

COMED – INFO

BULLETIN D'INFORMATION SUR LES MÉDICAMENTS

Dans ce numéro

Article principal : Les antiagrégants plaquettaires du groupe des thiénopyridines: clopidogrel et prasugrel

EDITORIAL : RECOMMANDATIONS DE PRESCRIPTION

Les objectifs de projet qualité «Définition des règles de substitution des médicaments à l'entrée et à la sortie de l'hôpital» sont de définir des règles de substitution pour les classes thérapeutiques étudiées, de les diffuser et d'en suivre l'impact sur la qualité globale des prescriptions. Ce sixième numéro du COMED-INFO présente la première classe pharmacologique analysée de manière approfondie par le groupe d'experts : les antiagrégants plaquettaires du groupe des thiénopyridines.

LES ANTI-AGGREGANTS PLAQUETTAIRES DU GROUPE DES THIENOPYRIDINES : CLOPIDOGREL ET PRASUGREL

Le clopidogrel (Plavix®), commercialisé depuis 1998, est un antiagrégant plaquettaire du groupe des thiénopyridines auquel appartient aussi le prasugrel (Efient®), disponible depuis 2009 pour des indications identiques. Ces deux substances sont des pré-médicaments. Leurs métabolites actifs inhibent l'agrégation plaquettaire par liaison irréversible aux récepteurs à l'ADP de type P2Y12 sur les plaquettes. Il s'agit de compétiteurs mutuels qui constituent un duopole pour le traitement et la prévention des accidents vasculaires ischémiques d'origine athérombotique (STEMI ou NSTEMI, AVC, artériopathie des membres inférieurs).

Etudes cliniques : efficacité et sécurité

Le prasugrel a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour l'indication de prévention des événements athérombotiques chez les patients avec SCA (angor instable, infarctus du myocarde [MI] avec ou sans sus-décalage du segment ST [STEMI et AI/NSTEMI]), traités par une intervention coronarienne percutanée primaire ou retardée. Dans cette indication, le prasugrel a été comparé au

clopidogrel dans l'étude TRITON TIMI-38. Cette étude randomisée en double-aveugle portait sur 13'608 patients (AI/NSTEMI : n=10'074 ; STEMI : n=3534). Le traitement a été débuté par une dose de charge de 60 mg de prasugrel ou 300 mg de clopidogrel, suivie d'une dose d'entretien journalière de 10 mg de prasugrel ou 75 mg de clopidogrel. La dose initiale a été administrée après la coronographie chez la plupart des patients, contrairement aux pratiques aux HUG où la dose de charge est normalement donnée avant l'intervention.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était un composé de décès cardiovasculaire, MI non mortel et accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel pendant la période du suivi (= 14.5 mois en moyenne). Ce critère a été réduit de manière significative chez les patients avec AI/NSTEMI (9.9% vs 12%) ainsi que chez les patients avec STEMI (10% vs 12%). Pourtant, parmi les différents composants du critère d'évaluation principal, une différence statistiquement significative n'était observée que pour les MI non mortel (7.3% vs 9.5%, hazard ratio [HR] 0.76, 95% CI : 0.67-0.97). Il n'y avait pas de différence ni pour le décès, quelle qu'en soit la cause, ni pour le décès cardiovasculaire. Les thromboses de stent (1.1% vs 2.4%), ainsi que la revascularisation urgente (2.5% vs 3.7%) étaient moins fréquentes sous prasugrel. La meilleure efficacité a été accompagnée d'un risque d'hémorragies plus élevé avec le prasugrel comparé au clopidogrel, ceci en termes d'hémorragies majeures liées et non liées à un pontage aorto-coronarien, y compris les hémorragies menaçant la vie (1.4% vs 0.9%) et les hémorragies mortelles (0.4% vs 0.1%).

Le bénéfice clinique net de la population globale de TRITON (défini comme un composé de décès de toute cause, MI non mortel, AVC non mortel et des hémorragies majeures non liées à un CABG) a favorisé le prasugrel (12% vs 14%, HR 0.87, 95% CI : 0.79-0.95). Autrement dit, 1000 patients doivent être traités avec le prasugrel au lieu du clopidogrel pour éviter 21 MI non mortels, 3 décès cardiovasculaires, 0 AVC. Ceci entraîne 10 hémorragies supplémentaires, dont 2 sont mortelles, 3 majeures mais non mortelles et 5 mineures. La diminution de la mortalité de 1.4 décès/1000 patients n'est pas significative.

Pour les patients avec des antécédents d'AVC ou d'accident ischémiques cérébraux (AIT), le bénéfice clinique net était défavorable avec le prasugrel comparé au clopidogrel (HR 1.54, 95% CI : 1.02-2.32). Chez ces patients, le risque d'hémorragie prédomine sur le bénéfice par réduction des événements athérothrombotiques et le prasugrel est officiellement contre-indiqué. Chez les patients d'âge égal ou supérieur à 75 ans et chez ceux pesant moins de 60 kg, le prasugrel n'avait pas de bénéfice net comparé au clopidogrel. Chez ces patients, Swissmedic a déconseillé l'utilisation du prasugrel, mais a accepté une réduction de la dose à 5 mg au besoin. Cette dose n'a pas été testée en termes d'efficacité et sécurité.

Dans les analyses de sous-groupes de l'étude TRITON, le principal critère d'évaluation a été réduit de manière plus importante chez les patients diabétiques.

Pharmacocinétique et variabilité

La pharmacocinétique du prasugrel se distingue de celle du clopidogrel au niveau de la bioactivation. Plusieurs cytochromes P450 sont responsables de l'activation des deux substances, dont le CYP2C19, qui est connu pour un polymorphisme important. Depuis la mise du clopidogrel sur le marché, on a observé que certains patients n'y répondaient pas bien. Une mutation réduisant l'activité du CYP2C19 et donc la bioactivation du clopidogrel (=résistance au clopidogrel) a été observée chez ces patients, qui étaient davantage à risque de développer des événements athérombotiques que ceux dénués de la mutation. L'incidence de non réponse au clopidogrel n'est pas bien connue, son identification étant difficile, mais elle se situe probablement entre 10 et 20%. Aux HUG, le laboratoire d'hémostase spéciale effectue le test VASP/P2Y12, un test coûteux (facturé 110 CHF) et compliqué qui n'est prescrit que par les cardiologues sur suspicion concrète de non réponse au clopidogrel (par ex. après un événement athérombotique sous clopidogrel).

L'étude PRINCIPLE a comparé l'impact du polymorphisme de plusieurs cytochromes sur l'inhibition de l'agrégation des plaquettes par le prasugrel et le clopidogrel. Le polymorphisme du CYP2C19, respectivement la diminution de l'activité de cet enzyme, a entraîné une diminution de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel mais pas à celui du prasugrel. Une analyse de sous-groupe de l'étude TRITON (n=1466) a comparé l'outcome clinique des patients traités par le prasugrel, ayant ou non une mutation du CYP2C19. Aucune différence n'a été observée. Il a alors été suggéré que les patients non répondeurs au clopidogrel pouvaient être traités par prasugrel.

En raison de la bioactivation du clopidogrel par le CYP2C19, une diminution de l'effet en présence d'un inhibiteur de cet isoenzyme a été largement discutée dans la littérature, en particulier dans le contexte d'un co-traitement avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), plus précisément l'ésoméprazole, l'oméprazole, le lansoprazole et le rabéprazole. Des études rétrospectives ont montré des résultats controversés. Selon une analyse basée sur les patients de l'étude TRITON et de l'étude PRINCIPLE, les IPP réduisent plus fortement les effets antiagrégants du clopidogrel que ceux du prasugrel, sans que cela ne se traduise par un outcome clinique différent chez les patients avec co-traitement par un IPP (n=4529), comparés à ceux sans co-traitement. L'"American Heart Association" et l'"American College of Cardiology" considèrent que des données cliniques supplémentaires sont nécessaires avant que des recommandations définitives puissent être émises au sujet du co-traitement IPP – thiényopyridine chez les patients avec un SCA. La Commission des médicaments des HUG partage cet avis. Sur la base des données actuelles, un co-traitement par un IPP ne constitue pas une contre-indication à la prescription d'un antiagrégant, non plus qu'à la sélection préférentielle du clopidogrel. En revanche, une réévaluation de l'indication à la poursuite du traitement d'IPP doit être envisagée.

Economicité et utilisation aux HUG

En limitant les indications du prasugrel aux patients non répondeurs, le rapport coût-efficacité incrémentielle est estimé à 9'250 CHF par année de vie pondérée (QALY). En élargissant les indications, ce rapport incrémentiel est estimé à plus de 80'000 CHF par QALY.

L'utilité incrémentielle globale du prasugrel reste marginale par rapport à celle du clopidogrel, même lors d'administration concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons, car cette plus-value thérapeutique est contrebalancée par un risque hémorragique accru. L'analyse de sensibilité déterministique indique que le prix du prasugrel, nettement plus élevé que celui du clopidogrel, et le risque augmenté de complications hémorragiques contrebalancent le bénéfice de son effet anti-thrombotique plus marqué.

Politique adoptée par la Commission des médicaments HUG :

Le clopidogrel, inclus dans la liste des médicaments HUG, reste le médicament de première intention dans la plupart des situations nécessitant la prescription d'un antiagrégant plaquettaire type thiéno-pyridine.

Le prasugrel est disponible aux HUG comme médicament hors liste dans l'indication reconnue par Swissmedic, pour les situations suivantes :

- patients non répondeurs au clopidogrel,
- patients entrant aux HUG avec une prescription de prasugrel (suite de traitement).

Des cas d'**hypersensibilité grave de type angioedème** ont été rapportés chez des patients présentant des antécédents de réaction d'hypersensibilité au clopidogrel. Il est donc recommandé aux prescripteurs **d'informer leurs patients du risque potentiel** de réaction d'hypersensibilité et de la nécessité de les avertir en cas de survenue de symptômes évocateurs (prurit, éruption cutanée, dyspnée, œdème du visage ou des lèvres). Nous rappelons également aux prescripteurs que ces cas d'angioedème sont à signaler au moyen d'une déclaration de pharmacovigilance.

Le prasugrel est **contre-indiqué** chez les patients avec des antécédents d'AIT ou d'AVC.

Le prasugrel est fortement **déconseillé** chez des patients de 75 ans ou plus ainsi que chez les patients pesant moins de 60 kg. Si un traitement est nécessaire (par ex. non réponse au clopidogrel), la dose journalière de prasugrel devrait être réduite de 10 à 5 mg.

Rédacteur responsable : Prof. Pierre DAYER, président de la Commission des médicaments HUG (COMED-HUG).

Comité de rédaction (membres de la COMED-HUG) : M. R. Avvenenti (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale des Hôpitaux universitaires Vaud-Genève); Dr. M. Besson (Médecine communautaire et premier recours); Prof. P. Bonnabry (Pharmacie); Dr. P. Burkhard (Neurosciences cliniques); Dr. Ph Brossard (Gynécologie-obstétrique); Prof. P. Dayer, Président (Pharmacologie et toxicologie cliniques); Dr. J. Desmeules (Pharmacologie et toxicologie cliniques); Dr. D. Didier (Imagerie et sciences de l'info. médicale); Prof C. Gabay (Médecine interne); Mme C. Guegueniat Dupessey (Direction des soins); Mme H. Guisado (Direction des soins); Dr. O. Huber (Chirurgie); Prof L. Kaiser (Médecine de Laboratoire); Mme M.-F. Métivier (Direction des soins); Mme D. Mohadjerine (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale des Hôpitaux universitaires Vaud-Genève); Dr. K. Posfay Barbe (Enfant et Adolescent); Dr. P. Schulz (Psychiatrie); Mme N. Vernaz (Pharmacie); Dr. N. Vogt (Réhabilitation et gériatrie); Dr. A. Wolf (Anesthésie, pharmacologie et soins intensifs).

Secrétariat de rédaction : Mme Florence Morel, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Tél. (38) 29 932 – Fax (38) 29 940 – E-mail : florence.morel@hcuge.ch

Références :

1. Compendium Suisse des médicaments, Online (accédé le 15.01.2009)
2. Wiviott SD et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. NEJM. 2007;357:2001-15
3. Montalescot G et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomized clinical trial. Lancet. 2009;373:723-31
4. SMC. Prasugrel 5 and 10 mg tablets (Efient®). 562/09. NHS Scotland. 07.Sep.2009. Disponible sur : <http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/7187.html> (accédé le 25.01.2010)
5. FDA. Prasugrel secondary review. Disponible sur: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM181185.pdf> (accédé le 21.01.2010)
6. Wiviott SD et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention. Circulation. 2007;116:2923-32 (PRINCIPLE-TIMI 44)
7. Mega J et al. Cytochrome P450 Genetic Polymorphisms and the Response to Prasugrel. Circulation. 2009;119:2553-2560.
8. Kushner F, Smith SC, Anderson JL et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC. 2009. 54:2205-41
9. O'Donoghue ML et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. Lancet. 2009;374:989 –97.