

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Prasugrel (EFIENT®) : puissant inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaire de la classe des thiénoxyridines

P. LANCELLOTTI (1)

RESUME : Le prasugrel (Efient®), une thiénoxyridine de troisième génération, est une prodrogue qui, comme le clopidogrel, nécessite une conversion en un métabolite actif avant de se lier aux récepteurs plaquettaires P2Y12, ce qui lui confère son activité d'antiagrégant plaquettaire. Aux doses étudiées, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le prasugrel est plus rapide et plus importante que celle obtenue avec des doses standard ou plus élevées de clopidogrel. Le risque d'ischémie myocardique chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu (SCA) peut être réduit par le biais de l'inhibition plaquettaire. La bithérapie antiplaquettaire par aspirine et clopidogrel est devenue la pierre angulaire du traitement pour prévenir les complications thrombotiques des SCA ou secondaires à une intervention coronaire percutanée. Chez les patients atteints d'un SCA étudiés dans l'essai TRITON-TIMI 38, le traitement par prasugrel est associé à une réduction significative des événements ischémiques, y compris la thrombose de stent, mais avec un risque accru de saignements majeurs. Cette réduction est plus marquée chez les patients diabétiques. En Belgique, Efient® est actuellement remboursé pendant 1 an en association avec l'aspirine pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients avec un SCA traités par une intervention coronaire percutanée et qui se trouvent dans au moins une des catégories suivantes : revascularisation immédiate pour infarctus avec sus-décalage du segment ST, thrombose de stent malgré un traitement par clopidogrel, ou en cas de diabète.

MOTS-CLÉS : Agrégation plaquettaire - Clopidogrel - Prasugrel - Syndrome coronaire aigu

INTRODUCTION

L'athérotrombose demeure la première cause de morbi-mortalité dans le monde industrialisé. Sa prévalence est en constante augmentation, ce qui en fait un des principaux enjeux de santé publique dans le monde. Les syndromes coronaires aigus (SCA) représentent une des manifestations principales de l'athérotrombose (1). Dans la plupart des cas, les SCA sont provoqués par une rupture de plaque dans la paroi coronaire malade. Le contact du contenu de la plaque (collagène, lipides, ...) avec le sang circulant active la cascade de la coagulation, ce qui entraîne la

PRASUGREL (EFIENT®) :

POTENT THIENOPYRIDINE ANTIPLATELET AGENT

SUMMARY : Prasugrel (Efient®), a thienopyridine of third generation, is a prodrug that, like clopidogrel, requires conversion to an active metabolite before binding to the platelet P2Y12 receptor to confer antiplatelet activity. At the currently studied doses, prasugrel inhibits adenosine diphosphate-induced platelet aggregation more rapidly, more consistently, and to a greater extent than do standard and higher doses of clopidogrel. The risk of myocardial ischemic events in patients with acute coronary syndromes has been shown to be reduced by means of platelet inhibition. Dual-antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel has become the cornerstone of treatment to prevent thrombotic complications of acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. In patients with acute coronary syndromes (TRITON-TIMI 38 trial), prasugrel therapy was associated with significantly reduced rates of ischemic events, including stent thrombosis, but with an increased risk of major bleeding. Subjects with diabetes mellitus tended to even have a greater reduction in ischemic events with prasugrel. In Belgium, Efient® is currently reimbursed for 1 year in patients with an acute coronary syndrome and scheduled for a percutaneous coronary intervention (PCI) who present at least one of the following criteria : primary PCI for ST-elevation myocardial infarction, stent thrombosis despite treatment with clopidogrel, or diabetes mellitus.

KEYWORDS : Platelet aggregation - Clopidogrel - Prasugrel - Acute coronary syndrome

formation d'un thrombus subocclusif (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST ou NSTEMI) ou occlusif (infarctus avec sus-décalage du segment ST ou STEMI). La prise en charge des SCA a connu une évolution importante au cours des vingt dernières années avec l'émergence des techniques de revascularisation percutanée (angioplastie souvent complétée par la mise en place d'une endoprothèse ou stent) et l'amélioration de la prévention secondaire médicamenteuse. Les antiagrégants plaquettaires représentent la clé de voûte de cette prévention (2). Leur efficacité est liée à leur capacité à bloquer l'activation plaquettaire et à s'opposer au développement des thromboses.

Dans les SCA, le risque d'événements thrombotiques myocardiques est réduit par l'administration d'aspirine et davantage lorsque l'aspirine

(1) Professeur, Université de Liège, Responsable du Service des Soins Intensifs Cardiologiques, Service de Cardiologie, CHU Liège.

PHARMACODYNAMIE

Une dose de charge de 60 mg de prasugrel permet d'atteindre une activation accélérée et une inhibition accrue de l'agrégation plaquettaire par rapport à une dose de charge de 300 mg ou de 600 mg de clopidogrel (10-12) (Fig. 2). Cette inhibition apparaît dans les 30 minutes de la prise orale de prasugrel et se poursuit avec une efficacité supérieure par rapport au clopidogrel (300 ou 600 mg). Plus de 89 % des patients atteignent au moins 50 % d'inhibition de l'agrégation plaquettaire en 1 heure. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le prasugrel démontre une faible variabilité inter-sujet (12 %) et intra-sujet (9 %). À l'état d'équilibre, plus de 98 % des sujets avaient une inhibition de l'agrégation plaquettaire ≥ 20 % durant l'administration de la dose d'entretien. Après traitement, l'agrégation plaquettaire revient progressivement aux valeurs initiales, dans les 7 à 9 jours suivant l'administration d'une dose de charge unique de 60 mg de prasugrel et dans les 5 jours suivant l'arrêt de la dose d'entretien à l'état d'équilibre.

EFFICACITÉ CLINIQUE

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du prasugrel repose sur les résultats de l'étude TRITON-TIMI 38 ayant comparé le prasugrel (60 mg en dose de charge, puis 10 mg/j en dose d'entretien) au clopidogrel (300 mg en dose de charge, puis 75 mg/j en dose d'entretien); chacun des deux médicaments a été co-administré avec l'aspirine (75 mg à 325 mg une fois par jour), pour la prévention des événements cardiovasculaires chez des patients admis pour SCA (angor instable, NSTEMI, STEMI) à risque intermédiaire ou élevé et adressés pour ICP (13-16). Au total 13.608 patients ont été randomisés et suivis sur une moyenne de 14,5 mois. L'utilisation de toute thiényopyridine dans les 5 jours précédant l'inclusion était un critère d'exclusion. D'autres traitements, tels que l'héparine et les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa, ont été administrés selon la décision individuelle du médecin. Environ 40 % des patients ont reçu des inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa et environ 98 % ont reçu des antithrombines (héparine, héparine de bas poids moléculaire, bivalirudine) directement en complément de l'ICP. Dans cette étude, une réduction significative de 19% du risque relatif du critère composite principal (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou AVC non fatal) a été observée dans le groupe de patients traités par prasugrel (Fig. 3). Cette réduction atteint les 30% dans le sous-groupe de patients diabétiques (15). Le bénéfice du prasugrel

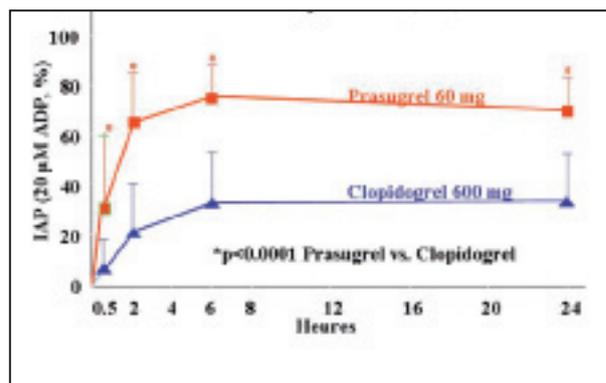


Figure 2. Inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate (IAP)

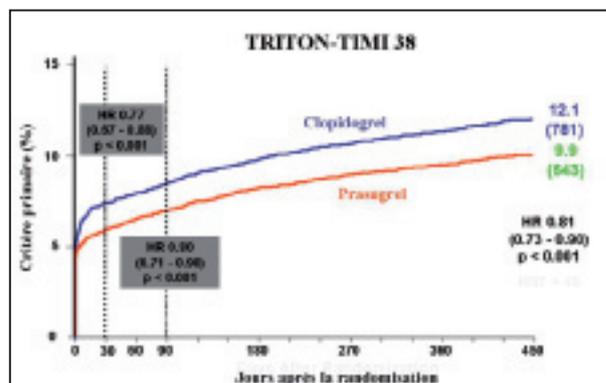


Figure 3. Etude TRITON-TIMI 38 comparant le prasugrel au clopidogrel pour la prévention des événements cardiovasculaires (critère primaire : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal) chez des patients admis pour syndrome coronaire aigu.

était surtout lié à une réduction des infarctus non fatals et des thromboses de stent (réduction d'environ 50%). La réduction des thromboses de stent a été observée dès le début du traitement ainsi qu'au-delà de 30 jours, aussi bien pour les stents métalliques nus que pour les stents actifs. L'analyse des décès de toutes causes et des AVC n'a pas montré de différence significative entre prasugrel et clopidogrel.

SÉCURITÉ D'UTILISATION

La sécurité d'emploi du prasugrel découle surtout des résultats de l'étude TRITON-TIMI 38 (13, 17). Dans cette étude, la supériorité du prasugrel en termes d'efficacité s'est accompagnée d'une augmentation des saignements majeurs, sans rapport avec une chirurgie de pontage aorto-coronaire. Le risque absolu d'augmentation de saignements était de 0,6% avec la prise de prasugrel (1,8% pour le clopidogrel et 2,4% pour le prasugrel, $p = 0,03$). Trois catégories de patients présentant un risque accru de saignements ont

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES DES ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES UTILISÉS *PER OS* DANS LES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS (SCA)

	Aspirine	Clopidogrel	Prasugrel
Mode d'action	Inhibition de la cyclo-oxygénase : diminution TxA2 et augmentation PGI2	Fixation irréversible au récepteur membranaire de l'ADP	Fixation irréversible au récepteur membranaire de l'ADP
Prodrogue	Non	Oui	Oui
Demi-vie	20 minutes	6 heures	7,4 heures
Pharmacocinétique	Métabolisme hépatique : Métabolites inactifs	Biotransformation hépatique : Métabolite inactif (85%) / Métabolite actif (oxydation CYP450 2B6, 3A4)	Hydrolyse intestinale rapide. Oxydation hépatique (CYP450) en une étape
Posologie			
Dose de charge	250-500 mg IV	300 (600 mg) <i>per os</i>	60 mg <i>per os</i>
Dose d'entretien	75-160 mg <i>per os</i>	75 mg <i>per os</i>	10 mg <i>per os</i>
Action antiagrégante	Réversible en 7 jours	Réversible en 5-7 jours	Réversible en 7 jours
Surdosage			
Antidote	Diurèse alcaline	Pas d'antidote	Pas d'antidote

TXA2 : thromboxane. PGI2 : prostacycline. ADP : adénosine diphosphate. CY : cytochrome.

été identifiées : les patients âgés de plus de 75 ans, ceux ayant un poids inférieur à 60 kg, et ceux présentant un antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Dans cet essai, le prasugrel a moins souvent été associé à des neutropénies que le clopidogrel.

POSOLOGIE ET ADAPTATION THÉRAPEUTIQUE

Le schéma de prescription d'Efient® est simple: initiation par une dose de charge de 60 mg poursuivie par une dose quotidienne de 10 mg en phase d'entretien (5 mg par jour chez les patients de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg). Le traitement doit être initié dès le premier contact médical pour les patients STEMI, lorsqu'une angioplastie primaire est envisagée. Pour les patients présentant un SCA sur thrombose de stent ou associé à un diabète, l'initiation se fera au moment de l'angioplastie. Le traitement par Efient® est associé à la prise quotidienne recommandée d'acide acétylsalicylique (dose de 75 mg à 325 mg).

L'utilisation d'Efient® chez les patients de ≥ 75 ans est, en général, déconseillée et ne doit être entreprise qu'avec précaution après une évaluation précise du rapport risque/bénéfice individuel. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère ou hépatique légère à modérée. Par contre, Efient® est contre-indiqué chez les patients présentant un antécédent d'AVC ou d'AIT.

En Belgique, Efient® est remboursé en catégorie Bf depuis le 1^{er} juin 2010. La durée du traitement par prasugrel est recommandée pour un an. L'arrêt ou le «switch» vers du clopidogrel durant cette période n'ont pas été étudiés en clinique. Dans l'étude biologique ACAPULCO, une étude randomisée multicentrique parisienne, une efficacité moindre en termes d'inhibition de l'agrégation plaquettaire et une résistance plus élevée ont été observées lors du passage de prasugrel 10 mg au clopidogrel 150 mg (11).

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES ET RISQUE HÉMORRAGIQUE

Une surveillance clinique (recherche de signes d'hémorragies ou d'anémie) est recommandée pendant le traitement, notamment au cours de la phase hospitalière. Chez les patients qui ont un saignement avéré et pour lesquels une neutralisation de l'effet pharmacologique du prasugrel est nécessaire, une transfusion de plaquettes peut convenir. Le traitement doit être interrompu 7 jours avant une intervention chirurgicale programmée après avis auprès du cardiologue traitant. Par conséquent, il est conseillé aux patients d'avertir leurs médecins et leurs dentistes qu'ils prennent du prasugrel avant de prévoir une intervention chirurgicale et avant de prendre tout nouveau médicament. Contrairement aux autres thiénopyridines, la prise de prasugrel ne semble pas associée à la survenue de purpura thrombocytopenique thrombotique. L'administration concomitante de prasugrel avec les dérivés coumariniques autres que la warfarine n'a pas été

étudiée. Compte tenu de la possibilité de risque accru de saignement, la warfarine (ou les autres dérivés coumariniques) et le prasugrel doivent être co-administrés avec précaution. Il en est de même avec la prise chronique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le prasugrel peut être administré de manière concomitante avec les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (y compris les statines). C'est également le cas avec les médicaments qui sont des inducteurs (la rifampicine, la carbamazépine) ou inhibiteurs (le kétoconazole, les inhibiteurs de la protéase du VIH, la clarithromycine, le vérapamil, le diltiazem, la ciprofloxacine et le jus de pamplemousse) des enzymes du cytochrome P450. L'administration de ces différentes molécules ne modifie pas l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le prasugrel (18).

Le prasugrel peut également être administré de manière concomitante avec l'acide acétylsalicylique, l'héparine, la digoxine, et les médicaments qui augmentent le pH gastrique, y compris les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H₂. Bien que non étudié dans des études d'interactions spécifiques, le prasugrel a été co-administré dans l'étude TRITON-TIMI 38 avec les héparines de bas poids moléculaire, la bivalirudine, et les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa sans preuve d'interactions indésirables cliniquement significatives (13, 14, 17).

CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications à l'utilisation d'Efient® sont l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, le saignement pathologique avéré, les antécédents d'AVC ou d'AIT, et l'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

CONCLUSION

Le prasugrel ou Efient® est un nouvel anti-agrégant plaquettaire de la famille des thiénopyridines qui devrait être privilégié en cas d'angioplastie chez les patients présentant un STEMI ou un SCA sur thrombose de stent ou associé à un diabète. Dans ces trois situations, le prasugrel s'est montré supérieur au clopidogrel pour la prévention des événements cardiovasculaires. Dans les SCA, les patients qui bénéficient le plus d'Efient® sont ceux âgés de moins de

75 ans et pesant plus de 60 kg. Efient® est, par contre, contre-indiqué chez les patients présentant un antécédent d'AVC ou d'AIT transitoire. La durée recommandée du traitement est d'un an.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al.— Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2010, **25** [Epub ahead of print].
2. Eshaghian S, Shah PK, Kaul S.— Advances in antiplatelet treatment for acute coronary syndromes. *Heart*, 2010, **96**, 656-661.
3. SoRelle R.— CURE works patients with acute coronary syndromes at all risk levels. *Circulation*, 2002, **106**, 9035-9036.
4. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al.— COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005, **366**, 1622-1632.
5. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al.— CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 1179-1189.
6. Legrand D, Legrand V.— Adherence to antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 304-310.
7. Scheen AJ.— Le médicament du mois. Clopidogrel (Plavix®). *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 186-189.
8. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, et al.— Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev*, 2007, **25**, 357-374.
9. Wrishko RE, Ernest CS, Small DS, et al.— Population pharmacokinetic analyses to evaluate the influence of intrinsic and extrinsic factors on exposure of prasugrel active metabolite in TRITON-TIMI 38. *J Clin Pharmacol*, 2009, **49**, 984-998.
10. Michelson AD, Frelinger AL, Braunwald E, et al.— TRITON-TIMI 38 Investigators. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J*, 2009, **30**, 1753-1763.
11. Montalescot G, Sideris D, Cohen R, et al.— Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*, 2010, **103**, 213-223.
12. 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**, 2923-2932.
13. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe C, et al.— Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 2001-2015.

14. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al.— Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38) : double blind, randomized trial. *Lancet*, 2009, **373**, 723-731.
15. Wiviott SD, Braunwald E, Andiolillo DJ et al.— Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction. *Circulation*, 2008, **118**, 1626-1636.
16. Antman E, Wiviott SD, Murphy SA, et al.— Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. A TRITON-TIMI 38. *J Am Coll Cardiol*, 2008, **51**, 2028-2033.
17. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, et al.— The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention : a TRITON-TIMI 38 analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2009, **54**, 678-685.
18. Sorich MJ, Vitry A, Ward MB, et al.— Prasugrel versus clopidogrel for Cytochrome P450 2C19 genotyped subgroups : integration of the TRITON-TIMI 38 trial data. *J Thromb Haemost*, 2010, **21**. [Epub ahead of print].

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr P. Lancellotti, Service de Cardiologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique