

Avertissement: Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence...

Mardi 7 août 2012

Hôpital cantonal de Genève

Antiplaquettaire et syndrome coronarien aigu

Dr P. Fontana, Prof. M. Roffi

Fontana:

L'histoire des antiplaquettaires a débuté en 1899 avec l'Aspirine, elle s'est poursuivie en 1990 par le Clopidogrel, elle en est actuellement au Prasugrel (2011) et au Ticagrelor (2012), et elle se poursuivra avec le Cangrelor, l'Elinogrel, le Tenitroban, et le SCH 530348 qui sont les molécules en train d'être étudiée actuellement...

On rappellera que Clopidogrel c'est Plavix®, que Prasugrel c'est Eflient® et que Ticagrelor c'est Brilique®...

On rappellera encore que l'aspirine agit en bloquant la voie du Thromboxane (TxA₂) via la cyclooxygénase 1 (Cox1), et que les Thiénoypyridines comme le Clopidogrel agissent en bloquant le récepteur P2Y₁₂ qui lui dépend de l'ADP.

Le Clopidogrel est une prodrug, c'est à dire qu'elle doit être métabolisée par les cytochromes pour être active et que ceci nécessite au moins quelques heures (pour une dose de charge de 600mg ça prend 2 heures); selon les individus la réponse est variable; l'efficacité varie d'un facteur 3 entre les bons et les mauvais répondeurs.

En réalité l'étude ADRIE (effectuée par Fontana & al, à Genève et Béziers je crois) a montré qu'il n'y avait pas de différence entre les bons et les mauvais répondeurs lorsque l'on se trouvait en situation stable et que l'on pouvait sans crainte donner du Clopidogrel à tous, une fois l'événement aigu surmonté...

C'est donc dans ce contexte de recherche de nouveaux antiplaquettaires pour la phase aiguë qu'arrivent Prasugrel et Ticagrelor dont on va parler aujourd'hui.

Le Prasugrel est une thiénoypyridine de 3^e génération, c'est aussi une prodrug, qui nécessite d'être métabolisée par le cytochrome P450, mais plus puissant: 10mg de Prasugrel équivaut à 10x75mg de Clopidogrel,.

Il se lie de façon irréversible avec le récepteur P2Y₁₂, donc quand on arrête le traitement il faut attendre plus longtemps pour récupérer une activité plaquettaire: 5 jours pour le Clopidogrel, 7 jours pour le Prasugrel...

Comme le Clopidogrel présente des interactions avec les IPP, les statines, et les antiretroviraux, le Prasugrel interagit avec le ketoconazole, la rifampicine et les antiretroviraux...Mais l'impact biologique est mal connu...

Le Ticagrelor n'est pas une prodrug et ne nécessite donc pas d'activation par les cytochromes et il se fixe de façon réversible sur le récepteur P2Y₁₂ ce qui fait qu'après 3 jours d'arrêt la fonction plaquettaire est rétablie. Par contre il a besoin du cytochrome 3A4 et 3A4/5 pour sa dégradation et il s'ensuit des interactions

médicamenteuses qui voient son activité augmenter avec le ketoconazole, la clarithromycine et les antiretroviraux ou au contraire diminuer avec la rifampicine.

Ces 2 molécules sont plus rapides, plus intenses et moins variables que le Clopidogrel.

Roffi:

L'étude présentée c'est TRITON-TMI 38 qui regroupe plus de 13000 patients avec syndrome coronarien aigu (angor instable, STEMI, NSTEMI) dans la phase aiguë chez lesquels le Clopidogrel est comparé au Prasugrel pendant les 12 premiers mois de traitement.

Le Prasugrel s'avère supérieur en diminuant de 30% la survenue d'un nouvel événement ischémique et le NNT est de 46 pour éviter un événement. Par contre le prix à payer est l'augmentation des saignements majeurs de 30%.

Le bilan reste malgré tout nettement en faveur du Prasugrel ...On nous dit en d'autres mots: 140 événements évités pour 35 hémorragies ...

En analysant les sous groupes il semblerait que les diabétiques ne présenteraient pas d'augmentation d'hémorragies sous Prasugrel .

Donc le Prasugrel diminue la mortalité, l'infarctus et l'AVC de manière significative par rapport au Clopidogrel lors des 12 mois qui suivent la phase aiguë. Sont aussi diminués de façon significative les thromboses de stents et les revascularisations en urgence.

Le prix à payer est une augmentation des hémorragies graves sauf chez les patients diabétiques.

Pour ce qui est du Ticagrelor c'est l'étude PLATO qui englobe 18000 patients STEMI et NSTEMI chez lesquels on compare Clopidogrel contre Ticagrelor.

Alors que pour Triton la randomisation se faisait en sortant de la salle de catheterisme, pour Plato la randomisation se fait avant aux urgences.

(on verra par la suite que ceci introduit un biais, car il semblerait que ce sont les patients en «meilleur état» qui vont en salle de cath....??)

Là aussi le nouvel antiplaquettaire se montre supérieur au Clopidogrel pour ce qui est de la mortalité, de la survenue d'un nouvel infarctus ou d'un AVC, mais là aussi le prix à payer est une augmentation des hémorragies, bien que celui ci soit moins important que dans l'étude Triton (mais peut-être qu'il ne s'agit que d'une différence dans les définitions...).

A Genève on effectue de plus en plus les PCI (percutaneous coronary intervention) par voie radiale ce qui diminue pas mal les complications hémorragiques au point de ponction.

A Genève, pour les STEMI ce sera Héparine + Aspirine + Prasugrel.

Pour les NSTEMI ce sera Héparine + Aspirine + Prasugrel chez les diabétiques, les stents du tronc commun ou les stents multiples, et les patients HIV.

Pour les patients de > 75 ans, ou pesant < 60kg, ou avec des antécédents de TIA/ AVC ce sera Ticagrelor + Aspirine si un stent a été mis.

Pour les patients avec un risque hémorragique élevé se sera Clopidogrel + Aspirine, si un stent a été posé.

Pas de double antiagrégation si aucun stent n'est posé...

Je m'arrête là...c'est pas ma tasse de thé ces recettes...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@hin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch