

Les nouveaux antiplaquettaires brillants et efficaces

Kim Messier et Michel Lapierre



**Vous voulez prescrire
le prasugrel et le ticagrélol ?
Lisez ce qui suit !**

Les agents antiplaquettaires sont une des pierres angulaires du traitement des patients atteints d'athérosclérose coronarienne¹. Depuis l'avènement des interventions coronariennes percutanées, les traitements de l'infarctus aigu du myocarde (IM) et du syndrome coronarien aigu ont bien évolué. Toutefois, certains patients continuent d'avoir des récurrences d'accidents thrombotiques malgré un double traitement antiplaquettaire adéquat. La thrombose de tuteur peut souvent être mortelle, le taux de mortalité atteignant 45 % pour les tuteurs médicamentés¹. La variabilité interindividuelle, le potentiel d'interactions médicamenteuses, l'inhibition plaquettaire parfois modeste avec le clopidogrel (Plavix) et le délai d'action de ce dernier ont motivé l'innovation en matière d'antiplaquettaires.

Comme le clopidogrel, le prasugrel (Effient) est un antiplaquettaire de la famille des thiényopyridines² tandis que le ticagrélol (Brilinta) fait partie d'une nouvelle famille d'antiplaquettaires, les cyclopentyltriazolopyrimidines³. Ces derniers agissent comme antagonistes sélectifs du récepteur P2Y₁₂ de l'adénosine diphosphate des plaquettes et préviennent l'activation des plaquettes^{2,3}. Le prasugrel se lie de manière irréversible aux plaquettes et empêche l'agrégation plaquettaire durant toute la vie de la plaquette, soit de sept à dix jours⁴, tandis que la liaison du ticagrélol est réversible. Tout comme le clopidogrel, le prasugrel est un médicament². Un de ses avantages sur le clopidogrel est le fait qu'il est métabolisé par plusieurs cytochromes. Il

est donc moins sujet aux interactions médicamenteuses et est peu touché par l'intervariabilité génétique. Le ticagrélol a l'avantage, quant à lui, de ne nécessiter aucune transformation hépatique pour devenir actif, la molécule elle-même étant responsable de l'effet antiplaquettaire. L'inhibition de l'agrégation antiplaquettaire est proportionnelle de façon linéaire aux concentrations sériques de ticagrélol et de son métabolite actif³. Par conséquent, le rétablissement de la fonction plaquettaire dépend des concentrations plasmatiques du médicament et de son métabolite actif, et non du remplacement des plaquettes irréversiblement inhibées, comme avec les thiényopyridines³.



**Quelques outils
pour vous aider à prescrire**

En concomitance avec l'acide acétylsalicylique (AAS), les deux antiplaquettaires sont indiqués pour la prévention secondaire des accidents athérothrombotiques chez les patients ayant subi une intervention coronarienne percutanée en raison d'un syndrome coronarien aigu se manifestant par :

- une angine de poitrine instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST ou ;
- par un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST traité par une intervention coronarienne percutanée primaire ou différée.

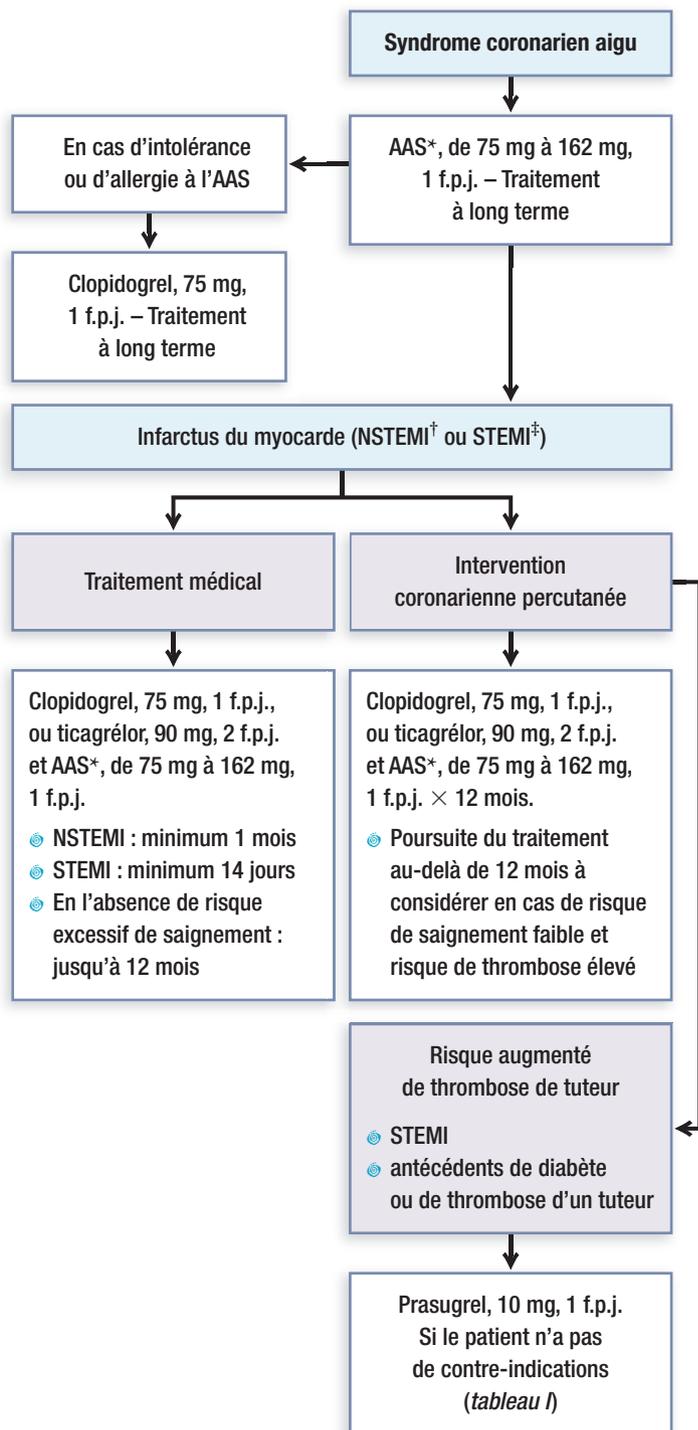
À la différence du prasugrel, en plus de l'indication précédente, le ticagrélol est également indiqué chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu qui doivent recevoir un traitement médical ou subir un pontage aortocoronarien³.

Les deux antiplaquettaires ont été comparés au clopidogrel dans le traitement du syndrome coronarien aigu et leur efficacité s'est révélée supérieure^{5,6}. Le ticagrélol a même permis de diminuer la mortalité (4,5 % contre 5,9 %)⁶. La figure résume les recommandations canadiennes sur la prise en charge du syndrome coronarien aigu et l'utilisation des antiplaquettaires¹.

M^{me} Kim Messier, pharmacienne, exerce à l'UMF-GMF de la Cité de la Santé de Laval. Le D^r Michel Lapierre, omnipraticien, exerce au sein de deux groupes de médecine familiale, à Lorraine et à Sherbrooke. Il est aussi professeur adjoint de clinique.

Figure

Prise en charge du syndrome coronarien aigu¹



* Doses recommandées selon la Société canadienne de cardiologie ; † IM sans sus-décalage du segment ST ; ‡ IM avec sus-décalage du segment ST.

Source : Bell AD, Roussin A, Cartier R et coll. The use of antiplatelet therapy in the out-patient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol* 2011 ; 27 (suppl. A) : S1-S59. Reproduction autorisée.

Particularités de la pharmacothérapie

Le *tableau I* résume les caractéristiques des antiplaquettaires.

Comment passer du clopidogrel aux nouveaux antiplaquettaires ?

Il faut commencer les nouveaux agents antiplaquettaires 24 heures après la dernière dose de clopidogrel^{2,3}.

Que faire avant une intervention chirurgicale ?

Arrêter le prasugrel au moins sept jours et le ticagrélor cinq jours avant une intervention chirurgicale si l'effet antiplaquettaire n'est pas souhaité^{2,3}. Étant donné que le ticagrélor se lie de manière réversible aux plaquettes, le rétablissement de la fonction plaquettaire ne dépend pas du remplacement des plaquettes. Son effet s'estompe donc plus rapidement³.

Comment renverser l'effet antiplaquettaire ?

Il n'existe à ce jour aucun antidote spécifique pouvant renverser l'effet du prasugrel et du ticagrélor. La transfusion de plaquettes ou d'autres produits sanguins peut être envisagée.



Les pièges à éviter...

Prescrire le prasugrel sans connaître le poids et l'âge du patient

L'exposition moyenne au métabolite actif du prasugrel augmente de 30 % à 40 % chez les patients pesant moins de 60 kg et de 19 % chez ceux de 75 ans et plus². Des ajustements de doses ont été proposés, mais font présentement l'objet d'études d'envergure. En attendant les résultats de ces études, le médicament n'est pas recommandé dans ces populations².

Saviez-vous que...

La pharmacocinétique du clopidogrel est influencée par l'isoenzyme CYP2C19, et environ 30 % des personnes de race blanche,

Tableau I**Prasugrel et Ticagrélor^{2,3}**

Médicaments	Posologie	Ajustement posologique	Effets indésirables	Commentaires
Prasugrel (Effient)	60 mg en dose d'attaque, puis 10 mg, 1 f.p.j. + AAS*, 75 mg – 325 mg, 1 f.p.j.	Aucun (É.-U. : si poids < 60 kg et âge ≥ 75 ans : 5 mg, 1 f.p.j.)	Saignements à la suite d'une contusion, hématomes et épistaxis (les trois plus fréquents)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Contre-indications : antécédents connus d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'AVC, saignement pathologique évolutif, insuffisance hépatique grave (stade C de la classification de Child-Pugh), hypersensibilité au médicament ⊗ Mises en garde : non recommandé si le poids < 60 kg, âge ≥ 75 ans ou < 18 ans <ul style="list-style-type: none"> ⚡ Si le poids < 60 kg : ↑ taux de saignements de 10,1 % contre 4,2 % ⚡ Si âge ≥ 75 ans : ↑ taux de saignements de 9 % contre 3,8 %
Ticagrélor (Brilinta)	180 mg en dose d'attaque, puis 90 mg, 2 f.p.j. + AAS*, de 75 mg à 150 mg, 1 f.p.j.	Aucun	Saignements, nausées, diarrhées, céphalées, vertiges, étourdissements, dyspnée, ↑ créatinine sérique, ↑ acide urique	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Contre-indications : âge < 18 ans, antécédents d'hémorragie intracrânienne, hémorragie évolutive, insuffisance hépatique modérée ou grave (stade B ou C de la classification de Child-Pugh), hypersensibilité au médicament, patients prenant des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (<i>tableau II</i>) ⊗ Mises en garde : déconseillé chez les patients atteints de néphropathie urique et suivi étroit chez les patients à risque de bradycardie en raison de l'expérience clinique limitée (ces patients ont été exclus de l'étude PLATO)

*Doses recommandées dans les monographies.

40 % des Africains et 60 % des Asiatiques métabolisent le médicament plus lentement^{2,4}.



**Je fais une réaction :
est-ce que ce sont mes pilules ?**

Dans l'étude TRITON-TIMI, la fréquence de saignements importants et légers était significativement plus grande avec le prasugrel (5 %) qu'avec le clopidogrel (3,8 %), notamment celle des saignements mortels (0,4 % contre 0,1 %). En outre, plus

de patients ont cessé le médicament en raison des saignements dans le groupe prenant du prasugrel (2,5 % contre 1,4 %) ⁵.

Dans l'étude PLATO, la fréquence de saignements importants n'était pas plus élevée dans le groupe prenant du ticagrélor (11,6 % contre 11,1 %) que dans celui prenant du clopidogrel, mais celle de saignements importants et légers l'était (16,1 % contre 14,6 %) ⁶. Les autres effets indésirables statistiquement significatifs sont mentionnés dans le *tableau I*.

Tableau II**Principales interactions médicamenteuses du ticagrélor^{2,3}**

Classe et médicaments	Interactions ou conduite à tenir
Inhibiteurs puissants de la CYP3A4 : kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir, atazanavir	Administration concomitante est contre-indiquée.
Substrats de la CYP3A4 : simvastatine, atorvastatine, lovastatine	Augmentation de l'exposition cliniquement significative pour la simvastatine (possiblement pour la lovastatine) et non significative pour l'atorvastatine.
Inducteurs de la CYP3A4 : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital	Diminution de l'exposition et de l'efficacité possible.
Substrat de la Pgp : digoxine	Surveillance de l'état clinique et de la digoxinémie.

Pgp : La glycoprotéine-P (Pgp) est une protéine de transport présente notamment à la surface des cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal, du foie, des reins et des cellules endothéliales des capillaires du cerveau. Elle peut expulser les substances et empêche les médicaments de s'accumuler.



Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

Le *tableau II* résume les principales interactions médicamenteuses du ticagrélor ainsi que la conduite à tenir. Le prasugrel, qui a peu d'influence sur les cytochromes, a l'avantage de n'entraîner aucune interaction significative contrairement au ticagrélor.



Et le prix ?

Le coût annuel du traitement par le prasugrel est de 984 \$⁷ alors qu'il est légèrement plus élevé pour le ticagrélor, soit 1082 \$⁸. Ces coûts sont similaires au coût annuel du clopidogrel qui varie de 935 \$ à 945 \$⁸.



Est-ce sur la liste ?

Les deux antiplaquettaires sont des médicaments d'exception. Ils sont remboursés, lorsqu'ils sont prescrits en association avec l'AAS, lors d'un syndrome coronarien aigu afin de prévenir les manifestations vasculaires ischémiques. Pour le prasugrel, une intervention coronarienne percutanée est indispensable au préalable.



Ce que vous devez retenir...

- ⊗ La thrombose de tuteur peut souvent être mortelle, le taux de mortalité atteignant 45 % pour les tuteurs médicamentés¹.
- ⊗ Le prasugrel et le ticagrélor ont été comparés au clopidogrel dans le traitement du syndrome coronarien aigu et leur efficacité s'est révélée supérieure^{5,6}.
- ⊗ Le prasugrel ayant peu d'influence sur les cytochromes, il a l'avantage de n'entraîner aucune interaction significative contrairement au ticagrélor.
- ⊗ Il n'existe à ce jour aucun antidote spécifique pouvant renverser l'effet du prasugrel et du ticagrélor. La transfusion de plaquettes ou d'autres produits sanguins peut être envisagée.

Le code de remboursement CV152 peut être utilisé pour le prasugrel dans cette indication alors qu'il n'existe toujours pas de code pour le ticagrélor. 📄

M^{me} Kim Messier et le D^r Michel Lapierre n'ont signalé aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

1. Bell AD, Roussin A, Cartier R et coll. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting; Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol* 2011 ; 27 (suppl. A) : S1-S59.
2. Association des pharmaciens du Canada. Monographie du prasugrel (Effient). *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : L'Association ; 2012. p. 1046-9.
3. Association des pharmaciens du Canada. Monographie du ticagrélor (Brilinta). *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : L'Association ; 2012. p. 533.
4. Voisine I. Le prasugrel. *Québec Pharmacie* 2011 ; 58 (7) : 31-6.
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et coll. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007 ; 357 (20) : 2001-15.
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et coll. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009 ; 361 (11) : 1045-57.
7. INESSS. Effient. Indication : Syndrome coronarien aigu. Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception. Évaluation publiée le 1^{er} février 2011.
8. INESSS. Brilinta. Indication : Syndrome coronarien aigu. Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception. Évaluation publiée le 1^{er} février 2012.

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.