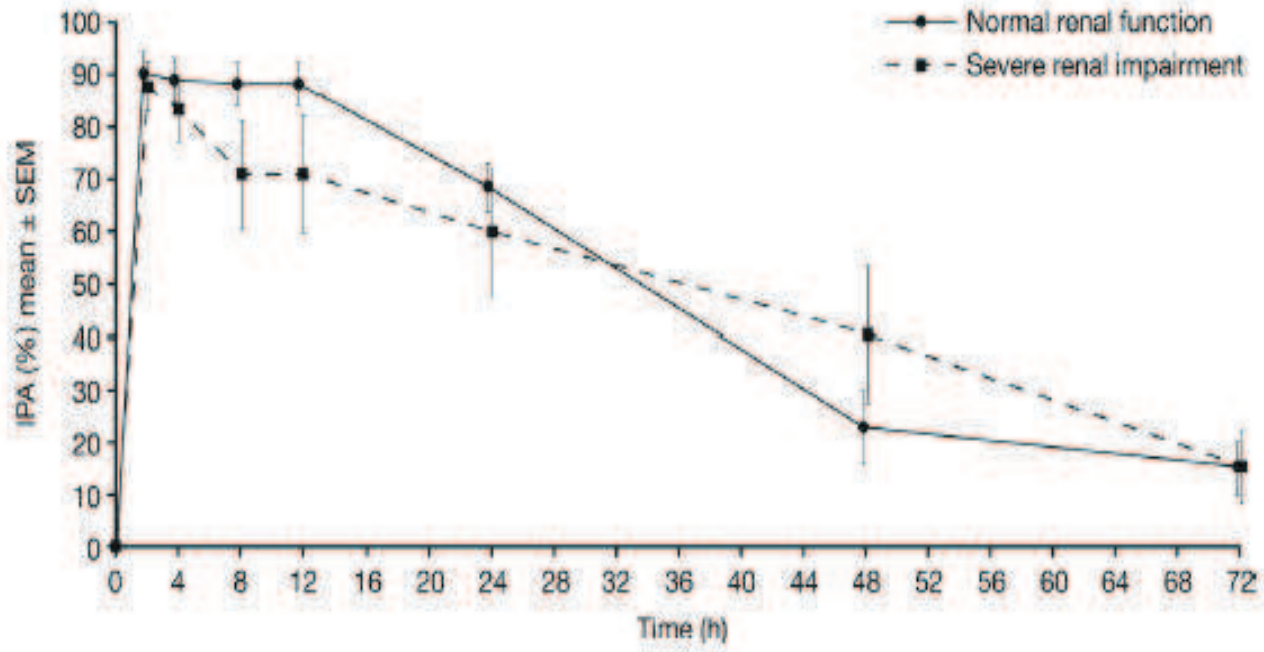
Une étude non randomisée [53] a été réalisée chez 10 patients sains (Cl> 80 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault) et 10 patients atteints d'une IR sévère (Cl< 30 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault) en administrant une dose unique de 180 mg (en 2 prises) de ticagrélor.

Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 8.

**<u>Tableau 8</u>: Pharmacocinétique du ticagrélor et de son métabolite actif et paramètres de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (20 micromoles/L d'ADP) induit par une dose de 180 mg de ticagrélor.**

| | Patients sains | Patients avec une IR sévère |
|---|---|---|
| **Ticagrélor** | | |
| $C_{max}$ (ng/ml) | 1342 | 1094 |
| AUC (ng.h/ml) | 9584 | 7639 |
| $T_{max}$ (h) | 2 | 2 |
| $T_{1/2}$ (h) | 18 | 14 |
| **AR-C124910XX** | | |
| $C_{max}$ (ng/ml) | 337 | 356 |
| AUC (ng.h/ml) | 3474 | 4105 |
| $T_{max}$ (h) | 3 | 3 |
| $T_{1/2}$ (h) | 15 | 13 |
| **Paramètres** | | |
| IPA $_{max}$ (%) | 93 | 90 |
| TIPA $_{max}$ (h) | 3 | 2 |
| AUC $_{0-24}$ (%.h) | 1916 | 1633 |
| AUC $_{0-72}$ (%.h) | 3467 | 3499 |

$C_{max}$ : concentration maximale
AUC : aire sous la courbe
IPA : inhibition agrégation plaquettaire
TIPA : temps nécessaire pour atteindre l'inhibition de l'agrégation plaquettaire maximale




**<u>Figure 30</u> : Taux de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire après une unique dose de ticagrélor de 180mg.**

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire est inférieure chez l'insuffisant rénal. L'élimination du ticagrélor est plus rapide et plus grande chez les patients qui n'ont pas d'atteinte rénale (figure 30).

Les résultats ont démontré que, suite à l'administration orale de 180 mg de ticagrélor, une insuffisance rénale sévère aboutit à des modifications de l'exposition systémique de ticagrélor ($C_{max}$ et l'AUC diminue de 20%) et AR-C124910XX (l'AUC augmente de 17%), entraînant une diminution de l'effet antiagrégant et une élimination moins importante. Cependant, ces modifications n'ont pas été associées à des effets significatifs sur la pharmacodynamie du ticagrélor.

## IV.3- Etudes

### IV.3.1-DISPERSE 2: étude sur la sécurité, la tolérance et l'efficacité [54]

L'étude DISPERSE-2 (Dose confirmation study assessing anti-platelet effect of AZD6140 *vs* clopidogrel in non ST segment elevation myocardial infarction) est une étude randomisée en double aveugle qui avait pour objectif d'évaluer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité initiale du ticagrélor en comparaison au clopidogrel, chez des patients atteint de SCA sans élévation du segment ST.

#### Méthode :

Après randomisation, 990 patients ont été repartis en trois groupes afin de recevoir soit du ticagrélor (90 mg deux fois par jour), une dose deux fois plus élevée (180 mg deux fois par jour) ou du clopidogrel à la dose de 300 mg suivi d'une dose d'entretien de 75 mg une fois par jour, pour un maximum de 3 mois.

Les patients du groupe ticagrélor ont été divisés en sous groupes déterminés par la prise ou non d'une dose initiale de 270 mg de ticagrélor.

Ces patients bénéficiaient tous d'un traitement complémentaire par aspirine avec une dose initiale de 325 mg suivie de 75 à 100 mg par jour.

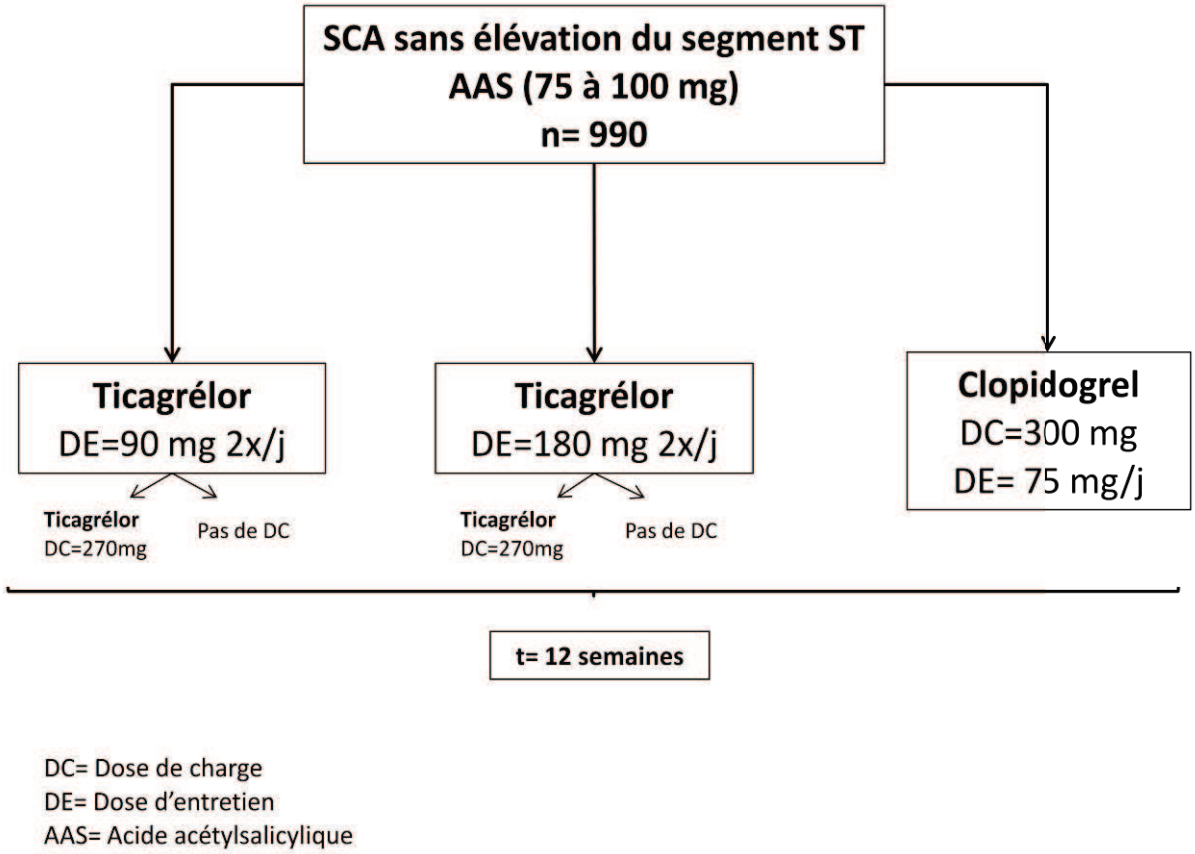



**Figure 31:** **Schéma de l'étude DISPERSE 2.**

Le principal critère pris en compte a été la survenue de saignements (majeurs ou mineurs) au cours des 4 premières semaines de traitement.

Les critères secondaires étaient la survenue de décès d'origine vasculaire, d'IDM, d'AVC, et d'ischémies cardiaques récurrentes.

La moitié des patients de l'étude (n=491) devaient recevoir le médicament pendant 12 semaines, 25% des patients (n=243) pendant 8 semaines et 25% (n=250) pendant 4 semaines.

La durée médiane de traitement correspond à 56 jours.

L'âge moyen des patients inclus était de 63 ans (de 30 à 93 ans), plus d'un tiers de femmes, 24% avaient un diabète, 48% avaient un décalage du segment ST supérieur à 0,5 mm et 62% ont été diagnostiqués avec un IDM sans décalage du segment ST.

## Résultats :

Après la randomisation, 67% des patients ont subi une coronarographie dont 42% une intervention coronarienne percutanée (ICP) (dont 2% une angioplastie par ballonnet et 40% la pose d'un stent) et 9% ont subi un pontage aorto-coronarien (PAC).

-88% des patients ont reçu de l'aspirine,
-85% ont reçu de l'héparine,
-31% ont reçu des inhibiteurs de la glycoprotéine IIb-IIIa,
-85% ont reçu des bêta-bloquants,
-86% ont reçu des statines, sans différences entre les groupes de traitement.

La survenue de saignements majeurs ou mineurs sont présentés dans le tableau 9. Elle est plus fréquente chez les patients traités par le ticagrélor, mais ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

**Tableau 9 :.Taux de saignements majeurs et mineurs avec un traitement par clopidogrel ou ticagrélor.**

| | **Clopidogrel** 75 mg/j (n=327) | **Ticagrélor** 90 mg 2x/j (n=334) | **p** | **Ticagrélor** 180 mg 2x/j (n=323) | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Jusqu'à la 4ème semaine** | | | | | |
| Total | 26 (8.1%) | 32 (9.8%) | 0.43 | 25 (8.0%) | 0.96 |
| Majeur | 22 (6.9%) | 23 (7.1%) | 0.91 | 16 (5.1%) | 0.35 |
| Mineur | 4 (1.3%) | 9 (2.7%) | 0.18 | 12 (3.8%) | 0.0504 |
| **Jusqu'à la 12ème semaine** | | | | | |
| Total | 30 (9.9%) | 34 (10.9%) | 0.62 | 33 (11.4%) | 0.72 |
| Majeur | 26 (8.7%) | 26 (8.6%) | 0.96 | 20 (6.3%) | 0.32 |
| Mineur | 4 (1.3%) | 9 (2.7%) | 0.18 | 16 (6.1%) | 0.01 |

Le type de saignement le plus courant a été des épistaxis, ensuite on trouvait des hémorragies liées aux IPC et des hématomes.

Des saignements gastro-intestinaux sont survenus chez :

- 3 patients sous clopidogrel (0,9%),
- 7 patients sous ticagrélor (90 mg) (2,1%) et
- 4 patients sous ticagrélor (180 mg) (1,2%).

Des hémorragies qui ont conduit à l'arrêt du traitement sont survenues chez :

- 3 patients du groupe clopidogrel (0,9%),
- 8 patients (2,4%) du groupe ticagrélor 90 mg et
- 5 patients (1,5%) dans le groupe ticagrélor 180 mg.

Des transfusions sanguines ont été nécessaires durant l'étude chez :

- 22 patients (6,7%) dans groupe clopidogrel,
- 24 patients (7,2%) dans le groupe ticagrélor 90 mg et
- 15 patients (4,6%) dans le groupe ticagrélor 180 mg.

Parmi les 84 patients qui ont subi un pontage aorto-coronarien (PAC), le temps médian entre l'intervention et la dernière dose du médicament administré était de 96h pour le groupe clopidogrel, 55h pour le groupe ticagrélor (90 mg), et 60h pour le groupe ticagrélor (180 mg).

Entre le 1$^{er}$ jour et le 5$^{e}$ jour après la dernière administration, le taux d'hémorragies majeures chez ces patients était plus faible dans le groupe ticagrélor (36%), par rapport au groupe clopidogrel (64%). Au-delà de 5 jours, le taux de ces saignements était de 60% pour les patients sous clopidogrel et de 50% pour les patients sous ticagrélor.

Les événements survenus durant l'étude sont présentés dans le tableau 10 mais ne sont pas significatifs, à l'exception d'un taux plus faible d'IDM chez les patients traités pendant 4 semaines par ticagrélor. Toutefois, cet effet, à la limite de la significativité, n'est pas retrouvé après 12 semaines de traitement.

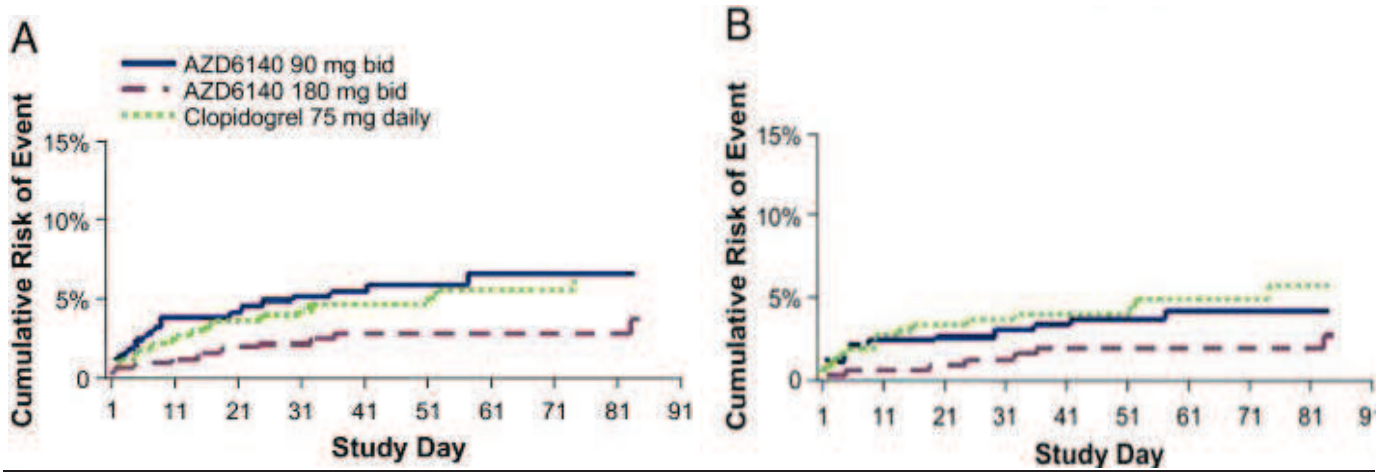
**Tableau 10 : Nombres d'événements observés durant l'essai DISPERSE-2.**

| Point final | Clopidogrel 75 mg/j (n=327) | Ticagrélor 90 mg 2x/j (n=334) | p | Ticagrélor 180 mg 2x/j (n=329) | p |
|---|---|---|---|---|---|
| **Pendant 4 semaines** | | | | | |
| décès d'origine CV | 2 (0.6%) | 6 (1.9%) | 0.18 | 3 (1.0%) | 0.64 |
| IDM | 11 (3.5%) | 7 (2.2%) | 0.34 | 3 (1.0%) | 0.047 |
| AVC | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 0.57 | 0 (0.0%) | 0.99 |
| Ischémie récurrente sévère | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 0.99 | 4 (1.3%) | 0.41 |
| décès CV /IDM/AVC | 12 (3.8%) | 14 (4.3%) | 0.71 | 6 (1.9%) | 0.17 |
| **Pendant 12 semaines** | | | | | |
| Toutes les causes de décès | 4 (1.3%) | 7 (2.4%) | 0.38 | 6 (1.7%) | 0.72 |
| décès d'origine CV | 4 (1.3%) | 6 (1.9%) | 0.54 | 6 (1.7%) | 0.72 |
| IDM | 15 (5.6%) | 12 (3.8%) | 0.41 | 8 (2.5%) | 0.06 |
| AVC | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 0.57 | 0 (0.0%) | 0.99 |
| Ischémie récurrente sévère | 3 (1.4%) | 5 (2.3%) | 0.50 | 9 (3.7%) | 0.09 |
| décès CV/IDM/AVC | 17 (6.2%) | 19 (6.0%) | 0.90 | 11 (3.5%) | 0.12 |

Après l'arrêt des médicaments à l'étude, le nombre d'évènements survenus était:

**Tableau 11: Critères secondaire de jugement de l'essai DISPERSE-2 après l'arrêt des médicaments.**

| | Clopidogrel | Ticagrélor 90 mg | Ticagrélor 180 mg |
|---|---|---|---|
| événements cardiovasculaires majeurs | 5 (1,8%) | 12 (3,8%) | 6 (1,9%) |
| décès d'origine cardiovasculaire | 1 (0,3%) | 6 (1,9%) | 3 (1,0%) |
| IDM | 3 (1,0%) | 3 (0,9 %) | 2 (0,6 %) |




**<u>Figure 32:</u> Risque cumulé de la survenue de mort d'origine cardio-vasculaire, d'IDM, et d'AVC (A) et de la survenue d'IDM (B) dans le temps (jours) dans l'étude DIPSERSE 2.**

Les effets indésirables observés durant l'étude sont présentés dans le tableau 12.

On remarque un taux plus élevé de nausées, dyspepsie, et hypotension parmi les patients traités par le ticagrélor.

La dyspnée est l'effet indésirable le plus fréquemment induit par le ticagrélor. Parmi ceux qui ont une dyspnée:

- 27% des patients ont présenté une résolution de ce problème dans les 24 h,
- 25% ont présenté une résolution de la dyspnée après 24 h, et
- 48% présentaient des symptômes persistants au cours du traitement (supérieur à 15 jours).

L'incidence globale de la persistance de la dyspnée était d'environ 2% pour le clopidogrel, et 6% pour chacun des groupes ticagrélor. Les taux d'abandon étaient faibles et comparables entre les groupes.

**Tableau 12 : Taux d'incidence des effets indésirables rapportés dans l'étude DISPERSE 2.**

| | **Clopidogrel** 75 mg/j (n=327) | **Ticagrélor** 90 mg 2x/j (n=334) | **p** | **Ticagrélor** 180 mg 2x/j (n=323) | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| Dyspnée | 21 (6.4%) | 35 (10.5%) | 0.07 | 51 (15.8%) | <0,0002 |
| Douleur à la poitrine | 29 (8.9%) | 25 (7.5%) | 0.57 | 24 (7.4%) | 0.57 |
| Maux de tête | 28 (8.6%) | 32 (9.6%) | 0.69 | 21 (6.5%) | 0.37 |
| Nausées | 11 (3.4%) | 22 (6.6%) | 0.07 | 21 (6.5%) | 0.07 |
| Dyspepsie | 9 (2.8%) | 16 (4.8%) | 0.22 | 10 (3.1%) | 0.82 |
| Insomnie | 9 (2.8%) | 18 (5.4%) | 0.12 | 15 (4.6%) | 0.22 |
| Diarrhée | 11 (3.4%) | 10 (3.0%) | 0.83 | 24 (7.4%) | 0.02 |
| Hypotension | 2 (0.6%) | 4 (1.2%) | 0.004 | 12 (3.7%) | 0.01 |
| Étourdissements | 10 (3.1%) | 14 (4.2%) | 0.53 | 11 (3.4%) | 0.83 |
| Syncope | 2 (0.6%) | 4 (1.2%) | 0.69 | 5 (1.5%) | 0.28 |
| Éruption cutanée | 2 (0.6%) | 3 (0.9%) | 1.00 | 6 (1.9%) | 0.17 |

Les mesures du rythme cardiaque sont présentées dans le tableau 13. Il est mis en évidence la survenue de pauses ventriculaires avec le ticagrélor qui sont doses-dépendantes.

**Tableau 13 : Arythmies détectées durant l'étude par électrocardiogramme (surveillance continue).**

| | **Clopidogrel** 75 mg 1x/j (n=297) | **Ticagrélor** 90 mg 2x/j (n=305) | **p** | **Ticagrélor** 180 mg 2x/j (n=283) | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Tachycardie ventriculaire (TV)** | | | | | |
| Les patients ayant subi 1TV> 30 secondes | 1 (0,3%) | 0 (0,0%) | 0,49 | 1 (0,3%) | 1,00 |
| Les patients avec au moins 1 TV< 30 secondes | 65 (22%) | 67 (22%) | 1,00 | 74 (26%) | 0,24 |
| Les patients avec au moins 1 triplet (3 battements ventriculaires) | 93 (31%) | 89 (29%) | 0,59 | 77 (27%) | 0,32 |
| **Pauses ventriculaires** | | | | | |
| Les patients avec au moins une pause de 1>2,5 secondes | 13 (4,3%) | 17 (5,5%) | 0,58 | 28 (9,9%) | 0,014 |
| Les patients avec plus de 3 épisodes de pauses>2,5 secondes | 1 (0,3%) | 6 (2,0%) | 0,12 | 14 (4,9%) | <0,001 |
| Les patients avec au moins une pause >5 secondes | 1 (0,3%) | 5 (1,6%) | 0,22 | 6 (2,1%) | 0,06 |

## Discussion :

Il apparaît que le niveau d'inhibition des récepteurs $P2Y_{12}$ est assez bien toléré, même face à de multiples autres agents anti-thrombotiques et des procédures invasives réalisées chez plus de deux tiers des patients. Toutefois les saignements sont plus fréquents tout au long de l'étude avec le ticagrélor en comparaison avec un traitement par clopidogrel, et ont parfois conduit à l'arrêt du traitement.

Lorsqu'une ICP a été pratiquée, les taux d'hémorragies un à cinq jours après l'arrêt du ticagrélor ont été moins nombreux, ce qui serait compatible avec une récupération du fonctionnement des plaquettes en raison de la fixation réversible du ticagrélor au récepteur $P2Y_{12}$. Les interventions ont d'ailleurs pu être réalisées plus rapidement chez les patients traités par le ticagrélor que ceux du groupe clopidogrel.

Le ticagrélor est responsable d'une incidence plus élevée de la dyspnée, hypotension et nausées.

L'étude confirme l'augmentation dose-dépendante des dyspnées.

Ces épisodes ont été signalés comme légers ou modérés, et ont rarement conduit à étudier l'arrêt du médicament. Il n'a pas été signalé de signes de rétention hydrique, d'insuffisance cardiaque congestive, ou bronchospasme dans le cas de ticagrélor liées à la dyspnée, suggérant qu'elle ne se rapporte pas à une insuffisance cardiaque.

Le grand nombre de pauses ventriculaires la plupart du temps asymptomatique détectées a posteriori chez les patients recevant le ticagrélor était à la fois inattendu et non signalé dans les études précédentes. Bien qu'il n'existe pas de mécanisme connu pour expliquer cette observation, il est possible que le ticagrélor puisse affecter le métabolisme de l'adénosine .Il est possible que l'augmentation de l'incidence des pauses ventriculaires asymptomatiques et les effets secondaires observés sous ticagrélor tels que la dyspnée et une hyperuricémie soient dus à la modulation du métabolisme de l'adénosine [55,56].

Néanmoins les résultats présentés dans l'étude DISPERSE 2 ne sont globalement pas statistiquement significatifs, sans doute du fait d'un nombre de patients pas assez important et d'une durée trop courte de l'étude. Une étude au long cours et sur un plus grand nombre de patients est donc nécessaire afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du ticagrélor.

## IV.3.2- DISPERSE II: étude sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire [57]

La sous-étude de DISPERSE-II a comparé l'inhibition de l'agrégation plaquettaire chez des patients atteints de SCA sans élévation du segment ST traités par le clopidogrel et le ticagrélor.

### Méthode :

Cette étude randomisée, en double aveugle a duré 12 semaines. Quatre-vingt-onze patients ont été inclus dans cette étude (57 hommes, 34 femmes, âge moyen 63 ± 11 ans).

Les patients ont été divisés en deux catégories : ceux qui ont été préalablement traités par le clopidogrel et ceux qui n'en ont jamais reçu (dits « naïfs »).

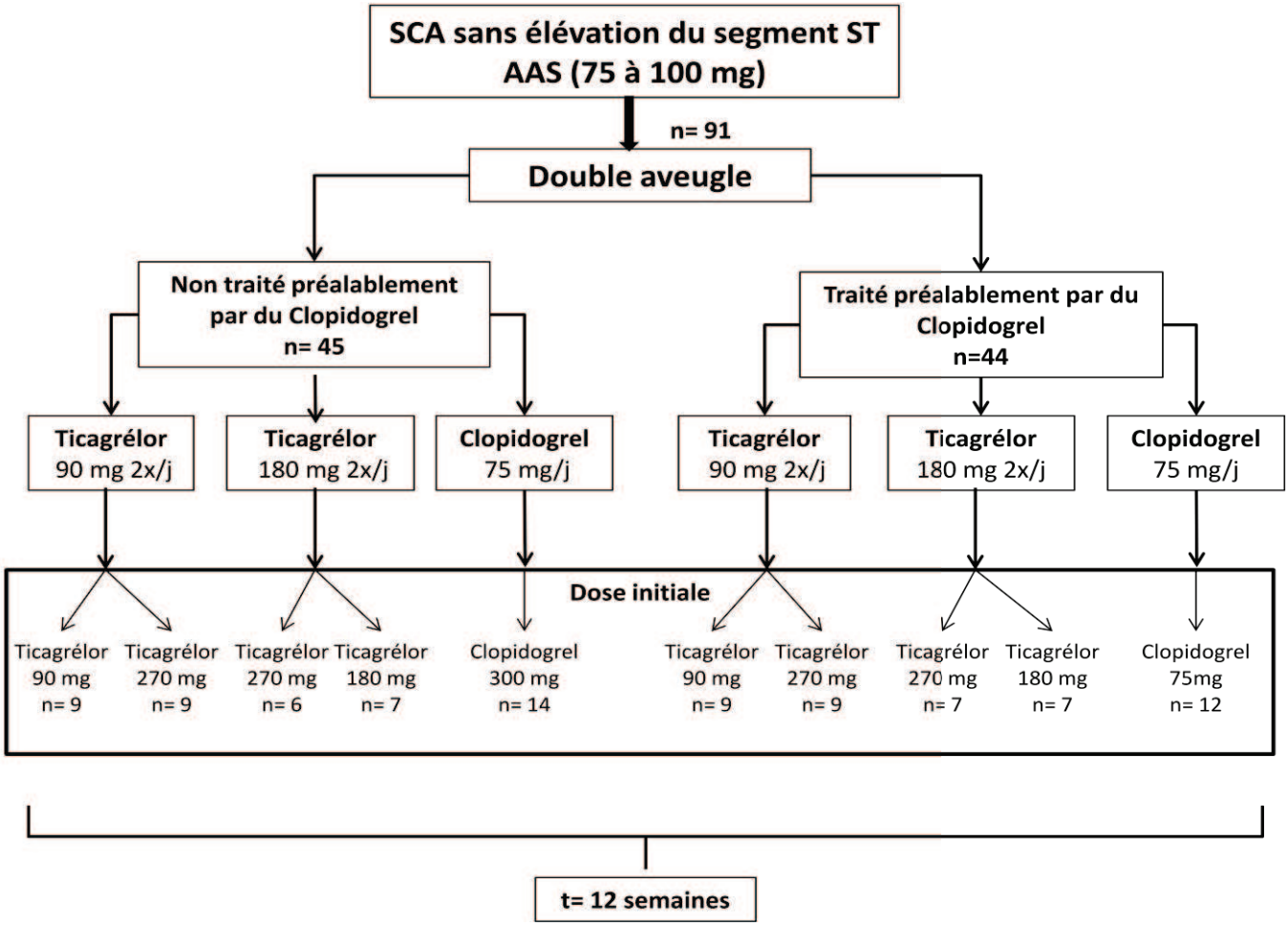


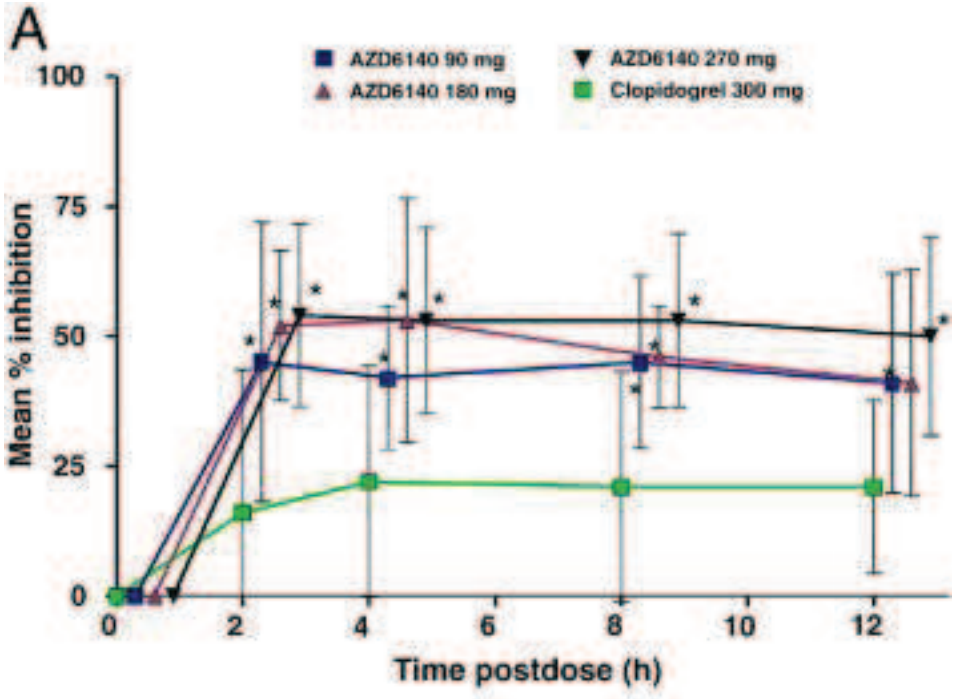

**Figure 33:** **Schéma de la sous-étude DISPERSE 2.**

Ils ont ensuite été repartis en trois sous-groupes recevant respectivement 90 mg de ticagrélor deux fois par jour, 270 mg de ticagrélor deux fois par jour ou 75 mg de clopidogrel par jour (figure 33).

La moitié des patients du groupe ticagrélor ont reçu une dose initiale de 90, 180 ou 270 mg de ticagrélor *per os*. Les patients du groupe clopidogrel ont reçu une dose de charge de 300 mg de clopidogrel à l'exception des patients ayant préalablement été traités par clopidogrel. Ces traitements sont tous associés à une prise quotidienne de 75 à 100 mg d'aspirine.

## Résultats :

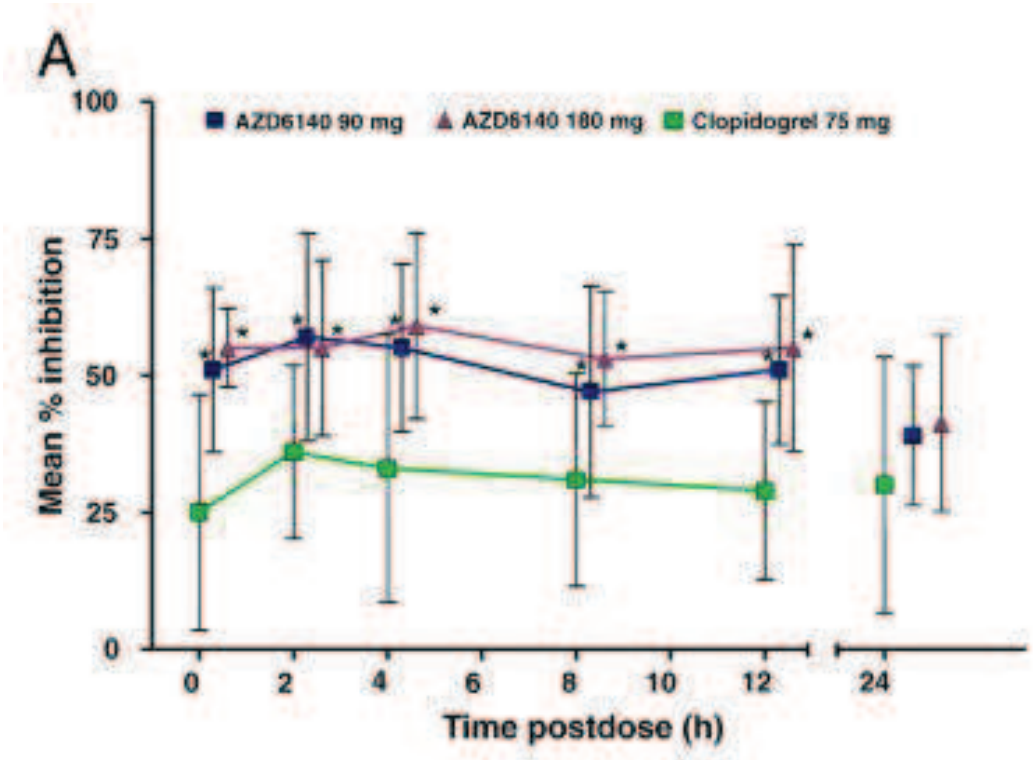
Les résultats ont été considérés comme significatifs pour des valeurs p inférieures à 0,05. Chez les patients « naïfs », les niveaux d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite par 20 $\mu$ mol/L d'ADP) observés avec les doses de ticagrélor sont supérieurs à l'inhibition maximale observée après une dose de charge de clopidogrel (p <0,001).




**<u>Figure 34:</u> Pourcentage de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire chez les patients « naïfs » après des doses initiales de clopidogrel (300 mg) et ticagrélor (90 mg, 180 mg, 270 mg).**

L'inhibition de l'agrégation des plaquettes induite par le ticagrélor est restée stable durant 4 semaines et la réponse la plus constante a été observée avec 180 mg de ticagrélor.

Dans le groupe des patients pré-traités par le clopidogrel, l'étude ne fournit pas les résultats obtenus après une dose initiale de 270 mg de ticagrélor. L'inhibition maximale obtenue avec le clopidogrel est de 38% et reste inférieure à celle induite par le ticagrélor, quelque soit la dose administrée.




**<u>Figure 35:</u> Pourcentage de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire chez les patients pré-traités par le clopidogrel après des doses initiales de clopidogrel (75 mg) et ticagrélor (90 mg, 180 mg).**

Les paramètres pharmacocinétiques du ticagrélor et de son principal métabolite actif, le AR-C124910XX, mesurés après administration de la première dose et à 4 semaines chez les patients « naïfs » sont présentés dans le tableau 14. Les concentrations moyennes du ticagrélor sont les plus élevées à 2h alors que les concentrations moyennes du métabolite actif AR-C124910XX atteignent un sommet entre 2 et 4 h avec des niveaux 2 à 5 fois inférieurs à ceux du ticagrélor. Les concentrations du ticagrélor et AR-C124910XX étaient similaires dans le groupe de patients prétraités par clopidogrel indiquant que la pharmacocinétique du ticagrélor n'est pas affectée par un traitement préalable par clopidogrel.

**Tableau 14: Caractéristiques pharmacocinétiques du ticagrélor et de l'AR-C124910XX chez les patients « naïfs ».**

| | Ticagrélor | | | AR-C124910XX | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Jour 1**<br>Dose initiale | 90 mg | 180 mg | 270 mg | 90 mg | 180 mg | 270 mg |
| AUC (ng·h/ml) | 1803 | 6104 | 11650 | 1150 | 1584 | 3097 |
| $C_{max}$ (ng/ml) | 512 | 931 | 2116 | 155 | 275 | 462 |
| $T_{max}$(h) | 4 | 3 | 3 | 3 | 4 | 3 |
| $C_{min}$(ng/ml) | 71 | 299 | 485 | 62 | 119 | 189 |

| | Ticagrélor | | AR-C124910XX | |
|---|---|---|---|---|
| **4ème semaine** | 90 mg 2x/j | 180 mg 2x/j | 90 mg 2x/j | 180 mg 2x/j |
| AUC (ng·h/ml) | 4762 | 13198 | 1961 | 452 |
| $C_{max}$ (ng/ml) | 770 | 1497 | 257 | 435 |
| $T_{max}$(h) | 3 | 2 | 3 | 2 |
| $C_{min}$(ng/ml) | 227 | 628 | 102 | 284 |

$C_{max}$ : concentration maximale, $C_{min}$ : concentration minimale
AUC : aire sous la courbe
$T_{max}$ : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale

## Discussion

Cette étude démontre que le traitement par ticagrélor conduit à une inhibition supplémentaire de l'agrégation des plaquettes chez les patients qui reçoivent déjà un traitement par clopidogrel. Ce résultat renforce l'hypothèse de l'utilité du ticagrélor comme alternative thérapeutique chez les patients non répondeurs au traitement par clopidogrel.

Les posologies de 90 mg et de 180 mg deux fois par jour entraînent un taux d'inhibition de l'agrégation proche, de ce fait le ticagrélor sera utilisé de préférence à une dose de 90mg deux fois par jour, du fait de sa meilleure tolérance au long cours.

## IV.3.3-RESPOND

L'étude RESPOND [58] est une étude randomisée, réalisée en double aveugle avec des patients (n=144) ayant une maladie coronarienne stable.

Le but de cette étude a été de comparer l'efficacité anti-agrégante du ticagrélor chez des patients non répondeurs au traitement par clopidogrel et d'évaluer la fonction plaquettaire après l'échange de ces traitements.

### Méthode :

Les critères d'exclusion de l'étude RESPOND étaient un SCA dans les 12 mois précédant l'étude, un antécédent de diathèse hémorragique, une maladie pulmonaire sévère, une grossesse, un tabagisme actuel (supérieur à 1 paquet par jour), un traitement concomitant avec un puissant inducteur ou inhibiteur du cytochrome P450 3A4, l'administration concomitante de traitement anti-thrombotique autre que l'aspirine dans les 14 jours précédant l'étude, un taux de plaquettes inférieur à 100 000 $mm^3$ ou d'hémoglobine supérieur à 10 g/dL, les patients diabétiques avec une hémoglobine A 1c supérieure à 10%, un antécédent de toxicomanie ou d'abus d'alcool au cours des deux dernières années, une prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens , et une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min.

Pour évaluer la sensibilité au clopidogrel, les patients ont reçu une dose de charge de clopidogrel de 300mg. Les patients ont été définis comme non-répondeurs lorsque la variation de l'agrégation plaquettaire maximum induite par l'ADP a été inférieure ou égale à 10 %, 6 à 8 heures après la dose.

Durant 14 jours, le groupe des non répondeurs à 300 mg de clopidogrel (n=41) et le groupe considéré comme répondeurs ont reçu du ticagrélor (une dose de charge de 180 mg et une dose d'entretien de 90 mg deux fois par jour) ou du clopidogrel (une dose de charge de 600 mg et une dose d'entretien de 75 mg par jour).

Après cette période, ceux qui ont été traités par le ticagrélor recevaient du clopidogrel durant 14 jours et inversement (figure 36). En plus tous les patients ont reçu un traitement concomitant par aspirine (75 à 100mg une fois par jour).

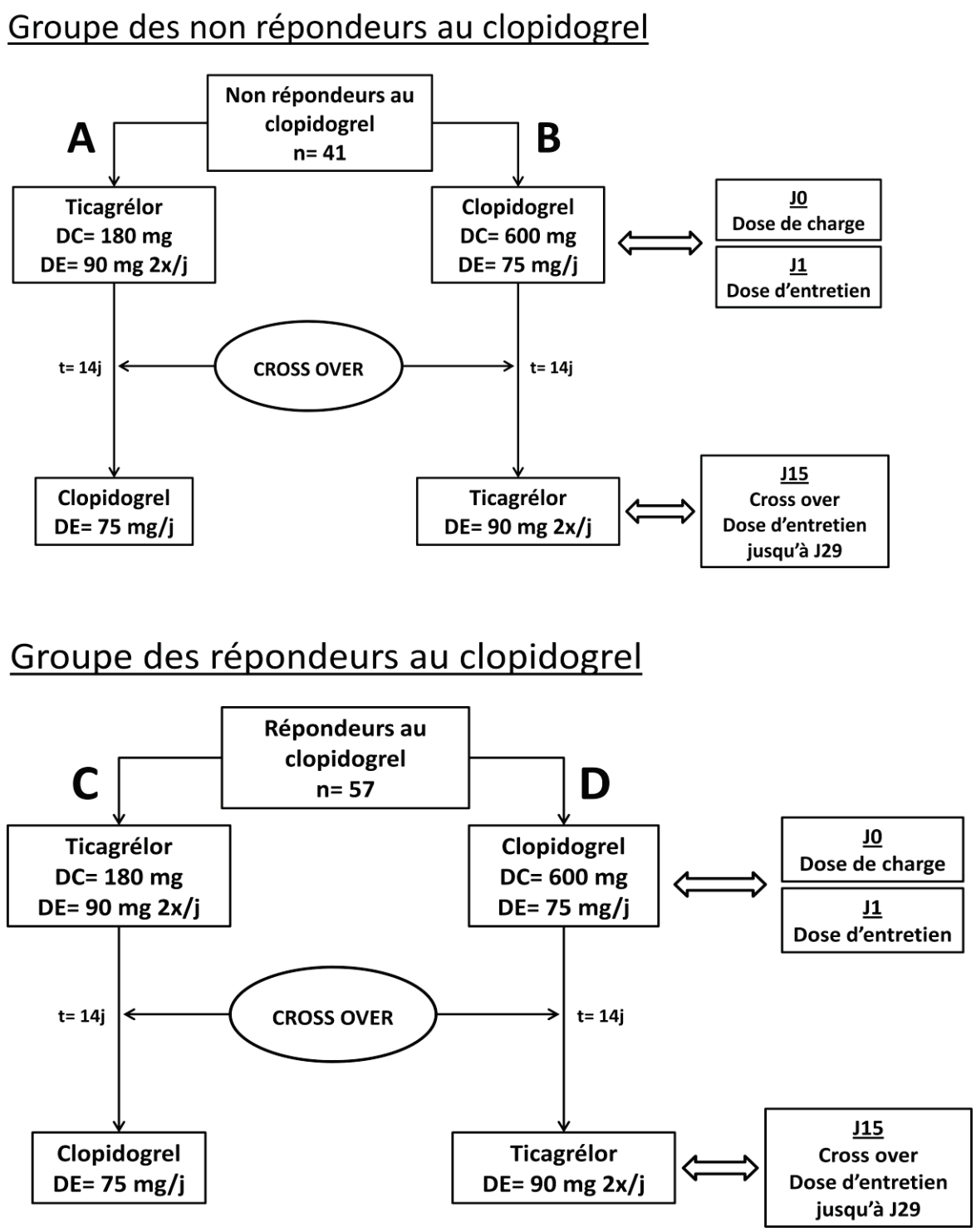



**Figure 36:** **Schéma de l'étude RESPOND.**

Le critère de jugement principal était l'estimation de la proportion des non-répondeurs au clopidogrel qui ont répondu au ticagrélor, défini par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire mesurée 4 heures après la dernière dose.

## Résultats

Dans le groupe des non répondeurs au clopidogrel la proportion de patients qui ont répondu au ticagrélor était significativement plus élevée que ceux qui ont répondu au clopidogrel (p= 0,005).

**Tableau 15: Comparaison de la diminution de l'agrégation plaquettaire induite par 20 micromoles/L d'ADP par rapport au niveau initial.**

| | Ticagrélor | Clopidogrel | Différence | p |
|---|---|---|---|---|
| Diminution >10% | 100% | 75% | 25% | 0.005 |
| Diminution >30% | 75% | 13% | 62% | <0.001 |
| Diminution >50% | 13% | 0% | 13% | 0.046 |

L'agrégation plaquettaire est passée de 36 ± 14% à 56 ± 9% chez les patients du groupe A (p <0,0001). Elle a diminué de 59 ± 9% à 35 ± 11% chez les patients du groupe B (p <0,0001).

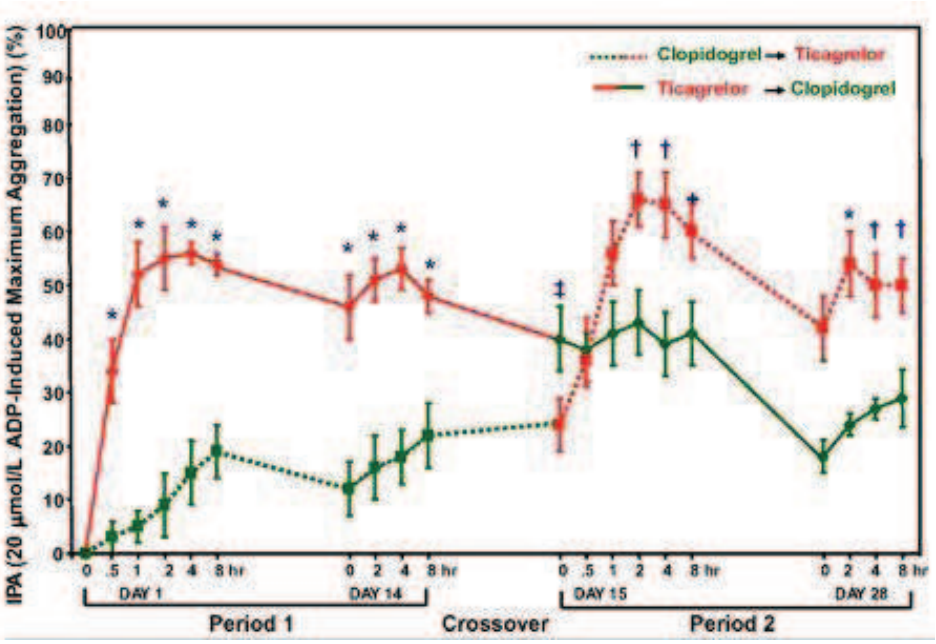



**Figure 37: Inhibition de l'agrégation plaquettaire chez les patients non répondeurs au clopidogrel (groupes A et B).**

Dans le groupe de patients répondeurs au clopidogrel, l'agrégation plaquettaire a été plus faible avec la prise de ticagrélor comparativement au clopidogrel (tableau 16, figure 38).

**Tableau 16: Agrégation plaquettaire chez les patients répondeurs au clopidogrel, mesurée 4 heures après l'administration.**

| Agrégation plaquettaire | Période 1 | | | Période 2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Ticagrélor** | **Clopidogrel** | **p** | **Ticagrélor** | **Clopidogrel** | **p** |
| Jour 1 | 26 ±9% | 49 ±16% | p <0,0001 | 24 ±9% | 37 ±10% | p <0,001 |
| Jour 14 | 25 ±11% | 47 ±15% | p <0,0001 | 32 ±8% | 45 ±8% | p<0,001 |

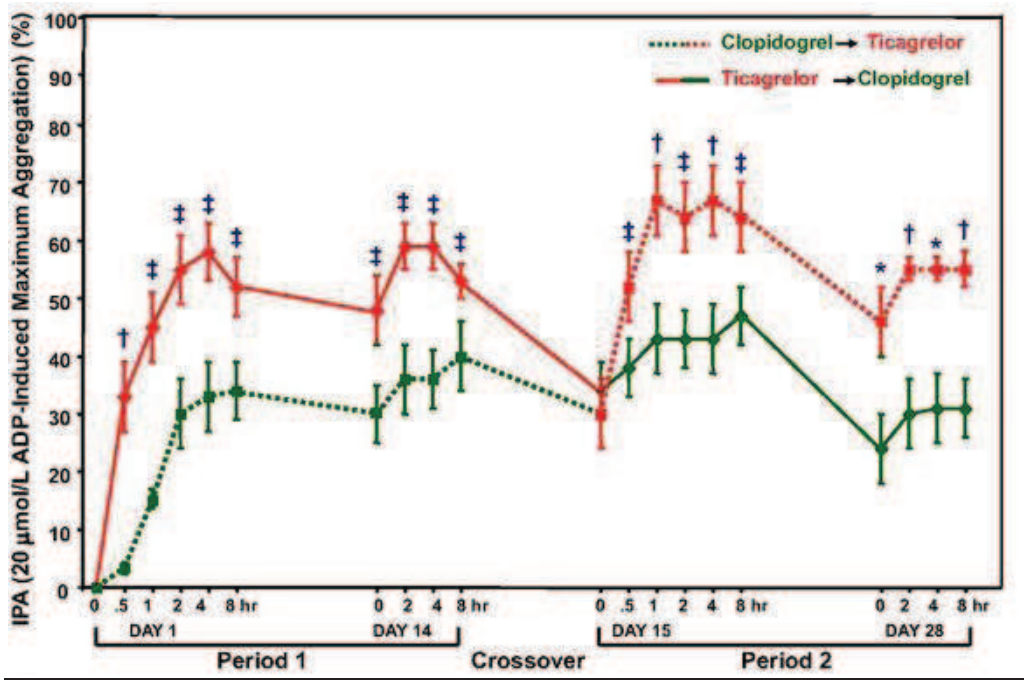



**Figure 38: Inhibition de l'agrégation plaquettaire chez les patients répondeurs au clopidogrel (groupes C et D).**

## Discussion :

Le but de cette étude a été de démontrer l'effet antiagrégant du ticagrélor chez des patients sensibles ou non à un traitement par clopidogrel. Elle a démontré que le traitement par ticagrélor est associé à une plus grande inhibition de la fonction plaquettaire, comparativement au traitement par clopidogrel et indépendamment du fait que le patient soit répondeur ou non à ce dernier (figures 37 et 38). Le ticagrélor induit une inhibition rapide de l'inhibition des plaquettes après un traitement par clopidogrel tandis que la modification de la thérapie pour le clopidogrel a été associée à une réduction de l'inhibition de l'agrégation des plaquettes d'environ 25%. Le ticagrélor présente donc une alternative de traitement chez les patients non répondeurs au clopidogrel.

## IV.3.4- ONSET/OFFSET

L'étude ONSET / OFFSET [59] est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et double placebo (n=123). L'objectif de cette étude était d'analyser l'efficacité et le délai de l'inhibition plaquettaire chez des patients ayant une maladie coronarienne stable.

Les critères d'exclusion étaient un antécédent de SCA dans les 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude, l'absence d'indication d'un traitement antithrombotique, une insuffisance cardiaque congestive, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 35%, une maladie pulmonaire, une grossesse, un tabagisme actuel, un traitement concomitant avec des inducteurs ou inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, une numération plaquettaire inférieure à 100 000/mm$^3$, un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL et d'hémoglobine A1c supérieur à 10% et une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min.

La durée totale de l'étude était de 10 semaines.

Méthode :

Une dose de charge initiale de ticagrélor (180 mg), clopidogrel (600 mg), ou placebo a été administrée après la randomisation, suivie par une dose d'entretien durant la phase de maintenance de 6 semaines :

- de ticagrélor à 90mg deux fois par jour (n=57)
- ou de clopidogrel à 75mg par jour (n=54)
- ou d'un placebo (n=12).

La troisième partie de l'étude est une période « offset » de dix jours pendant laquelle les patients ont reçu une unique dose finale de médicament (ticagrélor, clopidogrel ou placebo) à t=0h (figure 39). Tous les patients recevaient en association de l'aspirine (75 à 100 mg/j).

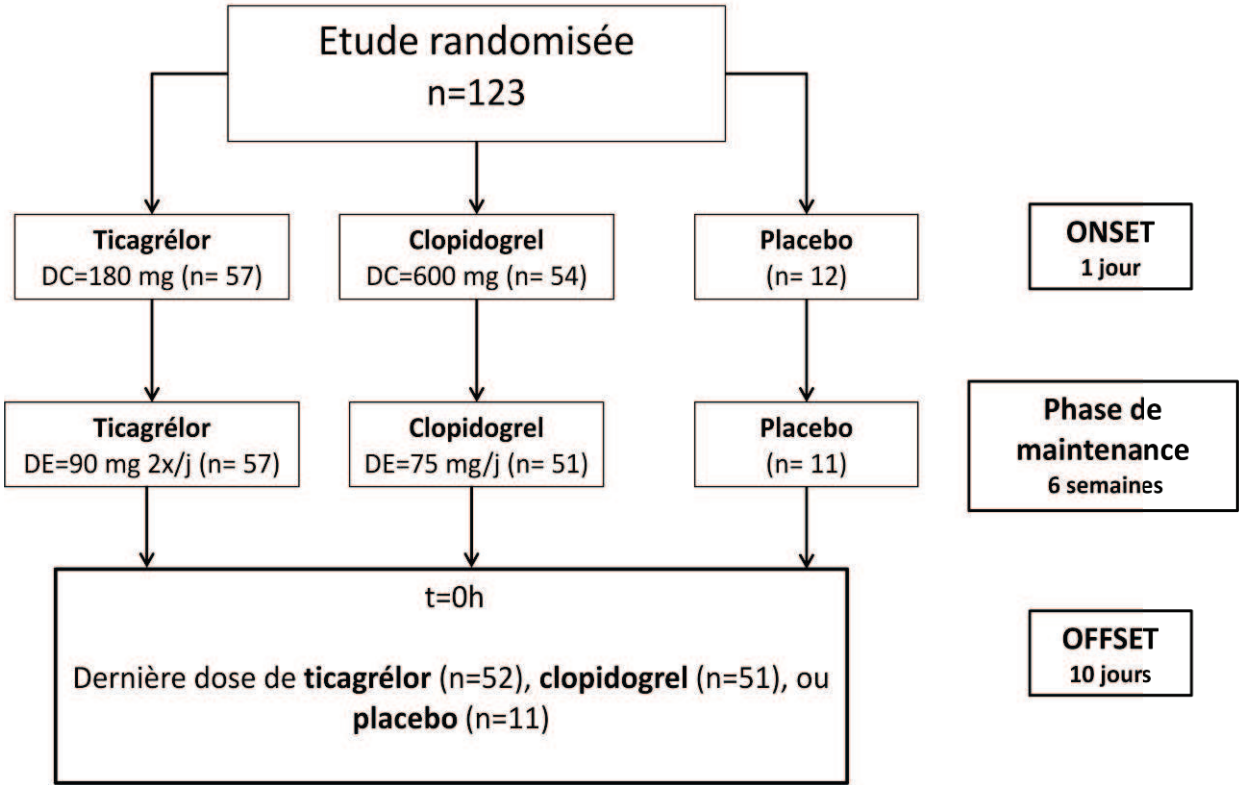



**Figure 39: Schéma de l'étude ONSET/OFFSET.**

Résultats :

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire (IAP), mesurée deux heures après la première dose, était significativement plus élevée (p<0,0001) pour le groupe ticagrélor (88%) que pour le groupe clopidogrel (38%). Elle a été supérieure dès les trente premières minutes (41% *vs* 8%, p<0,0001) et durant les 24 premières heures de la phase d'entretien (p<0,0001,figure 40).

En une heure de traitement par le ticagrélor, l'IAP a été supérieure à l'inhibition maximum atteinte par le clopidogrel. Dans le groupe ticagrélor, l'IAP ne diffère pas entre 2 et 8 heures, alors que dans le groupe clopidogrel, elle a été meilleure à 8 heures qu'à 2 heures (p= 0,02).

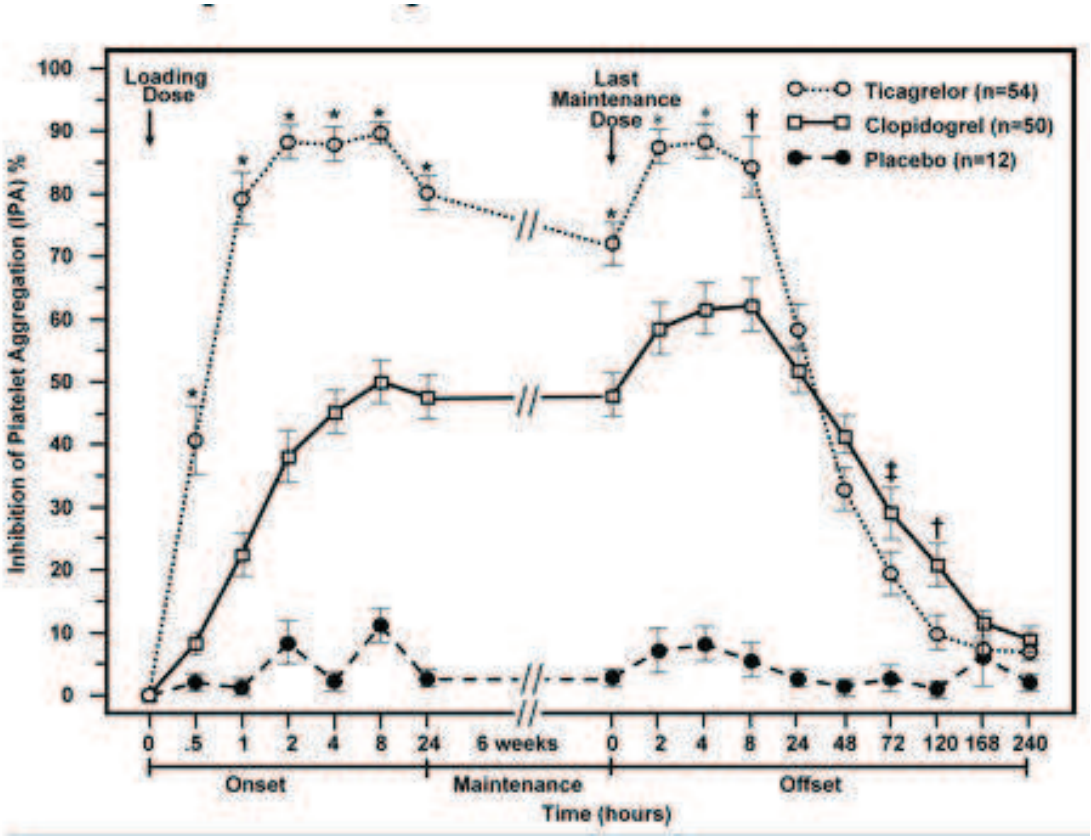



**Figure 40: Inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par 20 micromol/L d'ADP en fonction du temps (heures) d'administration de ticagrélor et de clopidogrel.**

**Tableau 17: Comparaison de la pharmacocinétique du ticagrélor et du clopidogrel.**

| | Ticagrélor | Clopidogrel |
|---|---|---|
| $IAP_{max}$ (%) | 93 | 58 |
| $TIAP_{max}$ (h) | 2,0 | 7,8 |
| $AUC_{0-8}$ (%h) | 659 | 275 |

AUC : aire sous la courbe
$IPA_{max}$ : inhibition de l'agrégation plaquettaire maximale
$TIPA_{max}$ : temps nécessaire pour atteindre l' inhibition de l'agrégation plaquettaire maximale

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire maximale dans le groupe ticagrélor apparaît 5,8 heures plus tôt que celle du clopidogrel et l'aire sous la courbe de la 1ère heure à la 8ème était plus élevée que dans le groupe clopidogrel (tableau 17).

Le taux d'apparition de l'effet antiagrégant plaquettaire représenté par la tangente à la courbe, deux heures après la première dose, a été significativement supérieur ($p<0,0001$) dans le groupe ticagrélor (43,6 % IAP/h) que dans le groupe clopidogrel (19,5 % IAP /h).

Au bout de deux heures, une plus grande proportion des patients ont atteint une inhibition supérieure à 50% avec le ticagrélor (98%*vs* 31%, $p<0,0001$) ainsi qu'une inhibition supérieure à 70% (90% *vs* 16% pour le clopidogrel, $p<0,0001$).

C'est au bout de 48h après la dernière dose que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le ticagrélor devient inférieure à celle induite par le clopidogrel ($p \leq 0,05$).

Le temps requis pour que l'inhibition passe de 30% à 10% est de 53,3 heures avec le ticagrélor contre 116,2 heures pour le clopidogrel.

La période nécessaire pour atteindre une inhibition de l'agrégation de 10% est plus rapide avec le ticagrélor avec un temps de 109,2 heures contre 195,7 heures pour le clopidogrel.

La pente représentant la diminution de l'effet anti-agrégant plaquettaire de 4 à 72 heures après la dernière dose est plus importante pour le groupe ticagrélor (-1,04 IAP%/h) que pour le groupe clopidogrel (-0,48 IAP%/h, $p<0 ,0001$).

Des épisodes hémorragiques sont survenus plus fréquemment dans le groupe ticagrélor (28,1%) que dans le groupe clopidogrel (13,0%) et le groupe placebo (8,3%).

Une dyspnée a été déclarée chez 25% des patients sous ticagrélor, 4% des patients traités par clopidogrel et chez aucun patient du groupe placebo ($p<0,01$). Trois patients dans le groupe ticagrélor ont du arrêter le traitement en raison de la dyspnée.

## Discussion :

Le but de cette étude a été d'observer le délai d'action de l'effet antiagrégant du ticagrélor en comparaison au clopidogrel et d'évaluer son efficacité. Elle a montré une inhibition de l'agrégation des plaquettes plus importante avec le ticagrélor et obtenue plus rapidement comparativement au clopidogrel. La concentration maximale d'inhibition apparaît 5,8h plus tôt avec le ticagrélor que le clopidogrel.

Après arrêt de l'administration des médicaments, l'activité anti-agrégante induite par le ticagrélor chute rapidement jusqu'à atteindre une inhibition de 10% en 4 jours et demi tandis que ce niveau d'inhibition est atteint au bout de 8 jours après l'arrêt du clopidogrel.

Les effets indésirables rapportés (hémorragies, dyspnée) ne sont pas négligeables et nécessitent une surveillance clinique durant le traitement.

Le délai d'action plus rapide du ticagrélor peut être un atout dans la prise en charge thérapeutique des SCA ainsi que la diminution de son activité anti-agrégante, plus précoce après l'arrêt du traitement, en vue d'une ICP par exemple. Mais le haut niveau de l'inhibition de l'agrégation des plaquettes est-il un avantage au risque d'augmenter la survenue des risques hémorragiques ?

## IV.3.5- PLATO

L'essai PLATO [60] est une étude internationale (43 pays), randomisée, en double aveugle et double placebo, axée sur l'étude des événements de 18624 patients hospitalisés pour un SCA avec ou sans élévation du segment ST, avec une apparition des symptômes dans les 24 dernières heures.

### Méthode :

Les critères d'inclusion pour les patients sans élévation du segment ST étaient au moins deux des éléments suivants:

-baisse du segment ST

-biomarqueurs de nécrose myocardique positifs (troponine I ou T ou créatine kinase-MB)

-ou l'un des facteurs de risque suivants: plus de 60 ans, antécédent d'IDM ou de PAC, sténose de l'artère coronaire supérieure à 50%, antécédent d'AVC ischémique, diabète ou une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min.

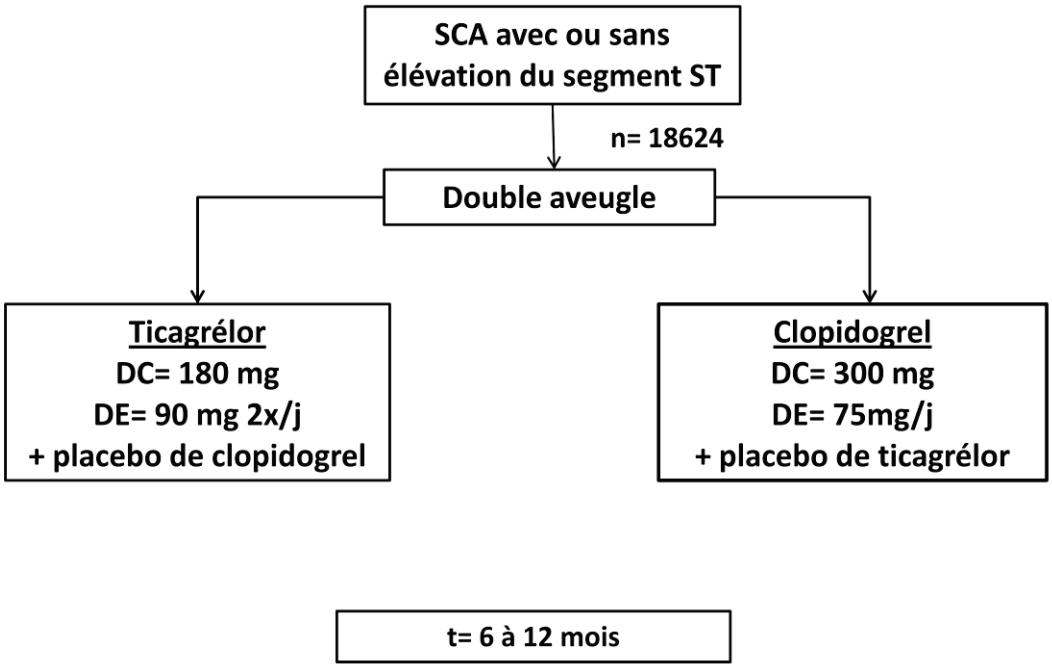
Les critères d'inclusion pour les patients avec élévation du segment ST étaient une augmentation persistante du décalage du segment ST d'au moins 0,1 mV, et la nécessité d'une ICP.

Les critères d'exclusion étaient une contre-indication au clopidogrel, un traitement par des médicaments fibrinolytique dans les 24 heures précédents la randomisation, l'indication d'anticoagulant oraux, une complication aiguë d'ICP, une ICP fait avant la première administration du médicament de l'étude, l'augmentation du risque de bradycardie, et l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4.

Les patients du groupe ticagrélor ont reçu une dose de charge de 180 mg *per os*, suivie d'une dose d'entretien de 90 mg deux fois par jour, et d'un placebo pour le clopidogrel.

Les patients du groupe clopidogrel ont reçu une dose de charge de 300 mg *per os* suivie d'une dose d'entretien de 75 mg par jour, et d'un placebo pour le ticagrélor.

Le traitement a duré de 6 à 12 mois (figure 41).




DC= Dose de charge
DE= Dose d'entretien

**Figure 41: Schéma de l'étude PLATO.**

Les patients ayant subi une ICP plus de 24 heures après la randomisation ont reçu une dose supplémentaire (90 mg) de ticagrélor (sous la forme d'un comprimé placebo pour le groupe clopidogrel) avant l'intervention.

Ceux subissant une ICP quelque soit le moment de l'étude ont reçu, à la discrétion du praticien, une dose de charge supplémentaire (300 mg) de clopidogrel avant l'ICP (sous la forme d'un comprimé placebo pour le groupe ticagrélor).

Tous les patients ont reçu entre 75 mg et 100 mg d'aspirine sauf éventuelle intolérance.

Le critère principal d'efficacité est une combinaison de décès d'origine cardio-vasculaire, IDM et AVC.

Les critères secondaires sont la mortalité toutes causes confondues : IDM ou AVC, décès d'origine vasculaire, de grave ischémie cardiaque récurrente, un accident ischémique transitoire ou d'autres événements thrombotiques artériels.

Le principal critère de tolérance correspondait à la survenue d'hémorragies majeures, qu'elles soient intracrâniennes, ou intra péricardique, un saignement fatal, le développement d'un choc hypo-volémique, une hypotension provoquée par des hémorragies, en utilisant un seuil de variation de l'hémoglobine d'au moins 50 g/L et comprenait aussi les hémorragies mineures.

## Résultats:

Les caractéristiques initiales des deux groupes étaient bien équilibrées: 6575 (49,1%) patients avaient une élévation du segment ST et 6805 (50,9%) patients un SCA sans élévation du segment ST.

Une coronarographie a été effectuée chez 12 987 (96,9%) des patients au cours de la première admission à l'hôpital avec un délai médian de 0,6 h après la randomisation.

Une ICP a été réalisée chez 10 298 (76,8%) des individus, et un pontage chez 782 (5,8%) patients au cours de la première hospitalisation.

Le délai médian d'ICP était de 2,4 h après la randomisation chez les patients SCA ST-, et d'une demi heure chez les patients SCA ST+, alors que celui d'un PAC était de 6 jours.

**<u>Tableau 18</u> : Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude PLATO :**

| | | Ticagrélor (n=6732) | Clopidogrel (n=6676) |
|---|---|---|---|
| Âge (ans) | | 61.0 (53-69) | 61,0 (53-70) |
| Âge ≥ 75 ans | | 843 (12,5%) | 927 (13,9%) |
| Femmes | | 1694 (25,2%) | 1688 (25,3%) |
| **Antécédents** | | | |
| | IDM | 1148 (17,1%) | 1131 (16,9%) |
| | ICP | 947 (14,1%) | 885 (13,3%) |
| | PAC | 357 (5,3%) | 380 (5,7%) |
| | AIT | 145 (2,2%) | 143 (2,1%) |
| | AVC non hémorragique | 209 (3,1%) | 218 (3,3%) |
| | Diabète sucré | 1530 (22,7%) | 1579 (23,7%) |
| **Le syndrome coronarien aigu** | | | |
| | IDM avec élévation segment ST | 3278 (48,8%) | 3297 (49,5%) |
| | IDM sans élévation segment ST | 2564 (38,2%) | 2481 (37,2%) |
| | Angor instable ou autres | 873 (13,0%) | 887 (13,3%) |
| **Traitement antithrombotique au cours de l'hospitalisation initiale** | | | |
| | Aspirine | 6584 (97,9%) | 6544 (98,2%) |
| | Héparine non fractionnée | 4440 (66,0%) | 4404 (66,1%) |
| | HBPM | 3185 (47,4%) | 3133 (47,0%) |
| | Fondaparinux | 124 (1,8%) | 129 (1,9%) |
| | Bivalirudine | 181 (2,7%) | 175 (2,6%) |
| | Inhibiteurs de GP IIb-IIIa | 2368 (35,2%) | 2362 (35,4%) |
| **Clopidogrel ( avant randomisation)** | | | |
| | <600 mg | 5646 (83,9%) | 5638 (84,5%) |
| | ≥ 600 mg | 1085 (16,1%) | 1037 (15,5%) |
| **Clopidogrel (jusqu'à 24 h après la première dose)** | | | |
| | <600 mg | 4889 (72,6%) | 4882 (73,1%) |
| | ≥ 600 mg | 1842 (27,4%) | 1792 (26,8%) |
| **Autres traitements depuis la randomisation jusqu'à la fin de l'étude** | | | |
| | β-bloquants | 5751 (85,5%) | 5738 (86,1%) |
| | IEC ou sartans | 5851 (87,0%) | 5786 (86,8%) |
| | Statines | 6416 (95,4%) | 6362 (95,5%) |
| | IPP | 3659 (54,4%) | 3578 (53,7%) |
| **Les procédures invasives lors de l'hospitalisation initiale** | | | |
| | Coronarographie | 6511 (96,7%) | 6476 (97,0%) |
| | Une ICP primaire pour IDM avec élévation du segment ST | 2986 (44,4%) | 2984 (44,7%) |
| | Autres ICP avant la sortie | 2173 (32,3%) | 2155 (32,3%) |
| | ICP (total) | 5159 (76,6%) | 5139 (77,0%) |
| | PAC avant la sortie | 372 (5,5%) | 410 (6,1%) |

La survenue des critères d'efficacité primaire et secondaire sont présentés dans le tableau 19. Au final il y a eu une baisse significative des décès d'origines cardiovasculaires, d'IDM et d'AVC dans le groupe ticagrélor (9,0% *vs* 10,7% pour le clopidogrel, p=0 ,0025).

Ces résultats montrent une diminution significative de la survenue d'IDM (5,3 *vs* 6,6%, p= 0,0023), des décès cardiovasculaires (3,4% *vs* 4,3%, p=0,025), des thromboses de stent (2,8% *vs* 3,8%, p=0,007) et de toutes les causes de décès confondues (3,9% *vs* 5,0%, p=0,010) avec le ticagrélor, en comparaison au clopidogrel.

**Tableau 19: Principaux critères de jugement de l'étude PLATO.**

| | | **Ticagrélor** (n=6732) | **Clopidogrel** (n=6676) | **HR** (95% intervalle de confiance) | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| **critère d'efficacité primaire** | | | | | |
| décès cardiovasculaire+IDM+ AVC | | 569 (9,0%) | 668 (10,7%) | 0,84 (0,75-0,94) | 0.0025 |
| **critère d'efficacité secondaire** | | | | | |
| Toutes les causes de décès + IDM+ AVC | | 595 (9,4%) | 701 (11,2%) | 0,84 (0,75-0,94) | 0.0016 |
| Décès CV+IDM+ AVC + ischémies cardiaque sévères récurrentes + AIT + autres événement thrombotiques artériels | | 830 (13,1%) | 964 (15,3%) | 0,85 (0,77-0,93) | 0.0005 |
| IDM | | 328 (5,3%) | 406 (6,6%) | 0,80 (0,69-0,92) | 0.0023 |
| décès CV | | 221 (3,4%) | 269 (4,3%) | 0,82 (0,68-0,98) | 0.0250 |
| AVC | | 75 (1.2%) | 69 (1.1%) | 1,08 (0,78-1,50) | 0.6460 |
| | Ischémiques | 59 (0,9%) | 59 (0,9%) | .. | 1.0000 |
| | Hémorragique | 12 (0,2%) | 9 (0,1%) | .. | 0.6634 |
| | Inconnu | 5 (0,07%) | 1 (0,01%) | .. | 0.2187 |
| Toutes les causes de décès | | 252 (3,9%) | 311 (5,0%) | 0,81 (0,68-0,95) | 0.0103 |
| Thrombose sur stent (n) | | 4949 | 4928 | .. | .. |
| | Défini | 62 (1,3%) | 97 (2,0%) | 0,64 (0,46-0,88) | 0.0054 |
| | Certaine ou probable | 104 (2,2%) | 142 (3,0%) | 0,73 (0,57-0,94) | 0.0142 |
| | Totale (certaine, probable ou possible) | 132 (2,8%) | 179 (3,8%) | 0,73 (0,59-0,92) | 0.0068 |

Résultats après pontage coronarien :

La mortalité après un pontage aorto-coronarien (PAC) a été analysée par rapport à la consommation des médicaments de l'étude avant l'intervention (figure 42). Il n'y avait pas de différence de mortalité entre le groupe ticagrélor et le groupe clopidogrel lorsque l'arrêt du médicament remontait à un jour. Toutefois, si cette consommation datait de 2, 3 ou 4 jours avant la chirurgie, il y a eu des réductions significatives de mortalité totale.

Lorsque le traitement a été arrêté au maximum 4 jours avant le pontage, la mortalité totale a été de 3,4% pour le ticagrélor par rapport à 15,5% pour le clopidogrel ($p<0,01$). Cependant il n'y avait pas de différence de mortalité entre les deux médicaments à l'étude lorsque la dernière prise a été supérieure à 4 jours avant le PAC.

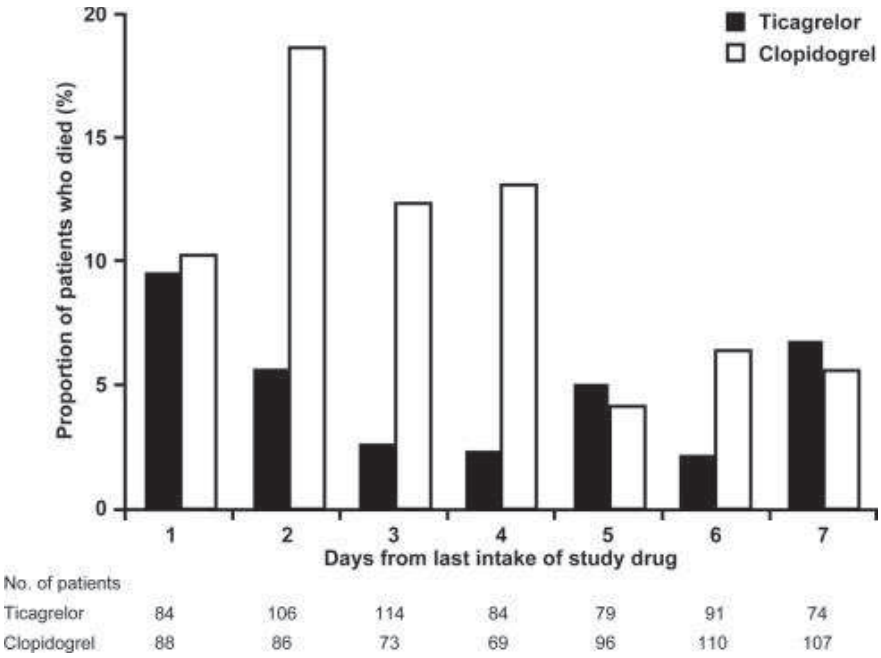



**Figure 42: Pourcentage de patients décédés après un pontage aorto-coronarien en fonction du temps (jours) depuis l'arrêt du médicament.**

Le tableau 20 fournit les taux de saignements rapportés lors de l'étude. Ces résultats montrent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative ($p>0,05$) entre les saignements observés avec un traitement par le ticagrélor en comparaison au groupe clopidogrel durant une année.

**<u>Tableau 20</u>: Taux de saignements du ticagrélor en comparaison au clopidogrel chez des patients nécessitant une intervention invasive.**

| | Ticagrélor | Clopidogrel | HR | p |
|---|---|---|---|---|
| Saignements majeurs totaux | 11,5% | 11,6% | 0,99 | 0,88 |
| Saignements majeurs liés au PAC | 7,1% | 8,0% | 0,89 | 0,074 |
| Saignements majeurs indépendants du PAC | 4,7% | 4,0% | 1,16 | 0,10 |
| Saignements majeurs liés à l'ICP | 8,5% | 9,2% | 0,93 | 0,25 |
| Saignements majeurs indépendants de l'ICP | 0,5% | 0,6% | 0,87 | 0,59 |
| Hémorragies mortelles | 6% | 5,9% | 1,04 | 0,61 |
| Saignements majeurs et mineurs | 16% | 14,7% | 1,09 | 0,07 |

Chez les patients ayant subi un PAC, le ticagrélor a induit un taux d'hémorragies majeures supérieur à celui induit par le clopidogrel au jour 1, puis est devenu comparable à celui observé avec le clopidogrel les jours suivants.

La concentration sérique d'acide urique a augmenté, dépassant la limite supérieure de la normale chez 22 % des patients recevant le ticagrélor comparativement à 13 % des patients recevant le clopidogrel. Les augmentations moyennes du taux d'acide urique s'élevaient à environ 15 % par rapport à la valeur initiale dans le groupe traité par ticagrélor et à environ 7 % dans le groupe recevant le clopidogrel. Le taux sérique moyen d'acide urique a diminué après l'arrêt du traitement par ticagrélor pour revenir à environ 7 % au-dessus de la valeur initiale. Le nombre de patients présentant des manifestations indésirables mettant possiblement en cause l'acide urique était semblable dans le groupe traité par ticagrélor (2,1 %) et celui recevant le clopidogrel (1,8 %, $p<0,001$).

Les épisodes de dyspnée au cours des 12 mois ont été plus fréquents dans le groupe ticagrélor que dans le groupe clopidogrel (13,9% *vs* 8,0%, $p <0,0001$).

Cependant, seulement 51 (0,8%) patients dans le groupe ticagrélor et dix (0,2%) du groupe clopidogrel ont définitivement arrêté le médicament en raison de cet événement indésirable. Le taux de décès dus à des causes non cardio-vasculaires n'étaient pas significativement différentes (0,5% *vs* 0,6% pour le clopidogrel, $p = 0,1979$) dans les deux groupes.

## Discussion:

Cette étude consistait à observer la tolérance et la sécurité avec un traitement au long cours de ticagrélor, en comparaison à un traitement par clopidogrel.

L'étude a démontré cliniquement et significativement une réduction de la mortalité globale (3,9% *vs* 5% pour le clopidogrel, p=0,010), des décès d'origine cardiovasculaire (3,4% *vs* 4,3%, p=0,025), et des IDM (5,3% *vs* 6,6%, p=0,00023) chez les patients traités.

L'arrêt durant les 4 jours précédents l'opération a permis de diminuer la mortalité totale de 3,4% pour le ticagrélor contre 15,5% pour le clopidogrel. Au delà des 4 jours il n'y avait pas de différence de mortalité entre les deux médicaments.

Enfin il faut souligner que le premier jour suivant l'opération le nombre de saignement a été supérieur dans le groupe ticagrélor, puis ensuite devient identique pour les deux médicaments.

Le nombre de thromboses de stent a également diminué sous ticagrélor (2,8% *vs* 3,8%, p=0,0068).

La dyspnée, effet indésirable déjà observé dans les études précédentes, est apparue chez 13,9% des patients mais l'arrêt du traitement a été peu fréquent (< 1%).

Si ces résultats sont confirmés, l'utilisation de cet inhibiteur réversible, chez des patients présentant un SCA permettrait une prise en charge plus rapide pour ceux nécessitant un PAC. Cela permettrait d'éviter la nécessité d'attendre 5 jours pour les pontages coronariens, tel que recommandé dans le American College of Cardiology American HeartAssociation et appuyé par des études récentes [61, 62, 63] mais sous une surveillance étroite pour prévenir et prendre en charge la survenue d'éventuels effets indésirables, tels que des saignements, une dyspnée, une hyper-uricémie et/ou une augmentation des pauses ventriculaires.

IV.3.5.1- Sous études PLATO:

Une sous-étude PLATO [64] a étudié l'efficacité et la sécurité du ticagrélor chez les patients diabétiques. Sur les 18624 patients, 4662 (25%) ont été définis comme diabétiques dont 96% avaient un diabète de type 2.

Un quart des patients avait un traitement au long court par insuline, avant la randomisation. Durant l'hospitalisation, plus de la moitié ont été traités par insuline et 84% avec des anti-diabétiques oraux.

## Résultats :

Les critères d'efficacité primaire observés durant l'étude chez les patients diabétiques et les patients non diabétiques ainsi que toutes les causes de décès confondues et la survenue d'hémorragies majeures lors d'un traitement par ticagrélor ou clopidogrel au cours d'une année sont présentés dans les schémas suivants :

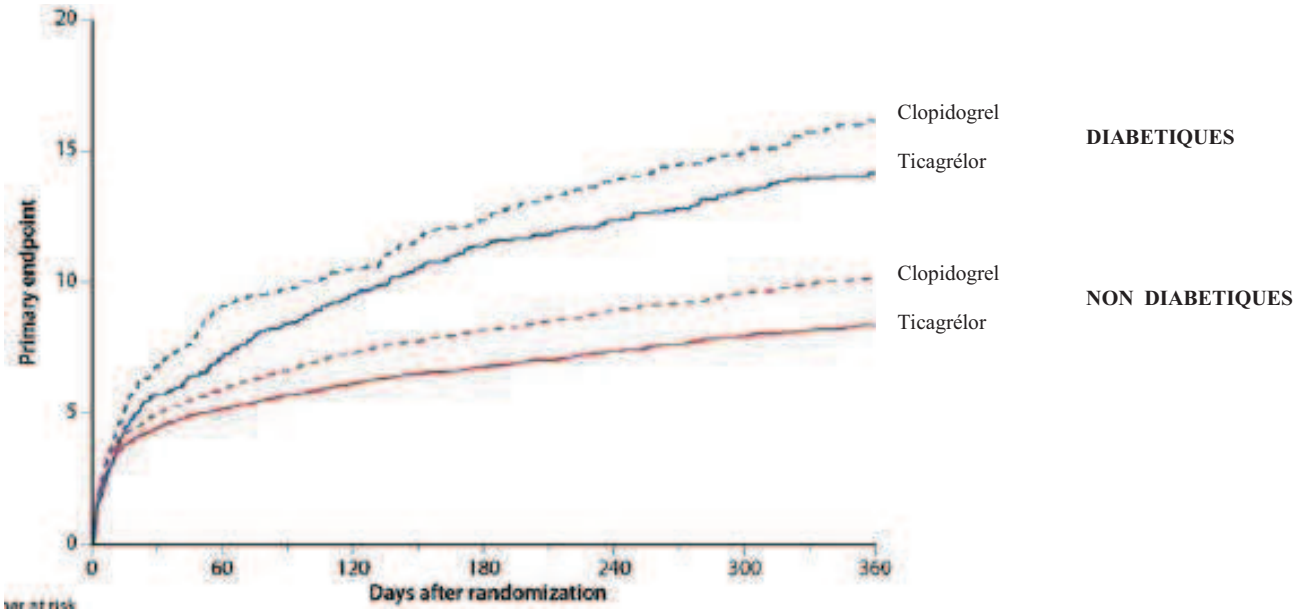



**Figure 43: Incidence cumulée des critères d'efficacité primaire (mort CV, IDM, AVC) en fonction du temps chez des patients diabétiques ou non traités par du ticagrélor ou du clopidogrel.**

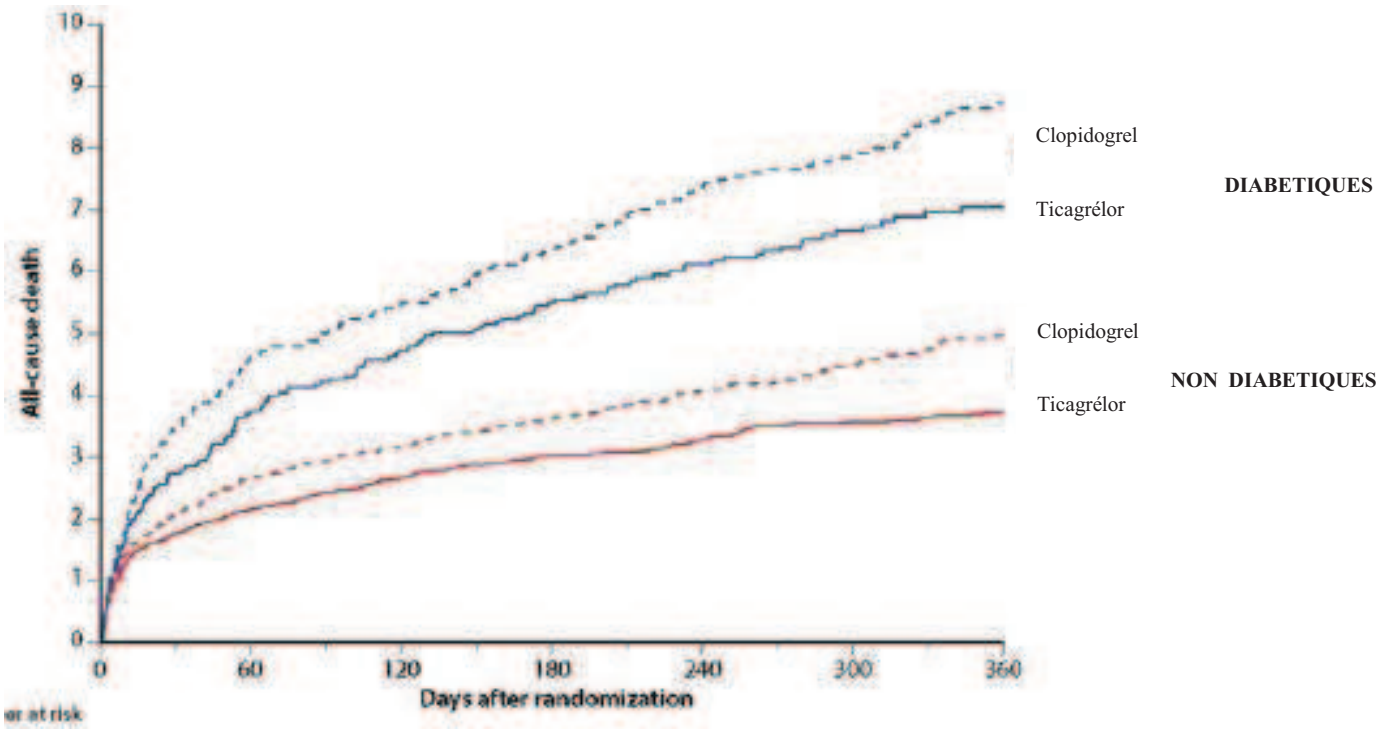



**Figure 44 : Incidence cumulée de toutes les causes de décès en fonction du temps chez des patients diabétiques ou non traités par du ticagrélor ou du clopidogrel.**

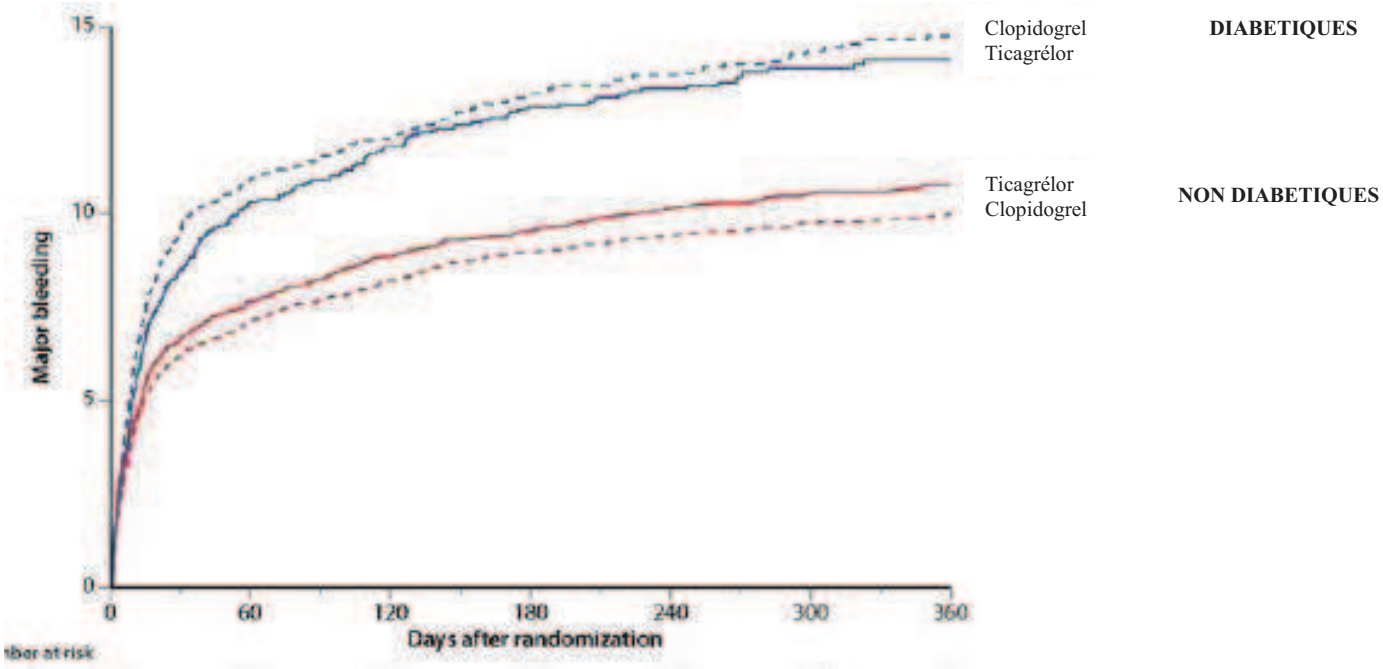



**Figure 45: Incidence cumulée des saignements majeurs en fonction du temps chez des patients diabétiques ou non traités par du ticagrélor ou du clopidogrel.**

On observe une augmentation de la survenue des décès cardio-vasculaires, IDM et AVC chez les patients diabétiques que ce soit avec un traitement par ticagrélor ou clopidogrel.

**Tableau 21: Taux des critères de sécurité analysés avec un traitement par ticagrélor ou clopidogrel chez des patients diabétiques.**

| | Ticagrélor | Clopidogrel | P |
|---|---|---|---|
| **Mort CV, IDM, AVC** | | | |
| Traitement insulinique | 13,1% | 14,2% | 0,30 |
| Pas d'insuline | 17,7% | 22,8% | |
| Diabète type I | 12,4% | 16,4% | 0,73 |
| Diabète type II | 14,2% | 16,1% | |
| **Toutes causes de décès** | | | |
| Traitement insulinique | 6,2% | 7,8% | 0,66 |
| Pas d'insuline | 10,0% | 11,7% | |
| Type I | 4,6% | 3,1% | 0,39 |
| Type II | 7,2% | 9% | |
| **Saignements majeurs** | | | |
| Traitement insulinique | 13,8% | 14,7% | 0,28 |
| Pas d'insuline | 15,1% | 15,1% | |
| Type I | 18,0% | 11,1% | 0,08 |
| Type II | 13,9% | 14,9% | |

Chez les patients qui présentent un taux d'hémoglobine glyquée (Hb1Ac) > 6%, le critère d'efficacité primaire a été significativement réduit de 2,8% (RR=20%) et toutes causes de décès ont diminués de 1,8% (RR= 22%) mais les taux de saignements majeurs sont restés similaires.

Chez les patients dont la glycémie était supérieure à 6,8 mmol/L, le critère d'efficacité primaire a été significativement réduit de 2,3% (RR=15%) et toutes causes de décès ont diminué de 1,8% (RR= 21%) mais les taux de saignements majeurs sont restés similaires (tableau 22).

**<u>Tableau 22 :</u> Comparaison des critères de sécurité analysés avec un traitement par ticagrélor ou clopidogrel chez des patients diabétiques ou non.**

| | Ticagrélor | Clopidogrel | p |
|---|---|---|---|
| **Décès CV, IDM, AVC** | | | |
| Non diabétique | 8,4% | 10,2% | 0,49 |
| Diabétique | 14,1% | 16,2% | |
| HBA1c>6% | 11,4% | 14,2% | 0,24 |
| Glu> 6,8 mmol/L | 11,7% | 14% | 0,52 |
| **Toutes causes de décès** | | | |
| Non diabétique | 3,7% | 5,0% | 0,66 |
| Diabétique | 7,0% | 8,7% | |
| HBA1c>6% | 5,6% | 7,4% | 0,71 |
| Glu> 6,8 mmol/L | 6,0% | 7,8% | 0,38 |
| **IDM** | | | |
| Non diabétique | 5,0% | 6,2% | 0,32 |
| Diabétique | 8,4% | 9,1% | |
| **Thromboses de stent** | | | |
| Non diabétique | 1,3% | 1,8% | 0,89 |
| Diabétique | 1,6% | 2,4% | |
| **Saignements majeurs** | | | |
| Non diabétique | 10,8% | 10,0% | 0,21 |
| Diabétique | 14,1% | 14,8% | |
| **Saignements liés au PAC** | | | |
| Non diabétique | 6,8% | 7,1% | 0,51 |
| Diabétique | 9,3% | 10,4% | |

Cette sous-étude a montré que diabète et niveau élevé de glucose et d'HbA1c ont été fortement associés à des événements ischémiques et hémorragiques et avec des risques plus élevés de mortalité chez les patients traités par l'insuline. Cependant le ticagrélor réduit par rapport au clopidogrel la survenue de décès CV, IDM et AVC. Par ailleurs, la mortalité totale et les thromboses de stent ont également été réduites sans augmentation significative des saignements majeurs.

Une autre sous étude PLATO [65] a étudié la sécurité d'une dose de 90 mg de ticagrélor chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Sur l'ensemble des 18624 patients de l'étude, la créatinine sérique a été mesurée chez 81,6% (n=15202) d'entre eux. Selon la formule de Cockcroft-Gault, 21,3% présentent une atteinte rénale.

Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau 23: Taux de la survenue d'événements ischémiques, décès et saignements chez les patients atteint d'IRC ou non après l'administration de ticagrélor.**

| | IRC | Pas d'atteinte rénale |
|---|---|---|
| Risque d'événements ischémiques | 19,7 % | 8,4% |
| Toutes causes de décès | 12,1% | 3,3% |
| Saignements majeurs | 14,7% | 10,2% |

On observe un risque d'événements ischémiques deux fois plus important chez les patients avec une IRC et quatre fois plus de décès que chez les patients sans atteinte rénale.

Les patients avec une IRC retirent un bénéfice avec du ticagrélor avec une RR de 23% des événements ischémiques contre 10% chez les patients sans atteinte rénale par rapport au traitement par clopidogrel et une RR des décès de 36% (p<0.05) vs 9% (p>0,05, figure 46).

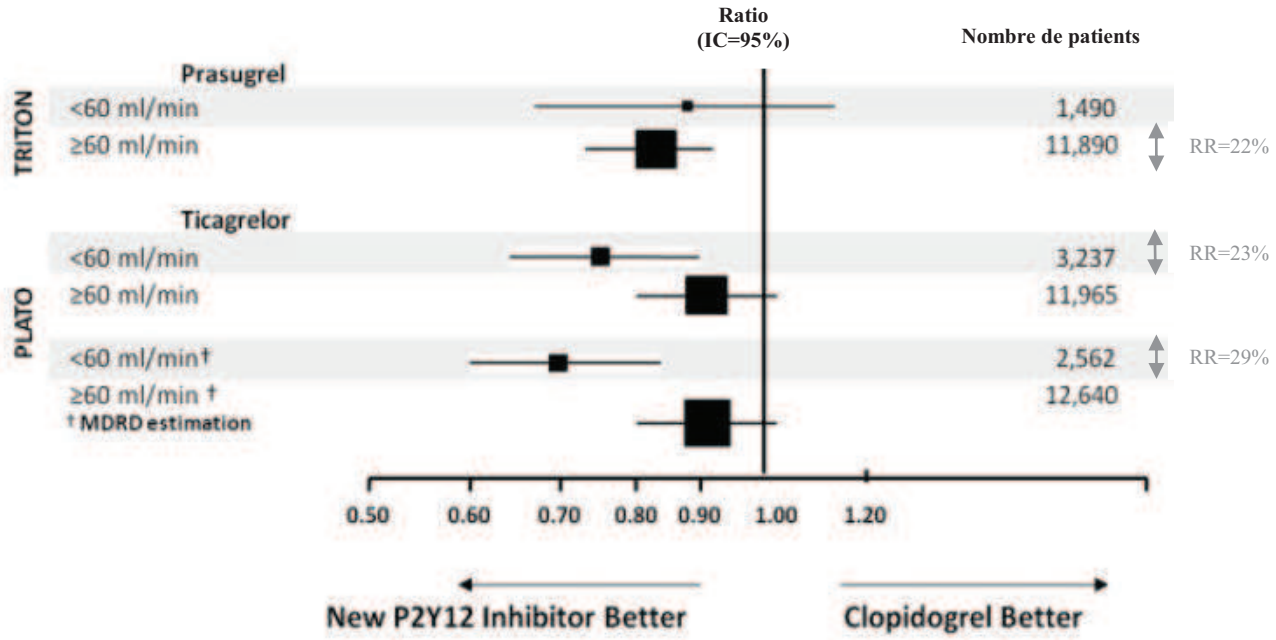



**Figure 46: ratio du critère primaire d'efficacité (mort CV, IDM et AVC) chez des patients avec une IR ou non, recevant du prasugrel ou ticagrélor en comparaison au clopidogrel.**

D'après les résultats obtenus au cours de l'étude PLATO un traitement par ticagrélor serait préférable chez ces patients à risque par rapport au clopidogrel. De même d'après les résultats obtenus au cours de l'étude TRITON, un traitement par prasugrel serait préférable par rapport au clopidogrel, dans cette population de patients en termes de décès cardio-vasculaire, d'IDM et d'AVC.

### IV.3.6- Pharmacogénétique

Une sous-étude génétique de l'essai PLATO [66] a étudié les effets des génotypes du cytochrome (CYT) 2C19 et ABCB1, qui ont une influence sur l'efficacité du clopidogrel [67], au sein des groupes traités.

#### Méthode :

Des échantillons d'ADN des patients de l'étude PLATO ont été génotypés, les allèles *2, *3, *4, *5, *6, *7, et *8 correspondant à une perte de fonction du cytochrome CYT2C19, l'allèle 17 correspondant à un gain de fonction du cytochrome CYT2C19 et le polymorphisme du nucléotide ABCB 1 : le 3435C→T.

Pour le génotype du CYT2C19 les patients ont été classés selon la présence ou non de l'allèle perte de fonction, et pour le génotype ABCB1, ils ont été classés selon l'expression des gènes (élevé, intermédiaire ou faible). Les principaux critères sont la survenue d'un IDM, AVC ou décès cardiovasculaire après 12 mois de traitement par ticagrélor ou clopidogrel.

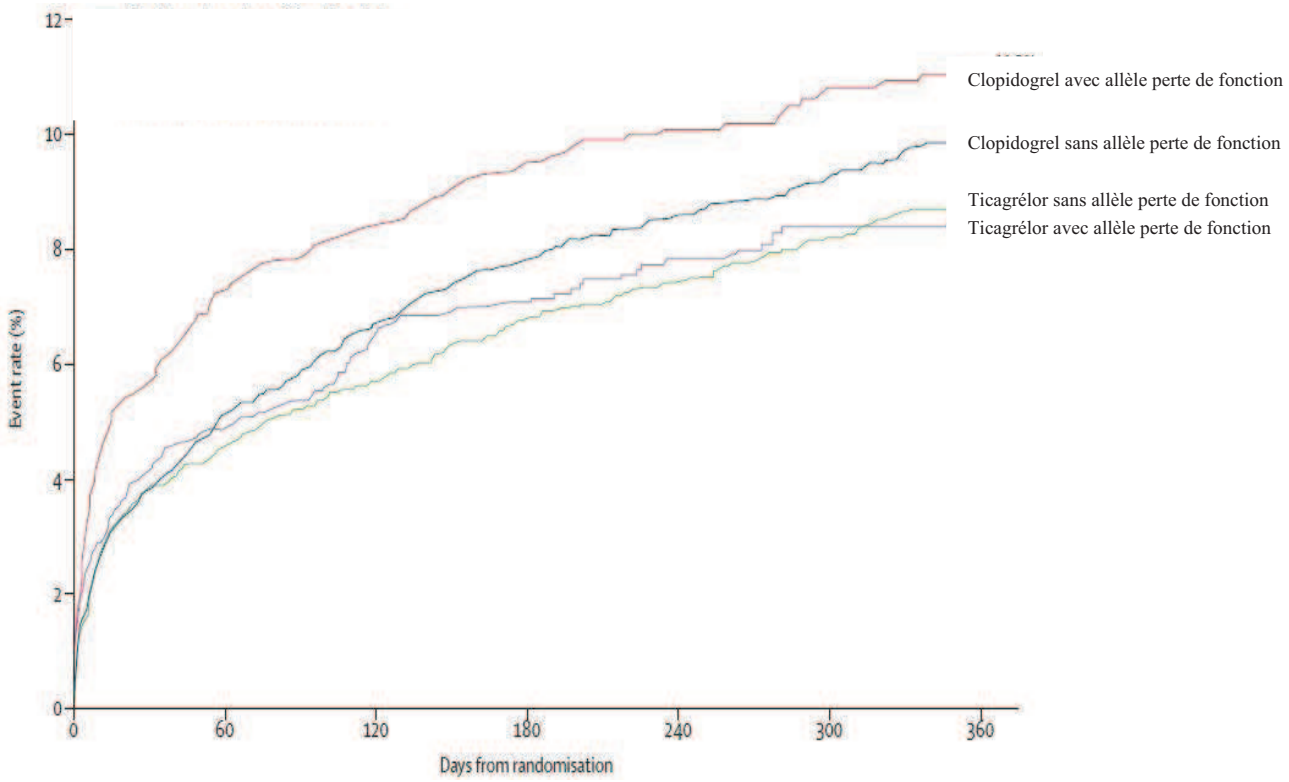
#### Résultats :

Comme nous l'avons vu, le clopidogrel est une pro-drogue qui a besoin d'être métabolisée pour être active, dont 85% sera hydrolysé en métabolite inactif. Le reste est métabolisé en métabolite actif par deux étapes séquentielles dépendant du CYTP450 avec la contribution des isoenzymes CYT2C19, CYT3A4, CYT3A5, CYT2C9, CYT1A2 ou CYT2B6.

Le CYT2C19 va affecter ces 2 étapes. Il est le plus important déterminant au niveau de la réponse pharmacodynamique et pharmacocinétique du clopidogrel, bien qu'il n'explique que 12% de la variabilité rapportée.

Chez les patients traités par clopidogrel après un SCA ou pose d'un stent ou les deux, la présence d'un allèle (*2, *3, *4, *5, *6, *7, et *8) correspondant à une perte de fonction du cytochrome CYT2C19 est associé à une augmentation des risques d'accidents ischémiques et de thromboses du stent [68] tandis que la présence de l 'allèle 17 correspondant à un gain de fonction est associée à une élévation des risques de saignements.

Les résultats de l'étude (figure 47 et tableau 24) montrent l'absence d'interaction entre la présence de tout allèle perte de fonction du CYT2C19 et l'efficacité du ticagrélor pour tous les événements testés.




**<u>Figure 47</u>: Taux de décès CV, IDM et AVC en fonction du génotype du CYT2C19 dans le temps (jours) chez des patients traités par clopidogrel ou ticagrélor.**

**Tableau 24: Taux d'événements d'efficacité primaire survenus en fonction du génotype du CYT2C19.**

| | Ticagrélor | Clopidogrel | p |
|---|---|---|---|
| **Décès CV, IDM, AVC** | | | |
| Avec allèle perte de fonction | 8,3% | 10,7% | 0,03 |
| Sans allèle perte de fonction | 8,3% | 9,4% | 0,06 |
| **Saignements majeurs (allèle perte de fonction)** | | | |
| Avec allèle perte de fonction | 10,8% | 10,4% | 0,77 |
| Sans allèle perte de fonction | 9,3% | 9,7% | 0,61 |
| **Saignements majeurs (allèle gain de fonction)** | | | |
| Sans allèle perte de fonction | 9,5% | 8,7% | 0,31 |
| Avec allèle perte de fonction | 10,7% | 10,3% | 0,84 |
| Avec allèle gain de fonction | 9,5% | 10,8% | 0,13 |

Au cours des 30 premiers jours de traitement par le clopidogrel, un taux plus élevé d'événements ischémiques a été enregistré chez les patients avec l'allèle perte de fonction, qui est compatible avec des études précédentes [69, 70], que ceux sans cet allèle.

Passé le premier mois de traitement et jusqu'à la fin de l'étude, les résultats montrent également que le faible taux d'événements dans le groupe ticagrélor par rapport au groupe clopidogrel n'a pas été affecté par le génotype CYT2C19.

Certains travaux [71] ont montré que les patients sous clopidogrel qui ont un allèle CYT2C19 gain de fonction avait un taux plus élevé d'hémorragies majeures que ceux sans allèle gain de fonction ou perte de fonction, mais que la présence de l'allèle perte de fonction n'était pas significativement liée au taux de l'événement.

En revanche, il n'a été noté aucune interaction entre les polymorphismes génétiques et les taux d'événements hémorragiques dans le groupe ticagrélor ou entre les taux d'événements hémorragiques dans les deux groupes de traitement.

L'utilisation du ticagrélor à la place du clopidogrel pourrait éliminer le besoin de tests génétiques actuellement proposés avant un traitement par clopidogrel.

Cette étude a également analysé les effets du polymorphisme de l'ABCB1. Le génotype ABCB13435C → T affecte l'expression du transporteur glycoprotéine-P, bien que ces données soient ambiguës [72, 73]. Une forte expression d'ABCB1 pourrait donc augmenter l'expression de ce transporteur, et donc affecter l'exposition systémique du ticagrélor ou clopidogrel et leurs métabolites ainsi que leurs effets cliniques [74]. Même si le ticagrélor est un substrat de la glycoprotéine-P, le polymorphisme ABCB1 n'a pas entraîné de conséquences sur les événements ischémiques ou des saignements dans le groupe ticagrélor.

**Tableau 25: Taux d'événements d'efficacité primaire survenus en fonction du génotype de l'ABCB1.**

| | Ticagrélor | Clopidogrel | p |
|---|---|---|---|
| **Décès CV, IDM, AVC** | | | |
| Faible expression | 9,0% | 9,9% | 0,40 |
| Expression intermédiaire | 8,1% | 9,3% | 0,11 |
| Forte expression | 8,4% | 11,5% | 0,010 |
| **Thromboses de stent** | | | |
| Faible expression | 1,0% | 1,5% | 0,31 |
| Expression intermédiaire | 1,3% | 1,7% | 0,42 |
| Forte expression | 0,8% | 2,1% | 0,035 |
| **Saignements majeurs** | | | |
| Faible expression | 9,8% | 9,9% | 0,77 |
| Expression intermédiaire | 9,3% | 9,8% | 0,66 |
| Forte expression | 10,4% | 9,8% | 0,63 |
| **Saignements liés au PAC** | | | |
| Faible expression | 6,5% | 7,6% | 0,20 |
| Expression intermédiaire | 6,0% | 7,1% | 0,15 |
| Forte expression | 7,1% | 7,0% | 0,89 |

Dans le groupe clopidogrel, les patients avec une haute expression du polymorphisme ABCB1 avaient un taux plus élevé d'événements ischémiques que ceux avec des polymorphismes d'expression faible ou intermédiaire. En dépit de la plausibilité biologique, la direction de cet effet contraste avec les recherches précédentes [75].

Les taux de cas de décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et la thrombose de stent ont été significativement plus faibles avec le ticagrélor qu'avec le clopidogrel chez les patients avec une haute expression du polymorphisme ABCB1. Néanmoins aucune interaction significative n'a été enregistrée au sein de chaque groupe, il est donc difficile de valider les conclusions de cette étude.

# CONCLUSION

# DISCUSSION

Le ticagrélor, premier inhibiteur réversible des récepteurs $P2Y_{12}$ a obtenu l'AMM européenne en décembre 2010 dans l'indication suivante : « administré en concomitance avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), il est indiqué pour la prévention secondaire des événements athérothrombotiques chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu qui doivent recevoir un traitement médical, ou subir une intervention coronarienne percutanée et/ou un pontage aortocoronarien».

Dans la sous étude DISPERSE-2, l'efficacité d'action du ticagrélor sur l'inhibition de l'agrégation des plaquettes a été supérieure à celle du clopidogrel. La dose retenue a été de 90 mg deux fois par jour. Mais cette prise biquotidienne peut être responsable d'une mauvaise observance, indispensable durant un traitement antiagrégant. Cela pourrait diminuer l'efficacité du traitement avec de réelles conséquences. En effet les études ont été réalisées en suivant un protocole strict mais à domicile le patient peut oublier une prise ou au contraire en pensant rattraper un oubli, prendre une dose supplémentaire, entraînant des effets indésirables. C'est pourquoi il est nécessaire d'évaluer l'incidence de cette posologie sur une longue durée.

Une des particularités du ticagrélor face aux thiénopyridines est le fait qu'il ne nécessite pas de métabolisation pour être actif. L'étude ONSET/OFFSET démontre sa rapidité d'action en mesurant au bout de trente minutes une inhibition de l'agrégation plaquettaire (IAP) de 41% pour le ticagrélor contre 8% pour une dose de 75 mg de clopidogrel ($p<0,0001$) et au bout de deux heures, une IAP de 88% pour le ticagrélor contre 38% pour le clopidogrel ($p<0,0001$).

Dans l'étude PRINCIPLE-TIMI 44 qui compare l'IAP du prasugrel (60 mg) à celle du clopidogrel (150 mg), l'IAP obtenue avec le prasugrel, au bout de trente minutes, atteignait 30,8% contre 4,9% pour le clopidogrel et au bout de deux heures, une IAP de 64,5% pour le prasugrel contre 20,3% pour le clopidogrel ($p<0,0001$). La rapidité d'action du ticagrélor est un avantage dans la prise en charge des patients atteints d'un SCA mais il n'a pas été démontré qu'une IAP plus élevée apportait un réel bénéfice au patient.

D'autre part, la sensibilité interindividuelle au traitement par clopidogrel nécessite une alternative thérapeutique chez les patients non-répondeurs. Cette réponse peut être apportée par le ticagrélor qui ne nécessite pas de métabolisation pour être actif.

La seconde particularité du ticagrélor est son activité réversible au niveau des récepteurs $P2Y_{12}$ contrairement à l'aspirine, au clopidogrel, à la ticlopidine et au prasugrel qui inhibent de façon irréversible l'agrégation plaquettaire. Cela permet de retrouver une activité plaquettaire plus rapidement après l'arrêt du traitement. Dans l'étude ONSET/OFFSET, l'IAP diminue de 30% à 10% en 53,3 heures pour le ticagrélor contre 116,2 heures pour le clopidogrel et l'IAP est de 10% au bout de 109,2 heures contre 195,7 heures pour le clopidogrel. Néanmoins l'IAP reste supérieure avec le ticagrélor dans les 48 heures après la dernière dose ($p \leq 0,05$) du fait d'une inhibition supérieure induite par le ticagrélor. Cette récupération de l'agrégation plaquettaire est nécessaire en cas de programmation d'ICP ou de PAC afin d'éviter les risques hémorragiques durant l'intervention.

Durant l'étude PLATO, la mortalité post-PAC a diminué dans le groupe ticagrélor à partir de deux jours d'arrêt. Avec un arrêt de quatre jours avant le pontage, la mortalité totale a été de 3,4% pour le ticagrélor par rapport à 15,5% pour le clopidogrel, soit une réduction relative de 12,1%. Néanmoins il y a eu une augmentation du taux d'hémorragies majeures le lendemain du PAC avec le ticagrélor. Cette population de patients ne représentant que 5,8% des patients de l'étude, il aurait été intéressant d'observer la mortalité chez les patients ayant subi une ICP durant l'étude (76,8 %). En pratique, lorsqu'une intervention chirurgicale est programmée il est recommandé de cesser l'administration de ticagrélor cinq jours avant, pour minimiser le risque d'hémorragies.

L'étude PLATO a démontré cliniquement et significativement une réduction de la mortalité globale (3,9% *vs* 5% pour le clopidogrel, p=0,010), des décès d'origine cardiovasculaire (3,4% *vs* 4,3%, p=0,025), des IDM (5,3% *vs* 6,6%, p=0,00023), des thromboses de stent (2,8% *vs* 3,8%, p=0,0068) chez les patients traités en comparaison avec un traitement par clopidogrel.

Les études n'ont pas démontré de différences significatives entre la survenue d'hémorragies dans le groupe traité par le ticagrélor par rapport à un traitement par clopidogrel. Ces épisodes hémorragiques ne sont néanmoins pas rares lors d'un traitement par antiagrégant plaquettaire. A l'heure actuelle il n'existe aucun antidote pour le ticagrélor, ni même pour le clopidogrel ou le prasugrel. Nous pouvons alors nous demander quelle est la conduite à tenir en cas de surdosage. De plus, bien que le clopidogrel soit utilisé depuis plus de 10 ans, aucun protocole de prise en charge standardisé des surdosages, n'a été clairement

établi. Ni le recours, non dénué de risques, à la transfusion plaquettaire, ni l'utilisation de la desmopressine n'ont démontré une réelle efficacité dans le traitement de ces hémorragies. Certains préconisent une prise en charge des événements hémorragiques sévères par un traitement anti-fibrinolytique et ou par le facteur VIIa, mais le risque de thromboses non négligeable, rend leur utilisation en pratique très compliquée voire impossible. C'est pourquoi, la capacité de restauration de la fonction plaquettaire après l'arrêt de l'administration de ticagrélor est un avantage certain sur les autres antiagrégants plaquettaires. Des études complémentaires sont néanmoins nécessaires pour permettre d'augmenter la sécurité d'utilisation du ticagrélor mais également de tous les autres antiagrégants plaquettaires et aider les cliniciens à instaurer des procédures standardisées de prise en charge des surdosages par ces médicaments très largement utilisés.

Une équipe a mis en parallèle les études TRITON et PLATO bien que les critères d'inclusion aient été différents[76]. Dans l'étude TRITON, les patients ont été admis jusqu'à 72h après la survenue d'un SCA sans élévation du segment ST et jusqu'à 4 jours après un SCA avec élévation du segment ST, tandis que pour l'essai PLATO, le délai était de 24 heures. Les patients avec des antécédents d'AVC ont été exclus de l'essai TRITON. Cela explique sans doute l'écart des taux de mortalité globale (3,2% pour le prasugrel *vs* 5,9% pour le ticagrélor).Toutefois le ticagrélor a réduit la mortalité cardiovasculaire tandis que le prasugrel n'a eu aucun effet favorable.

Ces deux molécules ont une rapidité d'action supérieure à celle du clopidogrel et ne présentent pas de variabilité de la sensibilité inter-individuelle liée au polymorphisme génétique contrairement au clopidogrel. Cependant le ticagrélor n'a pas entraîné d'augmentation significative des hémorragies, contrairement au prasugrel, et a présenté des résultats favorables en termes de mortalité globale et de survenue d'IDM.

Le prasugrel est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'AVC et AIT et déconseillé chez les personnes de moins de 60 kg et de plus de 75 ans. Le ticagrélor pourrait offrir une alternative pour le traitement de ces populations. Une étude à grande échelle et au long cours comparant le ticagrélor au prasugrel est nécessaire, afin de guider les prescripteurs dans le choix du traitement à utiliser.

L'étude du métabolisme du ticagrélor a montré une élimination majoritaire par voie hépatique. Dans toutes les études sur le ticagrélor, la prise d'inducteurs ou d'inhibiteurs puissants du CYT3A4 a été un critère d'exclusion. Une majorité de patients traités par le ticagrélor sera certainement polymédicamenté, de ce fait, une surveillance des interactions médicamenteuses sera nécessaire afin d'évaluer une éventuelle influence sur l'augmentation ou la diminution de l'activité antiagrégante du ticagrélor. Par précaution, en cas d'insuffisance hépatique et de prise de puissants inhibiteurs du CYT 3A4, le ticagrélor est contre-indiqué. Concernant les thérapeutiques associées, il n'y a pas eu d'étude sur les interactions médicamenteuses du ticagrélor avec des médicaments largement prescrits comme les IPP ou utilisés en automédication comme les AINS. Les professionnels de santé doivent sensibiliser chaque patient sur les précautions de prise du ticagrélor.

Le ticagrélor, essentiellement sous forme inactive, est également éliminé par voie urinaire. Dans l'étude PLATO l'insuffisance rénale inférieure à 60 ml/min a été un critère d'inclusion. Cela a permis de réaliser une sous-étude qui a mis en évidence un meilleur profil de sécurité chez l'insuffisant rénal sous ticagrélor que clopidogrel. De plus il n'est pas nécessaire d'adapter  la posologie en cas d'atteinte rénale. Cela contraste avec l'utilisation du clopidogrel chez l'insuffisant rénal qui doit se faire avec précaution du fait de son élimination majoritaire par voie urinaire.

En ce qui concerne les patients diabétiques, le ticagrélor a entraîné une diminution du taux de décès CV, IDM et AVC, de thromboses de stent et de la survenue d'IDM par rapport à un traitement par clopidogrel. Des baisses des saignements majeurs ainsi que de toutes les causes de décès ont été également recensées hormis chez les patients diabétiques de type I.

Toutefois il existe quelques limites à son utilisation dû aux effets indésirables observés au cours de ces études. Notamment, la survenue de dyspnées qui a été fréquente avec le ticagrélor (13,8% *vs* 7,8% pour le clopidogrel), le plus souvent sous forme d'un seul épisode et ont été jugées graves dans 0,7% des cas (*vs* 0,4%). C'est pourquoi une certaine précaution est à prendre chez les personnes présentant des maladies respiratoires afin d'éviter une altération de l'état de ces patients déjà fragilisés.

Lors des études concernant le ticagrélor, des pauses ventriculaires asymptomatiques ont été observées. Cela a eu pour conséquence l'éviction des patients présentant un risque important de bradycardie du panel de patients de l'étude PLATO. Par conséquent le ticagrélor est donc à utiliser avec précaution chez ces personnes afin d'éviter des complications cardiaques telles que des torsades de pointe.

De même, l'usage de ticagrélor chez des patients ayant des antécédents d'hyperuricémie ou d'arthrite goutteuse doit se faire avec prudence du fait des taux élevés d'acide urique dans le sang circulant observés durant l'essai PLATO. Par mesure de précaution, son emploi est déconseillé chez les patients atteints de néphropathie urique.

Aucune différence générale dans l'innocuité ou l'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes. L'âge ne semble pas être un facteur modifiant l'innocuité ou l'efficacité de cette molécule. Ce critère est intéressant, face au prasugrel dont la prescription est contre-indiquée chez les patients de plus de 75 ans. Cependant aucune étude n'a été menée pour évaluer l'efficacité et la tolérance du médicament chez les moins de 18 ans et les femmes enceintes, de ce fait son utilisation est déconseillée dans ces populations de patients. Des études sur des souris ont permis de mettre en évidence le passage du ticagrélor et de son métabolite actif dans le lait maternel, il est donc également déconseillé chez la femme qui allaite.

L'étude PLATO est la seule étude à grand échelle et au long cours réalisée pour évaluer le ticagrélor. Cette seule étude peut elle être suffisante ? D'autant plus que la pertinence de l'étude a été remise en question par le recrutement qui n'a pas été limité aux patients pour lesquels l'indication du clopidogrel était justifiée pour une durée de 1 an. Par ailleurs, la réalité du maintien du double aveugle a été mise en doute. Il aurait été possible de distinguer le ticagrélor du clopidogrel, le ticagrélor étant présenté sous forme de gélule remplie de poudre, tandis que le clopidogrel était présenté sous forme de gélule renfermant un comprimé coupé en deux[77].

De même, il n'y a actuellement aucune étude qui a démontré la supériorité du ticagrélor par rapport au prasugrel ou inversement ne permettant pas de guider le prescripteur dans le choix du traitement à utiliser.

Aux Etats-Unis, la FDA (Food and Dry Administration) a souhaité que les résultats de l'étude PLATO soient revus, du fait de discordances entre les patients provenant de la région

nord américaine (Canada et Etats-Unis) et le reste de la population de l'étude. Une nouvelle analyse [78] a permis d'identifier cet écart de résultats lié à la prise d'aspirine à fortes doses par les patients américains. En juillet 2011, la FDA a approuvé le ticagrélor à condition de prévenir les patients sur les risques d'utilisation d'aspirine à des doses supérieures à 100 mg par jour. Une nouvelle étude avec plus de 20 000 patients, de pays différents, est prévue, PEGASUS (Prevention of cardiovascular Events in patients with prior heart Attack Using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin) qui n'inclura que des patients traités par de l'aspirine de 75 à 150 mg par jour. Cette étude sera menée sur deux ans et permettra notamment de déterminer s'il est possible de poursuivre le traitement au-delà d'une année.

Il semble important de rappeler la place des antiagrégants plaquettaires dans l'économie mondiale du médicament. L'aspirine est le médicament le plus utilisé au monde et le clopidogrel est le deuxième médicament le plus vendu dans le monde avec un chiffre d'affaires de plus de 9 milliards de dollars. Le potentiel des ventes mondiales du ticagrélor, dont le prix est supérieur à celui du clopidogrel et du prasugrel, est estimé à 1,2 milliards de dollars d'ici la fin de l'année 2014. En ces périodes de récession économique, la Sécurité Sociale accorde le remboursement aux seules molécules dont le SMR est estimé important. Lors de la commission de transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé), seules 6 voix sur 17 ont estimé que le ticagrélor apportait un SMR majeur.

Comme le signale la FDA, il est important de sensibiliser les professionnels aux risques hémorragiques notamment lorsqu'il est associé à des doses élevées d'aspirine. Malgré son SMR jugé insuffisant, le ticagrélor pourrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients atteints de SCA en diminuant le nombre de décès, qu'ils soient d'origine cardiovasculaire ou non, ainsi que le nombre d'IDM et ce sans augmentation des hémorragies, et ceci indépendamment du polymorphisme génétique. Néanmoins, du fait de son coût élevé et du nombre limité d'études dont il a fait l'objet, l'utilisation du ticagrélor en première intention à la place du clopidogrel n'est pas envisageable, à ce jour. Il pourrait être, cependant, intéressant de le positionner en seconde intention comme alternative au clopidogrel chez les patients non répondeurs au clopidogrel, les patients diabétiques et les insuffisants rénaux.

# BIBLIOGRAPHIE


1. Pr Marc Vasse, cours de 4ème année des études de Pharmacie, UFR Médecine et Pharmacie de Rouen, 2010.
2. http://www.besancon-cardio.org/cours/11-angor-instable.php
3. http://www.besancon-cardio.org/multimedia/ch11/ch11-d16.htm
4. http://www.besancon-cardio.org/multimedia/ch11/ch11-d25.htm
5. http://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifsi/cours/cours-neurologie-accident-vasculaire-cerebral.html
6. http://freephysique.free.fr/images/chimie%20D/controle%20aspirine%20formule%20ester.gif
7. http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67673559&typedoc=R&ref=R0078547.htm
8. Cruz L, Castaneda-Hernandez G, Navarrete A, Ingestion of chilli pepper reduces salicylate bioavailability after oral aspirin administration in the rat, *Can J Physiol. Pharmacol*, 1999; 77:441–6.
9. Gautier M, Rosenbaum D, Masson E, *Cahier des ECN :* Cardiologie, 2010.
10. Verstaete M, Prentice CR, Samama M *et al.* A European view on the North American fifth consensus on antithrombotic therapy. *Chest,* 2000; 117:1755-70.
11. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemos,* 2003; 1:1710–3.
12. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED et *al.* Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardio,* 2001; 88: 230–5.
13. Weber AA, Zimmermann KC, Meyer-Kirchrath J et *al.* Cyclooxygenase -2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet,* 1999; 353:900–1.
14. Vane JR, Bakhle YS and Botting RM, Cyclooxygenases 1 and 2. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1998; 38: 97–120.
15. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P *et al*. Platelet GP IIIa Pl(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation,* 2000; 101:1013–8.
16. Cooke GE, Bray PF, Hamlington JD *et al.* PlA2 polymorphism and efficacy of aspirin. *Lancet,* 1998; 351:1253.
17. Harbison JW, Adams HP, Grotta JC *et al.* Ticlopidine versus aspirin for stroke prevention: On-treatment results from the ticlopidine aspirin stroke study. *Stroke*, 1992; 23:1723-7.
18. Gent M, Easton JD, Vladimir C, The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke . *The Lancet*, 1989; 333:1215-20.
19. Janzon L, Bergquist D, Boberg J *et al.* Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication: effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med,* 1990; 227: 301–8.
20. Cattaneo M. ADP receptor antagonists. In : Michelson AD, ed. Platelets. *2nd ed San Diego: Elsevier/Academic Press,* 2007 :1127-44.
21. Schrör K, Clinical pharmacology of the adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonist, clopidogrel. *Vasc Med,* 1998; 3:247-51.
22. http://www.pharmacorama.com/ezine/images/20090210180517_clip_image002.gif
23. Mega JL, Close SL, Wiviott SD *et al.* Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med,* 2009; 360:354-62.

24. Mega JL, Thakuria JV, Cannon CP *et al.* Sequence variations in CYP metabolism genes and cardiovascular outcomes following treatment with clopidogrel: insights from the CLARITY-TIMI 28 genomic study. 2008.
25. Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM *et al.* Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitioN with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J,* 2006 ; 152:627–35.
26. Trenk D, Hochholzer W, Fromm M *et al*. Cytochrome P450 2C19 681G>. A polymorphism and high on clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol,* 2008; 51:1925-34.
27. Collet JP, Hulot JS, Pena A *et al*. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *The Lancet,* 2009; 373:309-17.
28. Sibbing D, Hochholzer W, Trenk D *et al*. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J,* 2009; 30:916-22.
29. Giusti B, Gori MA, Marcucci R *et al*. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol,* 2009; 103:806-11.
30. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M *et al.* Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med,* 2009; 360:363-75.
31. Gent M, Beaumont D, Blanchard J, *et al*. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet,* 1996; 348:1329-39.
32. Ysuf S, Tognoni G, Mehta SR *et al*. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events of trials invastigatiors. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with ACS without ST-elevation. *N Eng J Med*, 2001; 345:494-502.
33. http://www.besancon-cardio.org/multimedia/ch11/ch11-d21.htm
34. Patrono C, Baigent C, Hirsh J *et al.* Antiplatelet drugs: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest,* 2008; 133:199-233.
35. Kuliczkowski W, Witkowski A, Polonski L *et al*. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J,* 2009; 30:426-35.
36. Gurbel PA, Bliden KP, Saucedo JF *et al.* Bivalirudin and clopidogrel with and without eptifibatide for elective stenting: effects on platelet function, thrombelastographic indexes, and their relation to periprocedural infarction results of the CLEAR PLATELETS-2 (Clopidogrel with Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets) study. *J Am Coll Cardiol,* 2009; 53:648–57.
37. Price MJ, Coleman JL, Steinhubl SR *et al.,* Onset and offset of platelet inhibition after high-dose clopidogrel loading and standard daily therapy measured by a point-of-care assay in healthy volunteers. *Am J Cardiol,* 2006; 98:681-4.
38. http://dmd.aspetjournals.org/content/35/7/1096.long
39. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD *et al.* A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J,* 2007; 66:9-16.
40. Sugidachi A, Ogawa T, Kurihara A *et al.* The greater in vivo antiplatelet effects of prasugrel as compared to clopidogrel reflect more efficient generation of its active metabolite with similar antiplatelet activity to that of clopidogrel's active metabolite. *J Thromb Haemost,* 2007; 5:1545–51.
41. Jakubowski JA, Payne CD, Li YG *et al.* A comparison of the antiplatelet effects of prasugrel and high-dose clopidogrel as assessed by VASP-phosphorylation and light transmission aggregometry. *Thromb Haemost,* 2008 ; 99:215–22.

42. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ *et al.* Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J,* 2006; 27:1166–73.
43. Wallentin L, Varenhorst C, James S *et al.* Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor mediated platelet function 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.
44. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ *et al*. 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; 111:3366–73.
45. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL *et al.* 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.
46. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2001–15.
47. Springthorpe B, Bailey A, Barton P *et al*. From ATP to AZD6140: The discovery of an orally active reversible P2Y12 receptor antagonist for the prevention of thrombosis. *Bioorg Med Chem Lett,* 2007; 17:6013-8.
48. Van Giezen JJ, Nilsson L, Berntsson P *et al.* Ticagrelor binds to human P2Y12 independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. *J Thromb Haemost,* 2009; 7: 1556-65.
49. Capodanno D, Dharmashankar K and Angiolillo DJ. Mechanism of action and clinical development of ticagrélor, a novel platelet ADP P2Y12 receptor antagonist. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther,* 2010; 8:151-8.
50. Owen RT, Serradell N, Bolos J. AZD6140, Antiplatelet Therapy P2Y12 (P2T) Receptor Antagonist. *Drugs of the Future,* 2007; 32: 845-53.
51. Teng PhD, Mitchell MA and Butler K. Lack of significant food effect on the pharmacokinetics of ticagrelor in healthy volunteers . *J Clin Pharm Ther,* 2011*:* Oct 4. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01307.x .
52. Butler K and Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ticagrelor in volunteers with mild hepatic impairment. *J Clin Pharmacol,* 2011; 51: 978-87.
53. Butler K and Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ticagrelor in volunteers with severe renal impairment . *J Clin Pharmacol,* 2011. Sep 29. [Epub ahead of print].
54. Cannon CP, Husted S, Harrington RA *et al*. 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. *J Am Coll Cardiol,* 2007; 50:1844-51.
55. Dennis DM, Raatikainen MJ, Martens JR *et al*. Modulation of atrioventricular nodal function by metabolic and allosteric regulators of endogenous adenosine in guinea pig heart. *Circulation*, 1996; 94: 2551–9.
56. Shryock JC and Belardinelli L. Adenosine and adenosine receptors in the cardiovascular system: biochemistry, physiology, and pharmacology. *Am J Cardiol,* 1997; 79:2-10.
57. Storey RF, Husted S, Harrington RA *et al*. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50:1852-6.
58. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K *et al.* Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation,* 2010; 121: 1188-99.

59. Paul A, Bliden KP, Butler K *et al.* Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*, 2009; 120: 2577-85.
60. Cannon CP, Harrington RA, James S *et al.* Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *The Lancet,* 2010; 375:283-93.
61. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non–ST-segment elevation myocardial infarction: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol,* 2002; 40:1366–74.
62. Kapetanakis EI, Medlam DA and Petro KR *et al.* Effect of clopidogrel premedication in off-pump cardiac surgery: are we forfeiting the benefits of reduced hemorrhagic sequelae? *Circulation,* 2006; 113:1667–74.
63. Bavry AA and Lincoff AM, Is clopidogrel cardiovascular medicine's double-edged sword. *Circulation,* 2006; 113:1638–40.
64. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH *et al.* Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial, *Eur Heart J,* 2010; 31:3006–16.
65. Montalescot G, Silvain J, Ticagrelor in the renal dysfunction subgroup: subjugated or substantiated? *Circulation* 2010; 122:1049-52.
66. Wallentin L, James S, Storey R *et al.* Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrélor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO, *Lancet,* 2010; 376:1320–8.
67. Bonello L, Armero S, Ait Mokhtar O *et al.* Clopidogrel loading dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients carrying the 2C19 2* loss of function polymorphism. *J Am Coll Cardiol,* 2010; 56:1630-6.
68. Mega JL, Close SL, Wiviott SD *et al*. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*, 2009; 360:354–62.
69. Hulot JS, Collet JP, Silvain J *et al*. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol,* 2010; 56:134‑43.
70. Sofi F, Giusti B, Marcucci R *et al.* Cytochrome P450 2C19*2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J,* 2011; 11:199-206.
71. Sibbing D, Koch W, Gebhard D *et al*. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation,* 2010; 121:512‑8.
72. Owen A, Goldring C, Morgan P *et al.* Relationship between the C3435T and G2677T(A) polymorphisms in the ABCB1 gene and P-glycoprotein expression in human liver. *Br J Clin Pharmacol,* 2005; 59:365‑70.
73. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O *et al*. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA,* 2000; 97:3473‑8.
74. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G *et al.* Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther,* 2006; 80:486‑501.
75. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M *et al.* Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med,* 2009; 360: 363‑75.

76. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P *et al*. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrélor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol,* 2011; 150:325-31.
77. La Revue Prescrire, Juillet 2011, tome 31, n°333, p 490.
78. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K *et al.* Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation,* 2011; 124:544-54.

Nom – Prénom de l'étudiant :……...

Nom du Président du Jury :……...

Date de soutenance de la thèse : ……

Mention : ……...

VU, le Président du Jury,

Vu, le directeur de la Section Pharmacie

De l'U.F.R. Médecine-Pharmacie de ROUEN,

# Le ticagrélor : un nouvel inhibiteur réversible des récepteurs $P2Y_{12}$ Intérêt par rapport aux autres antiagrégants plaquettaires.

Résumé :

Les maladies cardiovasculaires représentent actuellement la principale cause de mortalité dans les pays développés. Elles sont responsables de 180000 décès par an en France. Depuis quelques années ce nombre est en baisse, certainement grâce aux campagnes de prévention et à la prise en charge thérapeutique.

Les antiagrégants plaquettaires jouent un rôle essentiel dans le traitement médicamenteux des thromboses artérielles et repose principalement sur l'association d'un inhibiteur de la cyclo-oxygénase, tel que l'acide acétyl-salicylique et un inhibiteur des récepteurs $P2Y_{12}$, tels que les thiénopyridines (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel).

Le ticagrélor appartient à une nouvelle famille d'antiagrégants plaquettaires : les cyclo-pentyltriazopyrimidines. Il inhibe de manière sélective et réversible les récepteurs $P2Y_{12}$ de l'ADP et ne nécessite pas de métabolisation pour être actif après administration par voie orale. Ces caractéristiques lui permettent d'agir plus rapidement, avec une inhibition de l'agrégation plaquettaire plus importante et de retrouver plus rapidement une activité plaquettaire normale en cas de nécessité d'arrêt du traitement, comme le montre l'étude ONSET/OFFSET. Lors de l'étude RESPOND le ticagrélor, en s'affranchissant du métabolisme par le CYT 2C19 dont le polymorphisme est à l'origine de différence de sensibilité interindividuelle au clopidogrel, n'a révélé aucun phénomène de résistance.

L'étude internationale PLATO réalisée chez 18624 patients durant une année a démontré une réduction de la mortalité globale ($p=0,010$), de la survenue d'infarctus du myocarde ($p=0,00023$) et de thromboses de stent ($p=0,0068$) en comparaison au clopidogrel, sans augmenter significativement le nombre d'hémorragies. Néanmoins cet antiagrégant plaquettaire nécessite une prise biquotidienne, ce qui peut entraîner une mauvaise observance du traitement. Cela peut représenter un frein à son utilisation de même que l'apparition importante de dyspnées révélée au cours de l'étude PLATO (13,9%, $p<0,0001$).

Le ticagrélor a obtenu l'AMM européenne en décembre 2010 pour la prévention secondaire des événements athérothrombotiques, en association avec une prise d'acide acétyl-salicylique, chez les patients atteints de syndromes coronariens aigus. Cependant, en France, le service médical rendu a été jugé insuffisant par la Haute Autorité de Santé, et des études complémentaires sont nécessaires pour préciser la place du ticagrélor par rapport aux autres anti-agrégants. En effet, le ticagrélor pourrait avoir une efficacité supérieure chez les diabétiques ou les insuffisants rénaux.

Mots clés :

Ticagrélor, inhibiteur réversible des récepteurs P2Y12, antiagrégant plaquettaire, PLATO, syndromes coronariens aigus.