

# Dyspnée sous Brilique® : faut-il réévaluer le rapport bénéfice-risque du ticagrélor ?\*

Pierre-Vladimir Ennezat<sup>1</sup>, Sylvestre Maréchaux<sup>2</sup>, Thierry H Le Jemtel<sup>3</sup>, Michel Andréjak<sup>4</sup>

<sup>1</sup> CHU Grenoble-Alpes, Service de cardiologie, 38043 Grenoble Cedex 09, France  
<ennezat@yahoo.com>

<sup>2</sup> Groupement des hôpitaux de l'Institut catholique de Lille, Faculté libre de médecine, Service de cardiologie, 59462 Lomme, France

<sup>3</sup> Tulane University Vascular & Heart Institute, Nouvelle-Orléans, Louisiane, États-Unis

<sup>4</sup> CHU Amiens, Service de pharmacologie clinique, 80080 Amiens, France

**Résumé.** Le ticagrélor est un antagoniste oral réversible des récepteurs P2Y<sub>12</sub> à l'adénosine diphosphate qui produit un effet antiagrégant plaquettaire pharmacologique plus puissant que celui du clopidogrel. Les recommandations européennes donnent une place de choix (classe I, niveau de preuve A ou B) au traitement antiplaquettaire par ticagrélor dans le traitement du syndrome coronaire aigu. Les essais randomisés PLATO, PEGASUS et PHILO ont montré que la supériorité clinique du ticagrélor en comparaison avec le clopidogrel ou un placebo est en fait modeste. La dyspnée induite par le ticagrélor est un effet indésirable fréquent qui doit être connu en particulier des médecins traitants, des urgentistes, des internistes, des cardiologues et des pneumologues. Le relais par clopidogrel ou prasugrel doit suivre un protocole thérapeutique précis. Comme pour tout médicament, il est crucial de déclarer les effets indésirables aux centres de pharmacovigilance. Une réévaluation du bénéfice réel et du rapport coût/efficacité du ticagrélor est probablement nécessaire et implique la réalisation d'autres essais thérapeutiques indépendants.

**Mots clés :** ticagrélor, dyspnée, clopidogrel, nombre de sujets à traiter

### Abstract

**Ticagrelor induced dyspnea: a need for reassessing drug benefit?**

Ticagrelor is a reversible P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist that is more potent than clopidogrel. Guidelines recommend (class I, level of evidence A or B) ticagrelor use in combination with aspirin to reduce cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. Review of randomised controlled PLATO, PEGASUS and PHILO trials indicates that the clinical superiority of ticagrelor over clopidogrel or placebo is actually modest. Besides bleeding issues, ticagrelor can frequently cause bouts of dyspnea, which requires ticagrelor replacement by another P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, with a loading dose. Thus, identification of patients who benefit the most from ticagrelor is a priority.

**Key words:** ticagrelor, dyspnea, clopidogrel, number needed to treat

### Tirés à part :

P.-V. Ennezat

\* Cet article, actualisé en 2018, est déjà paru dans *Médecine Thérapeutique*. Ennezat PV. Dyspnée sous Brilique® : faut-il réévaluer le bénéfice ? *mt* 2016 ; 22 : 130-2. Doi : 10.1684/met.2016.0555.

## Vignette clinique

Mr P., 73 ans, consulte pour une dyspnée quasi-permanente évoluant depuis huit jours. Il est hypertendu, diabétique et a bénéficié d'une angioplastie de la coronaire droite avec implantation d'un stent actif trois semaines plus tôt, après un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST, classe Killip 1 et sans dysfonction ventriculaire gauche. Le bilan biologique ne révèle ni anémie ni élévation de la troponine I ; le dosage de NT-pro-BNP est seulement à la limite supérieure de la normale ajustée à l'âge (893 ng/l). La radiographie thoracique est normale. Le taux plasmatique des D-dimères mesuré à 770 ng/ml conduit à la réalisation d'un angioscanner thoracique qui permet d'écarter le diagnostic d'embolie pulmonaire ainsi que celui de broncho-pneumopathie chronique sur les coupes parenchymateuses. L'écho-doppler cardiaque montre une fraction d'éjection préservée, une hypokinésie inférieure avec un rapport onde E mitrale/onde e' à l'anneau mitral en doppler tissulaire à 16, pouvant suggérer une élévation des pressions de remplissage, une oreillette gauche discrètement dilatée et des pressions pulmonaires normales. Un traitement d'épreuve par furosémide est sans effet. Une angioplastie complémentaire d'une sténose intermédiaire de l'interventriculaire antérieure ne modifie pas les symptômes mais se complique par une insuffisance rénale aiguë transitoire (favorisée par l'injection de produit de contraste associée au traitement diurétique et aux comorbidités comprenant diabète et hypertension artérielle chez un patient âgé). Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont normales. Le médecin traitant, qui sort d'un enseignement post-universitaire de thérapeutique sur la pathologie iatrogène, réalise que le ticagrélor (Brilique®) peut induire des essoufflements et contacte le patient. Sur les conseils du cardiologue, le ticagrélor est remplacé par le clopidogrel en suivant un protocole bien défini (voir ci-après). La dyspnée s'amende en 24 heures.

## Commentaires

Le ticagrélor est un antagoniste oral réversible des récepteurs P2Y<sub>12</sub> à l'adénosine diphosphate (ADP) (début de l'effet après dose de charge : 30 minutes ; demi-vie : 6-12 heures) qui produit un effet antiagrégant plaquettaire pharmacologique plus puissant que celui du clopidogrel. Les principaux essais randomisés sont présentés dans le *tableau 1*. Suite à la publication des résultats de l'essai PLATO, la Société européenne de cardiologie (ESC) a recommandé l'utilisation du ticagrélor en classe 1 dans le

syndrome coronarien aigu (SCA) sans et avec élévation du segment ST, le clopidogrel étant recommandé lorsque le ticagrélor ou le prasugrel ne peuvent être administrés ou lorsque le patient nécessite une anticoagulation orale (fibrillation auriculaire, prothèse valvulaire mécanique, thrombus intracardiaque, maladie veineuse thromboembolique). L'essai PLATO a inclus une large population de patients avec SCA sans ou avec élévation du segment ST, randomisés pour recevoir ticagrélor ou clopidogrel avec un suivi moyen de 10,5 mois [1]. Le critère de jugement principal a été rapporté chez 864 patients randomisés ticagrélor (9,8 %) et 1 014 patients randomisés clopidogrel (10,7 %) (*Hazard Ratio* (HR) 0,84 avec un intervalle de confiance (IC) 95 % 0,77-0,92 ; P < 0,001) ; soit une différence de 150 événements (nombre moyen de patients à traiter pour éviter un événement (NNT)<sup>1</sup> : 53). Le taux de patients avec un suivi incomplet calculé par la *Food and Drug Administration* (FDA) était de 14 % [2], alors que le taux de patients perdus de vue était de 0,01 % dans la publication [1]. Le taux d'arrêt prématuré du ticagrélor était de 23,4 % [1]. La mortalité toute cause a été rapportée chez 399 patients randomisés ticagrélor (4,5 %) et 506 patients randomisés clopidogrel (5,9 %) (HR 0,78 ; IC 95 % IC 0,69-0,89 ; P < 0,001) ; soit une différence de 107 événements (NNT = 71). Il faut souligner que 94 patients randomisés clopidogrel n'ont pas reçu de dose de charge (ou l'information est manquante) et seuls 19,6 % des patients randomisés clopidogrel ont reçu une dose de charge de 600 mg. De plus, près de la moitié des patients déjà traités par clopidogrel depuis plus de cinq jours n'a reçu aucune dose de charge en clopidogrel. Dans le groupe des 7 544 patients avec SCA et élévation du segment ST, seulement 35,8 % du groupe randomisé clopidogrel ont reçu une dose de charge en clopidogrel de 600 mg. Des rapports notent que 46 % des événements favorisant le ticagrélor ont été rapportés en Pologne et Hongrie, pays ayant enrôlé 21 % des patients de l'étude PLATO ; si ces pays sont exclus de l'analyse, le bénéfice du ticagrélor disparaît (P > 0,3). Par ailleurs, les résultats étaient différents selon que le monitoring des patients randomisés était assuré par le laboratoire promoteur de l'étude (HR 0,74 ; IC 95 % 0,64-0,85) ou par une entreprise indépendante (HR 1,21 ; IC 95 % 0,91-1,59) [3, 4]. Il est important de souligner que le bénéfice du traitement par ticagrélor comparé au clopidogrel n'a pas été observé dans le groupe des patients inclus en Amérique du Nord (critère de jugement principal : 11,9 % groupe ticagrélor *versus* 9,6 % groupe clopidogrel ; HR 1,25 ; IC 95 % 0,93-1,67 ; P = 0,045 pour l'interaction avec tendance

<sup>1</sup> NNT : *number needed to treat*.

**Tableau 1. Les différences entre le nombre d'infarctus du myocarde (IDM) retenus par le comité d'événements cliniques (IDM-C) et les sites investigateurs (IDM-S).**

PLATO	IDM <sub>Ticagrélor</sub> /IDM <sub>Clopidogrel</sub>	Différence absolue	HR	Valeur de P
IDM-C	504/593	89	0,84	< 0,001
IDM-S	504/548	44	0,92	0,095

à l'infériorité). Les fortes doses d'aspirine utilisées aux États-Unis ( $\geq 300$  mg/j chez 54 % des patients randomisés) ont été invoquées pour expliquer ces différences pouvant exister d'un pays à l'autre [5]. On note également une différence en faveur du ticagrélor entre le nombre d'infarctus du myocarde (IDM) retenus soit par le comité d'événements cliniques (IDM-C) soit par les sites investigateurs (IDM-S) (tableau 1) [6]. Le bénéfice du ticagrélor en termes de réduction de mortalité totale est souvent communiqué sur le plan marketing. Le taux de mortalité du groupe clopidogrel dans l'étude PLATO est cependant similaire à celui de l'essai CURE (comparant clopidogrel et placebo en association avec l'aspirine) ayant recruté des patients avec SCA entre 1998 et 2000 [7], et plus important que celui observé dans l'essai contemporain TRITON-TIMI38 ayant évalué le bénéfice du prasugrel (3,2 %) [8]. Il faut souligner que l'essai PHILO dupliquant le « design » de PLATO en Asie a été interrompu prématurément en raison d'un résultat négatif (HR 1,47 ; IC 95 % 0,88-2,44) [9]. En 2015, ont été publiés les résultats de l'étude PEGASUS-TIMI 54 [10] qui a randomisé des patients ayant eu un IDM datant de un à trois ans en trois groupes : ticagrélor 90 mg x 2/j ou ticagrélor 60 mg x 2/j ou placebo (1/1/1). Il est intéressant de noter l'absence de groupe comparatif clopidogrel. Le critère primaire a été rapporté chez 493 (7,85 %), 487 (7,77 %) et 578 (9,04 %) patients de chacun des groupes (HR 0,85 et HR 0,84 ; P < 0,01 *versus* placebo avec un NNT de 216/an pour la posologie de 120 mg/j), mais au prix d'une augmentation des événements hémorragiques dans les groupes assignés ticagrélor (P < 0,001). L'essai EUCLID trial n'a pas démontré de bénéfice du ticagrélor comparé au clopidogrel dans une large cohorte de patients avec artérite des membres inférieurs (critère de jugement principal HR 1,01 ; IC 95 % 0,88-1,15 ; P = 0,90) [11]. L'essai SOCRATES montrait un pronostic non significativement différent sous ticagrélor et sous aspirine chez 13 199 patients ayant présenté un accident ischémique cérébral (critère de jugement principal HR 0,89 ; IC 95 % 0,78-1,01 ; P = 0,07) [12]. L'augmentation de survenue de dyspnée avec le ticagrélor a été retrouvée dans toutes les études cliniques réalisées avec ce médicament (tableau 2) et confirmée dans des études pharmaco-épidémiologiques réalisées dans la « vraie vie »,

par exemple dans une étude récente [13] réalisée aux Pays-Bas avec 11,6 % de dyspnée en un an de traitement par le ticagrélor ayant justifié l'arrêt de celui-ci (*versus* 0,9 % dans l'étude PLATO). Une étude observationnelle réalisée en France et publiée en 2014 [14] avait déjà fait état d'un taux important d'interruption de traitement par ticagrélor au cours du premier mois de traitement (16,5 % des patients traités), dont plus de la moitié pour dyspnée. Les mécanismes de la dyspnée restent incertains [15]. Celle-ci avait été attribuée au fait que le ticagrélor diminue l'entrée de l'adénosine dans la cellule. Cependant, le dipyridamole qui inhibe puissamment le recaptage de l'adénosine provoque moins de dyspnée. L'inhibition permanente des récepteurs P2Y<sub>12</sub> au niveau neuronal stimulerait les fibres vagues non myélinisées de type C au niveau bronchique et ainsi la sensation de dyspnée. Cette dyspnée disparaît en quelques heures à l'arrêt du ticagrélor. Elle survient le plus souvent assez précocement après le début du traitement mais elle peut aussi (avec une fréquence moindre) apparaître tardivement après plus d'un an de traitement [16].

Cette dyspnée induite peut apparaître bénigne au premier abord. Outre les questions de qualité de vie, elle induit en pratique pour la société un surcoût en termes de procédures diagnostiques non justifiées liées à la méconnaissance du rôle potentiel du médicament dans sa survenue (consultations itératives, passages aux urgences, écho-doppler cardiaque, angioscanners thoraciques, coronarographies, etc.) [16]<sup>2</sup>. Les thromboses de stents liées à l'interruption « intempestive » du ticagrélor par le patient ou le soignant doivent être absolument évitées [17]. Le patient doit donc être bien informé de la possible survenue d'une gêne respiratoire et du risque d'interruption du traitement. Lorsque le ticagrélor est interrompu et relayé par le clopidogrel, il est important d'administrer une dose de charge de 300 mg avant de poursuivre le clopidogrel à la posologie de 75 mg [18]. L'essai TOPIC suggère un meilleur pronostic avec le « switch » ticagrélor-clopidogrel à un mois en comparaison avec la poursuite du ticagrélor sur le critère primaire (décès

<sup>2</sup> N.B. : Coût mensuel d'un traitement par ticagrélor (Brilique®) : 74,37 euros ; coût mensuel d'un traitement par clopidogrel : 12,78 euros ; coût mensuel d'un traitement par prasugrel (Efient®) : 49,35 euros.

**Tableau 2. Principaux essais randomisés ayant évalué le ticagrélor en comparaison avec le clopidogrel ou un placebo dans les maladies cardiovasculaires.**

Essais randomisés	Population, âge moyen	Intervention	Durée moyenne	Critère primaire de jugement	Dyspnée
PLATO	18 624 patients (62 ans) admis pour SCA	Ticagrélor (180 mg dose de charge puis 90 mg X2/j) and clopidogrel (300 à 600 mg dose de charge chez les patients non prétraités par clopidogrel puis 75mg/j)	0,9 an	Décès de cause vasculaire, IDM, ou AVC	13,8 % des patients sous ticagrélor <i>versus</i> 7,8 % sous clopidogrel (NNTH 17)
PEGASUS-TIMI54	21 162 patients (65,4 ans) avec antécédent d'IDM 1 à 3 ans auparavant	Ticagrélor 90 mg X2/j, ticagrélor 60 mg X2/j ou placebo	2,75 ans	Décès cardiovasculaire, IDM, ou AVC	18,93 % et 15,84 % parmi les patients ayant reçu respectivement ticagrélor 180 et 120 mg <i>versus</i> 6,38 % sous placebo (NNTH 8 et 11 respectivement)
PHILO	801 (67 ans) patients avec SCA	Ticagrélor (180 mg dose de charge puis 90 mg X2/j) and clopidogrel (300 à 600 mg dose de charge chez les patients non prétraités par clopidogrel puis 75mg/j)	210 jours	Décès de cause vasculaire, IDM, ou AVC	5,7 % sous ticagrélor et 2,4 % sous clopidogrel
SOCRATES	13 199 patients (65,8 ans) avec AVC ischémique non sévère ou AIT à haut risque n'ayant pas reçu de fibrinolyse et sans origine cardio-embolique	Ticagrélor (180 mg dose de charge puis 90 mg 2X/j pendant 90 jours) ou aspirine (300 mg dose de charge puis 100 mg/j pendant 90 jours)	90 jours	AVC, IDM, ou décès dans les 90 jours	6,2 % parmi les patients randomisés ticagrélor <i>versus</i> 1,4 % sous aspirine (NNTH 21)
EUCLID	13 885 patients (66 ans) avec AOMI et antécédent de revascularisation du membre inférieur	Ticagrélor 90mg X2/j ou clopidogrel 75mg/j	30 mois	Décès cardiovasculaire, IDM, ou AVC ischémique	4,8 % d'interruption du ticagrélor pour dyspnée <i>versus</i> 0,8 % sous clopidogrel (NNTH 25)

AIT : accident ischémique transitoire ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IDM : infarctus du myocarde ; NNTH : nombre moyen de patients à traiter pour obtenir un effet indésirable durant la durée moyenne de l'essai ; SCA : syndrome coronaire aigu.

cardiovasculaire, revascularisation urgente, AVC, hémorragie) : 13,4 % *versus* 26,3 % (HR 0,48 ; IC 95 % 0,34-0,68 ; P < 0,01) [19]. En cas de « switch » pour le prasugrel, une dose de charge de 60 mg de prasugrel est recommandée avant de poursuivre à 10 mg/j [18]. L'absence d'une dose

de charge de la thiényridine utilisée en « switch » peut être responsable d'une thrombose de stent comme rapportée dans un cas clinique où le relais par clopidogrel 75 mg sans dose de charge a été suivi d'une telle complication dans les 48 heures [17].

## Conclusion

La dyspnée induite par le ticagrélor est un effet indésirable fréquent qui doit être connu en particulier des médecins traitants, urgentistes, internistes, cardiologues et pneumologues. Comme pour tout médicament, il est crucial de déclarer les effets indésirables aux centres de pharmacovigilance. Le relais par clopidogrel ou prasugrel doit suivre un protocole thérapeutique précis. Une réévaluation du bénéfice réel et du rapport coût/efficacité du ticagrélor est probablement essentielle et nécessite la réalisation d'autres essais thérapeutiques indépendants [20]. L'évolution vers une meilleure évaluation du rapport bénéfice-risque permettant une médecine personnalisée dite de précision associée à une pharmacovigilance accrue doit être un effort constant [21]. ■

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361 : 1045-57.
- Marciniak TA, Cherepanov V, Golukhova E, *et al.* Drug discontinuation and follow-up rates in oral antithrombotic trials. *JAMA Intern Med* 2016; 11 : 1-2.
- U.S. food and drug administration. *Ticagrelor medical review*. NDA 22-433. 2011. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/022433Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022433Orig1s000MedR.pdf)
- Serebruany VL, Fortmann SD. International central adjudication committee in the PLATO trial: independent body of experts or friendly family picnic? *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2015; 13 : 867-9.
- Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, *et al.* PLATO investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011; 124 : 544-54.
- Serebruany VL, Atar D. Central adjudication of myocardial infarction in outcome-driven clinical trials – common patterns in TRITON, RECORD and PLATO? *Thromb Haemost* 2012; 108 : 412-4.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, *et al.* Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 494-502.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007 15 ; 357 : 2001-15.
- Goto S, Huang CH, Park SJ, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2015 ; 79 : 2452-60.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, *et al.* Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 1791-800.
- Jones WS, Baumgartner I, Hiatt WR, *et al.* Ticagrelor compared with clopidogrel in patients with prior lower extremity revascularization for peripheral artery disease. *Circulation* 2017 ; 135 : 241-50.
- Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, *et al.* Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 35-43.
- Bergmeijer TO, Janssen PWA, Van Oevelen M, *et al.* Incidence and causes for early ticagrelor discontinuation: a “real-world” dutch registry experience. *Cardiology* 2017 ; 138 : 164-8.
- Gaubert M, Laine M, Richard T, *et al.* Effect of ticagrelor-related dyspnea on compliance with therapy in acute coronary syndrome patients. *Int J Cardiol* 2014 ; 173 : 120-1.
- Cattaneo M, Faioni EM. Why does ticagrelor induce dyspnea ? *Thromb Haemost* 2012 ; 108 : 6.
- Lombardi N, Lucenteforte E, Torrini M, *et al.* Ticagrelor-related late-onset dyspnea as cause of emergency department visit: a 3-year outpatient study. *J Cardiovasc Med* 2018 ; 19 : 284-9.
- Wu H, Wang H, Zhou J, *et al.* First report of stent thrombosis after a switch therapy resulting from ticagrelor-related dyspnea. *Int J Cardiol* 2014 ; 176 : e127-8.
- UHN. *Cardiac diseases and therapies. Acute coronary syndromes. Antiplatelet therapy switching clinician guide*. [https://pic.med.utoronto.ca/CVmanual/CVManual\\_content/assets/2013pdfs/Acute%20Coronary%20Syndromes/Antiplatelet%20Therapy%20Switching%20-%20Clinician%20Guide.pdf](https://pic.med.utoronto.ca/CVmanual/CVManual_content/assets/2013pdfs/Acute%20Coronary%20Syndromes/Antiplatelet%20Therapy%20Switching%20-%20Clinician%20Guide.pdf)
- Cuisset T, Deharo P, Quilici J, *et al.* Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J* 2017 ; 38 : 3070-8.
- Guerbaai RA, Mahata I, Maréchaux S, *et al.* Is ticagrelor worth its high cost and side-effects? *Acta Cardiol* 2018 ; 7 : 1-6.
- Ennezat PV, Cosgrove S, Bouvaist H, *et al.* From evidence-based medicine to personalized medicine, with particular emphasis on drug-safety monitoring. *Arch Cardiovasc Dis* 2017 ; 110 : 413-9.