

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Ticagrelor (Brilique®) : puissant antagoniste oral de l'activité plaquettaire

P. LANCELLOTTI (1)

Résumé : La bithérapie antiplaquettaire par aspirine et clopidogrel permet de prévenir les complications thrombotiques des syndromes coronaires aigus (SCA). La réponse individuelle au clopidogrel est cependant très variable d'un sujet à l'autre et le risque d'événements apparaît plus élevé lorsque l'inhibition plaquettaire est insuffisante. Le ticagrelor (Brilique®) est un puissant inhibiteur oral de l'activité plaquettaire. Il se lie de façon réversible au récepteur P2Y12 de l'adénosine diphosphate. L'inhibition plaquettaire qu'il induit est plus rapide et plus prononcée que celle du clopidogrel. Chez les patients ayant un SCA (étude PLATO), avec ou sans sus-décalage du segment ST, le traitement par ticagrelor, en comparaison au clopidogrel, réduit significativement les taux de décès d'origine vasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral, sans augmenter le taux global d'hémorragies majeures. Il accroît, cependant, le taux d'hémorragies non liées à une procédure. En Belgique, Brilique® est actuellement indiqué en association avec l'aspirine pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients avec un SCA.

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

TICAGRELOR (BRILIQUE®) : POTENT ORAL ANTAGONIST OF PLATELET ACTIVITY

SUMMARY : Dual antiplatelet therapy with clopidogrel combined with aspirin reduces ischemic events in acute coronary syndromes (ACS). The individual response to clopidogrel is, however, very variable from one subject to another, and the risk of events seems higher when platelet inhibition is insufficient. Ticagrelor is a potent oral inhibitor of platelet activity. It binds reversibly to the P2Y12 adenosine diphosphate. The platelet inhibition that it induces is faster and more pronounced than that of clopidogrel. In patients who have an ACS (PLATO study) with or without ST-segment elevation, treatment with ticagrelor as compared with clopidogrel significantly reduced the rate of death from vascular causes, myocardial infarction, or stroke, without an increase in the rate of overall major bleeding but with an increase in the rate of non-procedure-related bleeding. In Belgium, Brilique® is currently indicated in combination with aspirin for the prevention of atherothrombotic events in patients with ACS.

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

INTRODUCTION

Les plaquettes représentent une cible thérapeutique de choix dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus (SCA) (1). Les agents antiplaquettaires sont devenus une source d'inspiration intarissable et un enjeu financier important pour les industries pharmaceutiques. Le marché antithrombotique est en pleine expansion. Le clopidogrel, en association avec l'aspirine, était, jusqu'il y a peu, le chef de file du traitement aigu et chronique des SCA (2). Malgré un bénéfice incontestable, des limites à l'utilisation du clopidogrel sont progressivement apparues, exprimées pharmacologiquement par le vocable «résistance» au clopidogrel et cliniquement par la survenue de complications thrombotiques (3-5). De ces observations est née la nécessité de mettre au point d'autres bloqueurs plaquettaires. Rapidité d'action, plus grande puissance d'action, meilleur

leur efficacité, moindre variabilité inter-individuelle de réponse, faible risque hémorragique sont les principaux défis que doivent relever ces nouveaux agents antiplaquettaires (tableau I). Le ticagrelor, Brilique®, mis au point et commercialisé par AstraZeneca, fait partie de cette nouvelle génération d'antiplaquettaires puissants; il représente, à ce titre, une véritable avancée thérapeutique.

BRILIQUE® : UN NOUVEL ANTIAGRÉGANT PLAQUETTAIRE

Le ticagrelor n'est pas une thiényridine, il appartient à la classe chimique des cyclopentyl-triazolopyrimidines (CPTP) (6). Il est actif par voie orale et interagit, de façon réversible, avec le récepteur plaquettaire P2Y12 de l'adénosine diphosphate (ADP); en bloquant ce récepteur, il empêche l'activation et l'agrégation plaquettaires déclenchées par l'ADP. Cette liaison réversible lui confère l'avantage théorique d'une réversibilité d'action, contrairement aux thiényridines qui se lient de façon irréversible au récepteur en l'inhibant définitivement jusqu'à la destruction de la plaquette. Le ticagrelor (Brilique®, comprimés pelliculés de 90 mg) est actuellement enregistré en association avec l'acide acétylsalicylique pour la

(1) Professeur d'Imagerie Fonctionnelle en Echocardiographie, GIGA Cardiovascular Sciences, Heart Valve Clinic, Université de Liège, Responsable du Service des Soins Intensifs Cardiologiques, Service de Cardiologie, CHU Liège.

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES DES NOUVEAUX ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES UTILISÉS *PER OS* DANS LES SCA

	Clopidogrel (Plavix®)	Prasugrel (Effient®)	Ticagrelor (Brilique®)
Type	Thiénopyridine de deuxième génération	Thiénopyridine de troisième génération	Cyclopentyltriazolopyrimidine
Mode d'action	Fixation irréversible au récepteur membranaire de l'ADP	Fixation irréversible au récepteur membranaire de l'ADP	Fixation réversible au récepteur membranaire de l'ADP
Prodrogue	Oui	Oui	Non
Délai d'action (inhibition plaquettaire)	2-4 heures	30 minutes	30 minutes
Demi-vie	6 heures	7,4 heures	7- 8,5 heures
Pharmacocinétique	Biotransformation hépatique : Métabolite inactif (85%) / Métabolite actif (oxydation CYP450 2B6, 3A4)	Hydrolyse intestinale rapide. Oxydation hépatique (CYP450) en une étape	Métabolisation hépatique/ Métabolite actif
Polymorphisme sur les gènes CYP2C19	Associé à la résistance au traitement	Pas d'effet sur l'efficacité	Pas d'effet sur l'efficacité
Posologie			
Dose de charge	300 (600 mg) <i>per os</i>	60 mg <i>per os</i>	180 mg <i>per os</i>
Dose d'entretien	75 mg <i>per os</i>	10 mg <i>per os</i>	2 x 90 mg <i>per os</i>
Interruption avant chirurgie	5-7 jours	7 jours	7 jours
Surdosage - antidote	Pas d'antidote	Pas d'antidote	Pas d'antidote

prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes ayant un SCA [angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI)], incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée ou un pontage aorto-coronarien.

PHARMACOCINÉTIQUE

Contrairement aux thiénopyridines, le ticagrelor ne nécessite aucune biotransformation hépatique pour être actif (7). Le ticagrelor a une pharmacocinétique linéaire et l'exposition au ticagrelor et à son métabolite actif est approximativement proportionnelle à la dose jusqu'à une dose de 1.260 mg. Après prise orale, l'absorption du ticagrelor est rapide, avec un t_{max} médian d'environ 1,5 heure. La formation du métabolite principal (également actif), à partir du ticagrelor, est également rapide, avec un t_{max} médian d'environ 2,5 heures.

L'ingestion d'un repas riche en lipides modifie légèrement la concentration plasmatique (C_{max}) du ticagrelor et de son métabolite

actif, sans pour autant avoir de conséquences cliniques. Le ticagrelor peut être administré avec ou sans aliments. La liaison du ticagrelor à l'albumine sérique humaine est de > 99,7%. Après administration orale, la biodisponibilité absolue moyenne du ticagrelor est de 36%. La voie d'élimination principale du ticagrelor est le métabolisme hépatique. Après administration de ticagrelor radiomarqué, la récupération moyenne de la radioactivité est d'environ 84% (57,8% dans les fèces, 26,5% dans l'urine). La demi-vie d'élimination du ticagrelor est d'environ 7 heures, celle de son métabolite actif d'environ 8,5 heures.

PHARMACODYNAMIE

Chez les patients ayant une coronaropathie stable sous acide acétylsalicylique (condition qui ne représente pas une indication au traitement), le ticagrelor démontre une rapidité de son effet pharmacologique, comme le montre l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire, qui est d'environ 41% 0,5 heure après une dose de charge de 180 mg (8). L'inhibition de l'agrégation plaquettaire maximale est de 89%

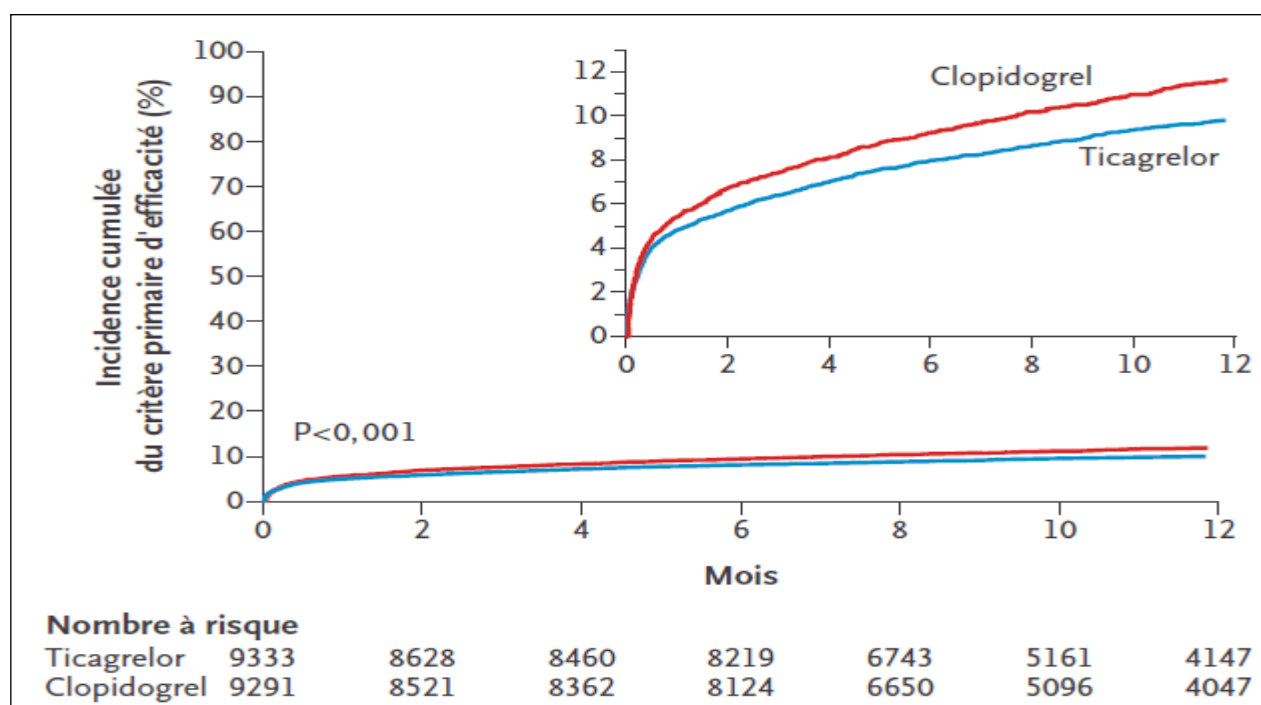


Figure 1. Estimations cumulées de Kaplan-Meier du délai de survenue du critère d'efficacité primaire (décès d'origine vasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) dans l'étude PLATO (adapté de la référence 10)

2 à 4 heures après l'administration du médicament et se maintient pendant 2 à 8 heures. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire finale est supérieure à 70% 2 heures après l'administration du traitement chez 90% des patients. Après l'arrêt du traitement, la chute de l'effet est de 1% par heure (0,5% par heure pour le clopidogrel). En 36 heures, la récupération est suffisante pour permettre une réactivité plaquettaire de 50%, ce qui oblige une prise très régulière du médicament. Trois jours après l'interruption du traitement, le taux résiduel d'inhibition plaquettaire est le même qu'au cinquième jour après l'arrêt du clopidogrel. Toutefois, certains malades produisent un métabolite actif de longue durée d'action; ceci oblige à recommander une interruption de 7 jours avant de pouvoir réaliser, par exemple, une anesthésie loco-régionale rachidienne (9).

EFFICACITÉ CLINIQUE

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du ticagrelor repose sur les résultats de l'étude PLATO. Celle-ci a comparé le ticagrelor (180 mg en dose de charge, puis 90 mg deux fois par jour en dose d'entretien) au clopidogrel (300 ou 600 mg en dose de charge, puis 75 mg/jour en dose d'entretien), tous deux co-administrés avec l'aspirine (75 mg à 100 mg une fois par jour),

pour la prévention des événements cardiovasculaires (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) chez des patients admis pour SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST, à risque intermédiaire ou élevé (10). Au total, 18.624 patients ont été randomisés et suivis pendant une moyenne de 9 mois. Les patients ayant subi une angioplastie recevaient, lors de la procédure de revascularisation, et toujours en aveugle, une nouvelle dose de charge de soit 300 mg de clopidogrel, soit 90 mg de ticagrelor.

Dans cette étude, une réduction significative de 16% du risque relatif du critère composite principal a été observée dans le groupe de patients traités par ticagrelor (fig. 1). Cette efficacité n'a pas été affectée par le polymorphisme des gènes CYP2C19 (principal facteur associé à la variabilité de réponse au clopidogrel) (11). Le bénéfice du traitement par ticagrelor est apparu dès le 30^{ème} jour de suivi et a persisté pendant toute la durée de l'étude. Parmi les événements évalués de façon pré-spécifiée, la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde, la mortalité totale ou les thromboses de stent ont été significativement diminués sous ticagrelor. L'effet du traitement par le ticagrelor, par rapport au clopidogrel, apparaît de façon cohérente quels que soient le poids, le sexe, les antécédents de diabète, d'accident

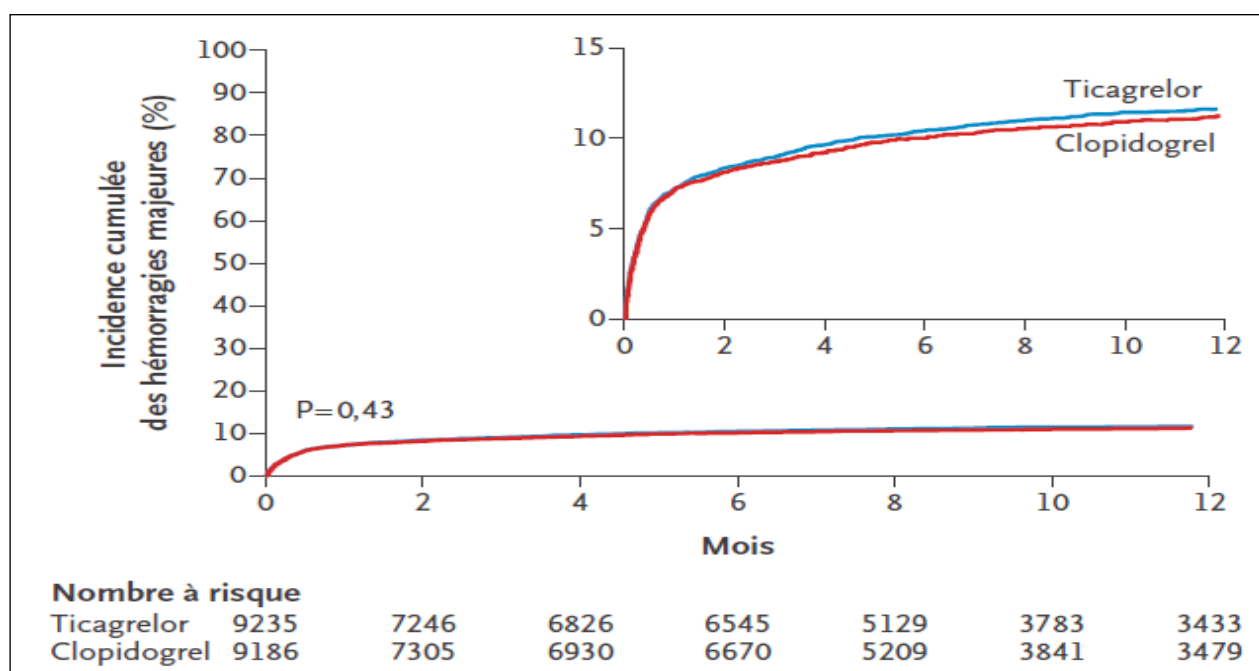


Figure 2. Estimations cumulées de Kaplan-Meier du délai de survenue d'une première hémorragie majeure dans l'étude PLATO (adapté de la référence 10).

ischémique transitoire ou d'accident vasculaire cérébral non hémorragique, les traitements concomitants incluant les héparines, les agents antiplaquettaires anti-GPIIb/IIIa et les inhibiteurs de la pompe à protons, le type de SCA et la stratégie thérapeutique initialement envisagée lors de la randomisation (interventionnelle ou médicale).

POINTS FORTS DE L'ÉTUDE PLATO

L'étude PLATO présente un certain nombre de points intéressants. Tout d'abord, la répartition aléatoire entre les deux groupes ticagrelor *versus* clopidogrel («randomisation») s'est faite en amont de l'angiographie, c'est-à-dire que les patients ont été inclus quelle que soit leur prise en charge ultérieure (pontage, angioplastie ou traitement médical), à l'exception des patients thrombolysés. Cette approche est en ligne avec notre pratique quotidienne, puisque le traitement antiplaquettaire est initié dès le premier contact avec le patient. Notons que, dans cette étude, l'utilisation d'une dose de charge de 600 mg de clopidogrel était autorisée en cas d'angioplastie (près de 15 %).

Ensuite, à la surprise générale, puisque l'étude n'avait pas été *a priori* conçue pour démontrer cet effet, la prise de ticagrelor s'est accompagnée d'une réduction significative de la mortalité de toutes causes par rapport au clopidogrel. Rappelons que le prasugrel, évalué

dans l'étude TRITON-TIMI 38 et comparé au clopidogrel chez des patients coronariens ayant été soumis à une angioplastie pour un SCA, sans pré-traitement, avait un effet neutre sur la mortalité, alors que la cible thérapeutique était identique (12). Une des hypothèses avancées est que le ticagrelor inhibe la recapture de l'adénosine par les globules rouges, ce qui pourrait améliorer la microcirculation et réduire les lésions de reperfusion coronaire à la phase aiguë des SCA (13). De plus, un rôle potentiel des effets «hors cible plaquettaire» ne peut pas être exclu.

SÉCURITÉ D'UTILISATION

La sécurité d'emploi du ticagrelor découle surtout des résultats de l'étude PLATO. Dans cette étude, la supériorité du ticagrelor en termes d'efficacité n'était pas associée à un excès de saignements majeurs par rapport au clopidogrel (11,6 vs 11,2 %; $p = 0,43$) (fig. 2). Le ticagrelor était toutefois associé à un taux plus élevé d'hémorragies majeures non liées à un pontage aorto-coronarien (4,5 % contre 3,8 %, $p = 0,03$), notamment davantage d'hémorragies intracrâniennes fatales et moins d'hémorragies fatales d'autres types. Aucune catégorie (patients âgés, faible poids, antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire) à risque accru de saignements n'a été identifiée.

Dans cet essai, le ticagrelor était également associé à la survenue d'épisodes transitoires de dyspnée (13,8 vs 7,8% ; $p < 0,001$), à une augmentation plus marquée d'acide urique et de créatinine sérique (sans pour autant avoir de conséquence clinique) et à des pauses ventriculaires asymptomatiques (12, 14, 15). Les augmentations de créatinémie ont été plus fréquentes chez les patients de plus de 75 ans, en cas d'insuffisance rénale sévère à l'inclusion et en cas d'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine. La dyspnée a surtout été observée chez les patients aux antécédents d'insuffisance cardiaque, d'asthme et de broncho-pneumopathie chronique obstructive; elle s'est amendée dans la majorité des cas au cours de la première semaine de traitement. Une partie de ces manifestations indésirables est liée à l'inhibition de la recapture de l'adénosine par les érythrocytes.

POSOLOGIE ET ADAPTATION THÉRAPEUTIQUE

Le schéma de prescription de Brilique® est simple : initiation par une dose de charge de 180 mg (2 comprimés), poursuivie par une dose quotidienne de 90 mg deux fois par jour en phase d'entretien. Le traitement doit être initié dans les 72 heures du SCA. La durée du traitement est de 12 mois en l'absence de contre-indications spécifiques. Les patients traités par clopidogrel peuvent directement passer à Brilique®, si besoin. Le remplacement de prasugrel par Brilique® n'a pas été étudié. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, le patient insuffisant rénal ou en cas d'insuffisance hépatique légère (16). Le traitement par Brilique® est associé à la prise quotidienne recommandée d'acide acétylsalicylique (dose de 75 mg à 150 mg). En Belgique, Brilique® est remboursé en catégorie Bf depuis juin 2012.

L'arrêt prématuré du traitement antiplaquettaire peut augmenter le risque de complications thrombotiques, comme nous l'avons discuté dans un article précédent (17). Par conséquent, les interruptions prématurées de traitement doivent être évitées. En cas d'oubli, le patient ne prendra qu'un seul comprimé de Brilique® de 90 mg, à l'heure de sa prise habituelle suivante.

Si un patient développe une dyspnée nouvelle, prolongée ou aggravée, une exploration complète est nécessaire et si le symptôme est mal toléré, le traitement par ticagrelor doit être interrompu.

Bien qu'aucune adaptation de la posologie ne doive être réalisée chez le patient insuffisant rénal, il est conseillé d'évaluer la fonction rénale après un mois de traitement chez les patients âgés de plus de 75 ans, les patients avec une insuffisance rénale modérée/sévère et chez ceux recevant un traitement concomitant avec un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine.

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. Grâce à sa liaison réversible aux récepteurs plaquettaire P2Y₁₂, l'arrêt du ticagrelor permet un retour assez rapide à des niveaux d'inhibition plaquettaire normaux. Chez les patients qui ont un saignement avéré, l'amélioration de l'hémostase peut être obtenue par l'administration d'anti-fibrinolytique (acide tranexamique) ou de facteur VIIa recombinant. La desmopressine semble, quant à elle, inefficace. L'efficacité de transfusion de plaquettes est, en théorie, limitée par la migration du ticagrelor sur les nouveaux thrombocytes mis en circulation et sur les plaquettes fraîchement transfusées. Il n'existe pas d'antidote connu du ticagrelor et il n'est pas attendu qu'il puisse être éliminé par dialyse.

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 ticagrelor avant de prévoir une intervention chirurgicale et avant de prendre tout nouveau médicament (17). L'administration concomitante de ticagrelor avec les dérivés coumariniques autres que la warfarine (anticoagulants antivitamine K) n'a pas été étudiée. Compte tenu de la possibilité de risque accru de saignement, la warfarine (ou les autres dérivés coumariniques) et le ticagrelor doivent être co-administrés avec précaution. Il en est de même avec la prise chronique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le ticagrelor est essentiellement un substrat du cytochrome CYP3A4 et un inhibiteur faible du CYP3A4. Son administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (kétoconazole, clarithromycine, néfazadone, ritonavir et atazanavir) est contre-indiquée; par contre,

son association avec des inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) est à éviter. L'administration concomitante de ticagrelor et de substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (cispripide, alcaloïdes de l'ergot de seigle) n'est pas recommandée. De même, l'association ticagrelor et simvastatine ou lovastatine à plus de 40 mg par jour n'est pas recommandée.

Le ticagrelor est aussi un substrat et un inhibiteur faible de la P-glycoprotéine. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible, il peut, en théorie, augmenter l'exposition aux substrats de la P-glycoprotéine (vérapamil, quinidine, ciclosporine). Une étroite surveillance clinique et biologique est recommandée lorsque le ticagrelor est administré en association avec de la digoxine ou de la ciclosporine.

L'acide acétylsalicylique, l'héparine, l'énoxaparine, et la desmopressine ne modifient pas la pharmacocinétique du ticagrelor et de son métabolite actif. Bien qu'il n'ait pas été étudié dans des études d'interactions spécifiques, le ticagrelor a été co-administré, dans l'étude PLATO, avec de nombreux médicaments, sans preuve d'interactions indésirables cliniquement significatives. Ce fut le cas avec des inhibiteurs de la pompe à protons, des statines, des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, des héparines de bas poids moléculaire, et des inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa.

CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications à l'utilisation de Brilique® sont : l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, le saignement pathologique avéré, les antécédents d'hémorragie intracrânienne, l'insuffisance hépatique modérée à sévère, et l'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (risque d'augmentation substantielle de l'exposition au ticagrelor). La prudence s'impose aussi lorsque le ticagrelor est administré aux patients ayant un antécédent d'hyperuricémie ou de goutte ou en cas de risque accru de bradycardie par bloc atrio-ventriculaire de haut degré. Par mesure de précaution, l'utilisation de ticagrelor chez les patients avec une néphropathie uricémique est déconseillée.

CONCLUSION

Le ticagrelor ou Brilique® est un nouvel antagoniste puissant de l'activation plaquettaire administrable par voie orale. Dans les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, il fait partie du traitement de première intention (classe I, niveau d'évidence B) des SCA de type angor instable à risque intermédiaire ou élevé d'événements ischémiques, STEMI et NSTEMI, en association avec l'aspirine, et ce, en dehors de tout «filtrage» angiographique pré-traitement (tableaux II et III) (18-21). Dans ces situations cliniques, le traitement par ticagrelor, par rapport au clopidogrel, réduit significativement le taux d'événements cardiovasculaires sans augmenter le taux global d'hémorragies majeures.

TABLEAU II. PLACE DES NOUVEAUX AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PRÉSENTANT UN SCA SANS SUS-DÉCALAGE DU SEGMENT ST

Recommandations	Classe	Niveau
Un antagoniste des récepteurs à l'ADP est recommandé en complément de l'aspirine	I	A
Le ticagrelor (180 mg en dose de charge et puis 90 mg deux fois par jour) est recommandé pour tous les patients à risque intermédiaire ou élevé d'événements ischémiques (par exemple avec troponines élevées), quelle que soit la stratégie de traitement initial, en ce compris ceux pré-traités avec clopidogrel (qui devrait être arrêté dès que le ticagrelor est commencé)	I	B
Le prasugrel (60 mg en dose de charge et puis 10 mg par jour) est recommandé pour les patients non pré-traités par du clopidogrel (en particulier les patients diabétiques) chez lesquels une angioplastie coronaire est envisagée, sauf s'il existe un risque élevé d'hémorragie menaçant le pronostic vital ou d'autres contre-indications	I	B
Le clopidogrel (300 mg en dose de charge et puis 75 mg par jour) est recommandé pour les patients qui ne peuvent pas recevoir le ticagrelor ou le prasugrel	I	A
Une dose de charge de 600 mg de clopidogrel (ou un complément de 300 mg au moment de l'angioplastie, lorsqu'une dose initiale de 300 mg a été donnée) est recommandée pour les patients programmés pour une stratégie invasive lorsque le ticagrelor ou le prasugrel n'est pas une option	I	B

TABLEAU III. PLACE DES NOUVEAUX AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PRÉSENTANT UN SCA AVEC SUS-DÉCALAGE DU SEGMENT ST TRAITÉS PAR ANGIOPLASTIE CORONAIRE PRIMAIRE

Recommandations	Classe	Niveau
Un antagoniste des récepteurs à l'ADP est recommandé en complément de l'aspirine	I	A
Le ticagrelor est recommandé à la dose de charge de 180 mg et puis 90 mg deux fois par jour	I	B
Le prasugrel est recommandé à la dose de charge 60 mg et puis 10 mg par jour en l'absence de risque élevé d'hémorragie menaçant le pronostic vital ou d'autres contre-indications	I	B
Le clopidogrel (300 mg en dose de charge et puis 75 mg par jour) est recommandé pour les patients qui ne peuvent pas recevoir le ticagrelor ou le prasugrel	I	C
Une dose de charge de 600 mg de clopidogrel suivie de 150 mg par jour pendant une semaine et puis 75 mg par jour peut être utilisée en cas d'utilisation de clopidogrel	IIa	B

BIBLIOGRAPHIE

- Kulbertus H, Lancellotti P.— L'athérosclérose: une maladie complexe. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 273-278.
- Eshaghian S, Shah PK, Kaul S.— Advances in antiplatelet treatment for acute coronary syndromes. *Heart*, 2010, **96**, 656-661.
- Legrand D, Legrand V.— Adhésion thérapeutique aux antiagrégants chez le patient coronarien. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 304-310.
- Scheen AJ.— Clopidogrel (Plavix). *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 186-189.
- Lancellotti P.— Prasugrel (Efient®): puissant inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaire de la classe des thiénopyridines. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 642-647.
- Siller-Matula JM, Jilma B.— Ticagrelor : from discovery to Phase III clinical trial. *Future Cardiol*, 2010, **6**, 753-764.
- Li H, Butler K, Yang L, et al.— Pharmacokinetics and tolerability of single and multiple doses of ticagrelor in healthy Chinese subjects : an open-label, sequential, two-cohort, single-centre study. *Clin Drug Investig*, 2012, **32**, 87-97.
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al.— Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*, 2010, **121**, 1188-1199.
- Bliden KP, Tantry US, Storey RF, et al.— The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies. *Am Heart J*, 2011, **162**, 160-165.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al., PLATO Investigators.— Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 1045-1057.
- Wallentin L, James S, Storey RF, et al., PLATO investigators.— Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*, 2010, **376**, 1320-1328.
- 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.
- Serebruany VL.— Adenosine release : a potential explanation for the benefits of ticagrelor in the PLATElet inhibition and clinical outcomes trial? *Am Heart J*, 2011, **161**, 1-4.
- Storey RF, Becker RC, Harrington RA, et al.— Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*, 2011, **32**, 2945-2953.
- Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H, et al.— The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial : results of the continuous electrocardiographic assessment substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2011, **57**, 1908-1916.
- James S, Budaj A, Aylward P, et al.— Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*, 2010, **122**, 1056-1067.
- Maeyns K, Legrand V, Piérard LA, Lancellotti P.— Antiagrégants : doit-on les arrêter avant un acte invasif? *Rev Med Liège*, 2008 **63**, 136-140.
- Moonen M, Lempereur M, Gach O, Lancellotti P.— Recommandations Européennes 2011 pour la prise en charge du syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (partie 1). Revascularisation coronaire : indications. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 624-630.
- Lempereur M, Moonen M, Gach O, Lancellotti P.— Recommandations Européennes 2011 pour la prise en charge du syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (partie 2). Revascularisation coronaire : indications. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 8-10
- Hamm C, Bassand JP, Agewal S, et al.— ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2011, **32**, 2999-3054.
- Steg PG, James SK, Atar D, et al.— ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012, in press.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr P. Lancellotti, Service de Cardiologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique
E-mail : plancellotti@chu.ulg.ac.be