

Ticagrelor

Dimitrios A. Tsakiris
Universitätsspital Basel

Introduction

Les interventions invasives par cathéter (notamment en cardiologie) nécessitent outre l'administration d'aspirine, substance aux vertus éprouvées, l'utilisation d'un inhibiteur plaquettaire plus puissant. La ticlopidine et le clopidogrel sont deux inhibiteurs plaquettaires connus, appartenant à la classe des thiéno-pyridines. Les deux substances sont des inhibiteurs irréversibles du récepteur de l'ADP de la membrane plaquettaire (ADP-R). Pour être efficace, elles doivent d'abord être métabolisées dans le foie. Compte tenu de la survenue d'effets indésirables isolés et d'une résistance individuelle, d'autres inhibiteurs plaquettaires (ticagrelor, prasugrel) ont été développés et mis sur le marché. Dotés de propriétés pharmacocinétiques plus favorables, ces nouveaux inhibiteurs n'ont pas les effets indésirables de leurs prédécesseurs.

Mécanisme d'action

Le ticagrelor est une molécule de la classe des cyclopentyl-triazolo-pyrimidines. Il se lie de manière spécifique, directe et en particulier réversible à l'ADP-R. Son effet précis est le blocage de l'ADP-R dans sa conformation inactive, de telle sorte que l'ADP, en tant que ligand, se fixe sur son récepteur sans activer les plaquettes. Le ticagrelor a une demi-vie de 6 à 12 heures et n'a pas besoin d'être métabolisé au préalable pour induire son effet, cependant deux métabolites qui sont également actifs envers l'ADP-R. Le ticagrelor est absorbé par voie orale, il doit être pris deux fois par jour et atteint son efficacité maximale en l'espace de deux heures.

Résultats

Le ticagrelor a été testé dans des essais cliniques chez des patients atteints d'événements coronariens aigus. Plusieurs études de phase I et quatre études de phase II ont permis d'établir la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la posologie de la substance. Une grande étude multicentrique, randomisée (PLATO) a comparé l'efficacité et la sécurité du ticagrelor par rapport au clopidogrel. Cette étude concernait 18 624 patients atteints d'infarctus du myocarde soit avec élévation du segment ST (STEMI) et une intervention par cathéter planifiée (ICP), soit sans élévation du segment ST (NSTEMI). Une réduction significative du critère de jugement primaire (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident

vasculaire cérébral) a été observée en faveur du ticagrelor (HR: 0,84, IC: 0,77 à 0,92, $p < 0,001$). Cet effet, déjà visible au 30^e jour, a persisté jusqu'à la fin de l'étude (durée médiane de traitement: 277 jours). Il est intéressant de noter que pour la première fois une réduction significative de la mortalité globale a été observée (HR: 0,78, IC: 0,68 à 0,95, $p < 0,001$). Alors que les deux traitements étaient comparables concernant le critère de jugement combiné en matière de sécurité, le ticagrelor a entraîné davantage d'hémorragies massives non liées à l'intervention.

Position par rapport à d'autres médicaments

La comparaison directe entre le ticagrelor et le clopidogrel a montré un net avantage en faveur du ticagrelor. L'administration de ticagrelor était associée à une réduction des complications et à un bénéfice en matière de survie. Le produit concurrent, à savoir le prasugrel, a été mis sur le marché à la même période et pour les mêmes indications (étude TRITON-TIMI-38). Ce dernier n'ayant pas fait l'objet de comparaison directe avec le ticagrelor, on pourrait être tenté de comparer indirectement les essais cliniques pivots, ce qui n'est pas permis sur le plan méthodologique, vu que les plans d'études de ces deux essais diffèrent de façon notable. Une méta-analyse a toutefois tenté d'établir une comparaison. L'efficacité et la sécurité de ces deux produits étaient similaires, à l'exception de deux critères de jugement. Le ticagrelor a conduit à une baisse significative des hémorragies massives ou liées à la pose d'un by-pass ainsi qu'à une réduction de la mortalité cardio-vasculaire. Le prasugrel, en revanche, s'est avéré plus efficace concernant les thromboses de stent. En 2012, la «European Society of Cardiology» considérait que les bénéfices mis en avant par les études étaient suffisants et recommandait le ticagrelor sans aucune restriction et le prasugrel avec certaines restrictions comme traitement de première ligne pour les événements coronariens aigus (niveau de preuve IB).

Observations critiques

Le ticagrelor est un inhibiteur plaquettaire puissant et efficace qui présente des avantages considérables pour le traitement du syndrome coronarien aigu (ACS). Certains groupes de patients (NSTEMI, traitement conservateur du ACS) bénéficient plus que d'autres de ce produit, ce qui implique une utilisation individualisée. Cer-

L'auteur a perçu des honoraires en tant que conférencier de la part des entreprises Bayer AG, AstraZeneca AG et Pfizer/BMS.

tains aspects nécessitent néanmoins une attention particulière. Comme effets indésirables, la dyspnée et la bradyarythmie ont été rapportées plus fréquemment sous ticagrelor, sans limitation des fonctions respiratoires ou cardiaques. Ces effets indésirables ne devraient pas être cliniquement pertinents pour les patients sans antécédents, mais doivent être pris en compte chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'un bloc auriculo-ventriculaire.

Prix, autorisation, application

En Suisse, le ticagrelor est autorisé en association avec de l'aspirine pour la prévention des événements thrombotiques (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu (angor instable, NSTEMI ou STEMI), et ce, indépendamment d'un traitement préalable ou d'une intervention par cathéter ou de pose de bypass planifiées. Une dose de charge de 180 mg est administrée, suivie d'une dose d'entretien de 2 × 90 mg/jour par voie orale. Le coût du traitement

est de CHF 3.79 par jour (prasugrel CHF 3.65; générique du clopidogrel CHF 1.30 à 1.70).

Correspondance:

Prof. Dimitrios A. Tsakiris
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
[dtsakiris\[at\]juhbs.ch](mailto:dtsakiris[at]juhbs.ch)

Références recommandées

- 1 Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999–3054.
- 2 Siller-Matula JM, Jilma B: Ticagrelor: from discovery to Phase III clinical trial. *Future Cardiol*. 2010; 6(6):753–64.
- 3 Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361(11): 1045–57.
- 4 Alber HF, Huber K, Pachinger O, Frick M. Prasugrel vs. Ticagrelor in acute coronary syndromes: which one to choose? *Wien Klin Wochenschr*. 2011;123(15–16):468–76.

A quoi pensez-vous?

Association? Une femme de 72 ans vient avec d'étonnantes lésions linguales: depuis 4 jours, la surface de sa langue est tapissée de vésicules et nodules pâles, assez plats de 5 mm de diamètre au maximum. La patiente présente en outre une discrète parésie de la langue, du palais mou et de l'hémiface, et une otalgie, le tout à droite, avec nausée et vomissement. Elle n'a ni diabète ni pathologie immunologique. Le laboratoire ne donne aucune anomalie notable. De quoi pourrait-il bien s'agir?

Bruno Truniger

Réponse: Juste, un **zona labial** confirmé par réaction de polymérisation en chaîne. Le virus herpétique se réactive dans le dermatome du nerf facial et en plus des manifestations linguales il provoque une parésie faciale, une otalgie et parfois une hypoaousie. Ces symptômes disparaissent généralement en quelques jours, sauf éventuellement ceux du nerf facial. Traitement: aciclovir ou valaciclovir. Une manifestation relativement inhabituelle! (*N Engl J Med*. 2011;365:1725.)