

PRAGUE-18

PRimary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolysis

II Contexte et hypothèse

Les dernières recommandations de 2012 privilégient, en complément de l'aspirine, le ticagrelor ou le prasugrel (IA) par rapport au clopidogrel (IB).

L'étude compare l'efficacité et la sécurité des deux inhibiteurs P2Y12, prasugrel versus ticagrelor chez les patients présentant un infarctus du myocarde et traités par angioplastie. Aucune étude n'a fait de comparaison directe de ces deux traitements dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus.

II Critères d'inclusion

Patients de plus de 18 ans, ayant signé un consentement éclairé, présentant un syndrome coronaire aigu (élévation > 1 mm du segment ST dans 2 dérivations/ sous-décalage du segment ST > 2mm dans 3 dérivations/ Bloc de branche gauche ré-cent) avec une indication urgente à une angioplastie (à moins de 120 minutes d'un centre d'angioplastie).

II Critères d'exclusion

- Antécédent d'AVC,
- Hémorragie majeure dans les 6 mois,
- Indication à une anticoagulation curative,
- Prescription de Clopidogrel > 300 mg ou d'un autre anti-agrégant plaquettaire avant la randomisation,
- Patients de moins de 60kg ayant un âge supérieur à 75 ans ,
- Insuffisance hépatique modérée à sévère,
- Traitement par inhibiteur CYP3A4 (ketoconazole, clarythromycine, nefazodone, ritonavir, atazanavir),
- Allergie au Prasugrel ou Ticagrelor.

II Plan d'étude et traitements étudiés

Etude interventionnelle, de supériorité, phase IV, randomisée, ouverte.

Etude sans support industriel.

Les patients inclus sans critère d'exclusion sont randomisés avant l'angioplastie pour recevoir :

- soit du Prasugrel 60mg puis 10 mg/jour pendant 1 an (5mg/jour si > 75 kg ou < 60 ans),
- soit du Ticagrelor 180 mg puis 90 mg deux fois par jour pendant 1 an.

II Critères de jugement

- **Critère principal combiné (7 jours après randomisation)**
 - décès,
 - ré-infarctus,
 - revascularisation urgente,
 - accident vasculaire cérébral,
 - hémorragie nécessitant une transfusion ou une prolongation d'hospitalisation.
- **critère secondaire combiné (30 jours après randomisation et à 12 mois) :**
 - décès cardiovasculaires,
 - infarctus du myocarde,
 - AVC.

II Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

L'évaluation statistique initiale avait prévu 1250 patients dans chaque bras pour pouvoir démontrer la supériorité de l'un des traitements par rapport à l'autre (différence absolue de 2,5 %, risque alpha 0,05, puissance 80 %). Le recrutement a été interrompu après une analyse intermédiaire portant sur les 1130 premiers patients, pour futilité (résultats trop comparables pour espérer démontrer une différence entre les deux traitements, même avec l'effet présumé initialement). Au final, 1230 patients inclus dans l'étude.

Analyse statistique traditionnelle (chi² ou test exact de Fisher pour les variables catégorielles, test de Mann-Whitney pour les variables continues) et comparaison des traitements par régression logistique

II Population

Recrutement de 1257 patients dans 14 centres de République tchèque d'Avril 2013 à Mai 2016

Cette étude ne retrouve pas de différence entre les deux groupes tant sur le critère de jugement principal à J7 (4.0% versus 4.1%; OR (95% CI) 0.98 (0.55; 1.73); P=0.939) que sur le critère secondaire à J30 (2.7% versus 2.5%; OR (95% CI) 1.06 (0.53; 2.15); P=0.864).

	Bras PRASUGREL (n=634)	Bras TICAGRELOR (n=596)	p
Age moyen (années)	61,8	61,8	NS
Femmes (%)	22,9	26,3	NS
Classe Killip 3-4 (%)	5,4	4,8	NS
Diabète de type 2 (%)	20,0	20,8	NS
Antécédent d'infarctus (%)	7,4	9,2	NS
Insuffisance rénale (%)	1,3	1,3	NS
Antécédent d'hémorragie >6 mois (%)	0,8	0,2	NS
Utilisation anti-GP2B3A (%)	19,4	20,5	NS
Abord radial (%)	66,7	66,1	NS
Stent actif (%)	65,9	64,4	NS

RÉSULTATS			
Critère primaire à J7	611 (4,0%)	573 (4,1%)	0,939
Critère secondaire à J30	616 (2,7%)	580 (2,5%)	0,864
Switch précoce (<7j) clopidogrel	28	29	
Switch tardif (7-30j) clopidogrel	135	185	
Poursuite du traitement randomisé	471 (74%)	382 (64%)	

II Conclusion

L'étude a été stoppée pour « futilité » après analyse intermédiaire et avant l'inclusion du nombre de sujets nécessaires. Le Ticagrelor et le Prasugrel semblent avoir une efficacité et une sécurité similaire en phase aiguë d'infarctus du myocarde traité par angioplastie primaire. Les résultats seront ré-évalués à 12 mois de l'inclusion.

Thomas Levasseur, Reims

RÉACTION

N.Danchin, Paris

L'étude PRAGUE 18 est intéressante car elle réalise une confrontation directe des deux inhibiteurs du P2Y12 les plus récents, qui ont chacun montré des résultats supérieurs au clopidogrel dans les syndromes coronaires aigus.

Les protocoles des études TRITON (prasugrel) et PLATO (ticagrelor) différaient sensiblement, en particulier parce que le traitement dans TRITON n'était généralement administré qu'après réalisation de la coronarographie. Les analyses de sous-groupes faites dans la population STEMI (peu ou prou celle recrutée dans PRAGUE 18) à partir de ces deux études montraient une différence « statistiquement significative » en faveur du prasugrel par rapport au clopidogrel dans TRITON, alors que la « significativité statistique » n'était pas atteinte ($P=0,07$) dans le sous-groupe STEMI de l'étude PLATO. Certains avaient tiré argument de cette différence apparente pour conclure que le prasugrel devait être supérieur au ticagrelor dans le STEMI.

L'étude PRAGUE 18 remet les pendules à l'heure, en montrant un taux d'événements jusqu'à 30 jours totalement comparable entre les deux traitements dans la population évaluée (angioplastie en urgence pour STEMI, bloc de branche gauche ou NSTEMI à très haut risque, à l'exclusion des patients âgés ayant un poids de moins de 60 Kg).

Même si l'étude n'est pas complètement exempte de critiques (on peut discuter le fait de l'avoir interrompue prématurément, pas mal de patients ont interrompu le traitement pour passer au clopidogrel, pour des raisons économiques...) et que le taux d'événements est faible, le clinicien peut, à mon sens retenir qu'à 30 jours le prasugrel et le ticagrelor, administrés dans des conditions comparables, font jeu égal dans le traitement de l'infarctus avec sus-décalage de ST.