



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Prise en charge pharmacologique (antiagrégants, anticoagulants) du syndrome coronarien aigu

Antiplatelet and anticoagulant agents during acute coronary syndromes

J.-M. Juliard

Inserm U 698, département de cardiologie, CHU Bichat–Claude-Bernard, AP–HP, université Paris VII Denis-Diderot, Paris, France

Reçu le 4 novembre 2009 ; accepté le 5 janvier 2010

Disponible sur Internet le 20 janvier 2010

MOTS CLÉS

Syndrome coronaire aigu ;
Antiplaquettaires ;
Anticoagulants

Résumé Au cours des syndromes coronaires aigus (SCA), le rôle de l'agrégation plaquettaire se développant au contact d'une plaque vulnérable rompue est le stimulus principal favorisant la formation d'un thrombus fibrinocruorique occlusif au cours du SCA ST+ (infarctus du myocarde), parfois non occlusif avec embolies distales dans le lit coronaire (expliquant l'élévation de la troponine) au cours du SCA ST– (angor instable). Aspirine et clopidogrel sont incontournables en phase aiguë. Les indications des anti-GP IIb/IIIa se sont restreintes au profit des doses de charge de clopidogrel au cours des SCA ST–, ces molécules étant plus volontiers introduites au cours de l'angioplastie lorsque celle-ci paraît à haut risque thrombotique. Au cours des SCA ST+, les anti-GP IIb/IIIa associés à l'héparine sont en compétition avec la bivalirudine seule (réduction des complications hémorragiques), dont l'usage en préhospitalier n'a pas encore été validé. En ce qui concerne les anticoagulants, l'héparine non fractionnée (HNF) a été remplacée par les héparines de bas poids moléculaires, puis par le fondaparinux au cours des SCA ST–. En association avec la fibrinolyse au cours du SCA ST+, l'énoxaparine a été validée, avec un recours possible à l'HNF pour les sujets âgés à fonction rénale. En cas d'angioplastie primaire, l'énoxaparine est en cours d'évaluation en comparaison avec l'HNF. Le développement de nouvelles molécules antiplaquettaires et anticoagulantes sera source de modifications thérapeutiques dans le futur proche. Il faut, cependant, rester vigilant, en s'assurant que le rapport risque/bénéfice reste toujours favorable, car augmenter l'efficacité d'un médicament antithrombotique c'est aussi, le plus souvent, augmenter son potentiel hémorragique. Il est indispensable, pour chaque nouveau médicament, chaque nouvelle stratégie, d'évaluer le rapport risque/bénéfice.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Adresse e-mail : jean-michel.juliard@bch.aphp.fr.

KEYWORDS

Acute coronary syndrome;
Antiplatelet agents;
Anticoagulant agents

Summary During acute coronary syndromes (ACS), the role of platelet aggregation developing closely to a ruptured vulnerable atheroma plaque is the primary trigger promoting the formation of an occlusive thrombus during ST-segment elevation ACS (myocardial infarction), sometimes non-occlusive with distal emboli in the coronary bed (explaining troponin elevation) in non ST-segment elevation ACS (unstable angina). Aspirin and clopidogrel are mandatory during the acute phase. Indications of GP IIb/IIIa inhibitors have been restricted with the concomitant use of loading doses of clopidogrel in non ST-segment elevation ACS, these molecules are more readily introduced during high risk coronary angioplasty. During ST-segment elevation ACS, the GP IIb/IIIa inhibitors associated with heparin compete with bivalirudin alone (reduction of bleeding complications), but pre-hospital administration of bivalirudin has not yet been validated. Regarding anticoagulants, unfractionated heparin (UFH) has been replaced by low molecular weight heparins, then by fondaparinux in non ST-segment elevation ACS. In combination with fibrinolysis during ST-segment elevation ACS, enoxaparin has been validated, UFH may be a safer choice in elderly patients with poor renal function. In case of primary angioplasty, enoxaparin is currently evaluated in comparison with UFH. The development of new antiplatelet and anticoagulant agents will probably lead to some therapeutic changes in the near future. We must keep in mind that by increasing the efficacy of antithrombotic drugs, we most often also increase the hemorrhagic risk. We have to evaluate carefully for each new drug, each new strategy, the benefit/risk ratio.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

La notion de syndrome coronaire aigu (SCA) a remplacé l'ancienne terminologie, infarctus du myocarde et syndrome de menace [1]. Le SCA avec sus-décalage permanent du segment ST (SCA ST+) remplace le classique infarctus du myocarde transmural et le SCA sans sus-décalage permanent du segment ST (SCA ST-) se substitue aux cadres nosologiques anciens, syndrome de menace et angor instable (Fig. 1). Les objectifs de nos traitements antithrombotiques en phase aiguë vont être sensiblement différents. En cas de SCA ST+, l'artère coronaire est occluse par un thrombus fibrinocruorique et donc l'objectif pharmacologique va être de déboucher l'artère et également d'empêcher la réocclusion précoce. Au cours du SCA ST-, une plaque instable est rompue, le flux artériel est normal ou ralenti, les traitements antithrombotiques auront pour objectif d'éviter l'occlusion artérielle. « Dans tous les cas de figure, nous sommes dans un flux artériel rapide, au contact d'une plaque vulnérable rompue, le rôle de l'agrégation plaquettaire est primordial, expliquant l'impact majeur des traitements antiplaquet-taires au cours et au décours des SCA ».

Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage permanent du segment ST [2]

Au cours du SCA ST+ (moins de 12 heures après le début de la douleur), l'artère coronaire est occluse et chaque minute compte pour recanaliser au plus vite : plus la reperfusion sera précoce plus la mortalité sera réduite à court terme. Au-delà de la 12^e heure, il n'y a plus de bénéfice significatif à la reperfusion. Le diagnostic repose en urgence sur la douleur et l'électrocardiogramme. Deux méthodes de reperfusion sont efficaces : fibrinolyse et angioplastie primaire. Elles ne s'opposent pas et parfois elles sont complémentaires [3].

La stratégie idéale de prise en charge du SCA ST+ est préhospitalière par le Samu qui vient d'être appelé par le patient. La plupart des médicaments antithrombotiques seront administrés avant l'arrivée à l'hôpital.

En cas de décision de fibrinolyse

La fibrinolyse idéale est préhospitalière en utilisant le ténecteplase (Metalyse®), seul agent véritablement fibrinospécifique, en bolus unique intraveineux adapté, sans dépasser 50 mg. Paradoxalement, la fibrinolyse est prothrombogène, elle génère la formation de thrombine qui favorise elle-même l'agrégation plaquettaire et également la génération de thrombine, exposant au risque de réocclusion précoce si on n'associe pas dans le même temps de puissants agents à action dirigée contre la thrombine et antiplaquettaire.

Antiplaquettaires

Aspirine. À la dose minimale de 160 mg p.o., l'aspirine diminue la mortalité de 23 %, avec un effet additif en association avec la streptokinase (ISIS-2) [4]. Une dose de 250 mg IV est habituellement conseillée.

Clopidogrel. La valeur ajoutée du clopidogrel, en association avec l'aspirine a été validée dans l'étude CLARITY et confirmée à grande échelle dans l'étude COMMIT. Dans l'étude CLARITY, 3491 patients âgés de 18 à 75 ans (infarctus < 12 h), traités par fibrinolyse plus aspirine ont été randomisés entre clopidogrel (300 mg en dose de charge, puis 75 mg/j) et placebo [5]. Le critère de jugement principal associatif : taux d'artères occluses sur l'angiographie effectuée entre la 48^e heure et la 192^e heure, décès et réinfarctus. L'efficacité a été en faveur du clopidogrel (15 % vs 21,7 %, $p < 0,001$), différence due à une réduction du taux d'artères occluses sous clopidogrel (11,7 % vs 18,7 %, $p < 0,001$).

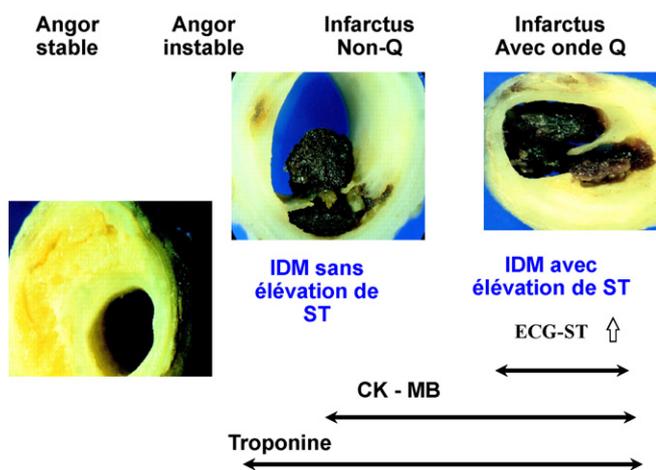


Figure 1 Classification des syndromes coronaires aigus suite à la nouvelle définition de l'infarctus publiée en 2000 [1]. Plaque stable au cours de l'angor stable, thrombus non occlusif au cours du SCA ST- et thrombus occlusif en cas de SCA ST+.

Il existe un continuum dans la gravité de la maladie coronaire, depuis l'angor stable jusqu'à l'infarctus transmural avec une onde Q. En matière de syndrome coronaire aigu, la classification ancienne incluant syndrome de menace (angor instable ou infarctus non Q) et infarctus avec onde Q a été remplacée par une classification dichotomique basée sur des critères électrocardiographiques précis : infarctus sans élévation persistante du segment ST (regroupant angor instable et infarctus non Q) et infarctus avec élévation persistante du segment ST (infarctus avec onde Q). Dans ce dernier cas de figure, un seul examen est déterminant pour le diagnostic et la mise en route du traitement, c'est l'ECG, associé bien sûr aux données cliniques.

$p < 0,001$), sans différence significative sur la mortalité. Le taux d'événements hémorragiques a été identique entre les deux groupes (1,1% vs 1,3%, $p = 0,64$). L'étude COMMIT a été effectuée en Chine sur 45 852 patients randomisés entre clopidogrel (75 mg/j, sans dose de charge) ou placebo [6]. Le simple fait d'associer 75 mg de clopidogrel à l'aspirine a réduit la mortalité toutes causes : 7,5% vs 8,1% ($p < 0,03$) sans augmenter le risque hémorragique.

Anti-GP IIb/IIIa. L'adjonction d'antiplaquettaires puissants, inhibant la voie finale de l'agrégation plaquettaire (anti-GP IIb/IIIa), est apparue très tôt comme une option séduisante pour optimiser le taux de perméabilité coronaire et réduire le risque hémorragique. Suite aux résultats des essais ASSENT 3, GUSTO V, ENTIRE-TIMI 23 et FINESSE, la mortalité n'a pas été significativement réduite et le risque hémorragique était constamment augmenté [7–10]. En 2010, il n'est pas recommandé d'associer fibrinolyse et anti-GP IIb/IIIa.

Les nouvelles thiényopyridines, prasugrel et ticagrélor, n'ont pas été testées en association avec la fibrinolyse.

Anticoagulants

Héparine non fractionnée. Paradoxalement, l'héparine non fractionnée (HNF) n'avait jamais été validée en phase aiguë d'infarctus. La validation a été faite avec une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), la réviparine vs placebo dans l'étude CREATE sur 15 570 patients [11]. À 30 jours, la réviparine réduit significativement la mortalité : 9,8% vs

11,3% ($p = 0,005$). L'association d'agents antithrombotiques, à des agents fibrinolytiques à demi-vie courte est néanmoins cohérente. La dose d'HNF reposait sur les données d'ASSENT-2 en association avec le ténecteplase et le rt-PA : bolus initial de 60 UI/kg sans dépasser 4000 UI suivi d'une perfusion continue de 12 UI/kg/h avec un maximum de 800 UI/h et une évaluation de la coagulation dès la troisième heure. Sauf indication particulière (fibrillation auriculaire), il n'y a pas de bénéfice à continuer au-delà de la 48^e heure.

Héparines de bas poids moléculaire. L'énoxaparine a été évaluée dans une grande étude incluant 20 749 patients avec SCA ST+, tous traités par fibrinolyse (EXTRACT-TIMI 25) [12]. L'énoxaparine a été ajustée à l'âge (30 mg IV en bolus, puis 1 mg/kg/12 h avant 75 ans ; après 75 ans, 0,75 mg/kg/12 h sans bolus) et comparée à l'HNF. Le critère primaire d'évaluation associait décès et réinfarctus à 30 jours. Le bénéfice, en faveur de l'énoxaparine, est supporté essentiellement par une baisse significative du taux de réinfarctus (baisse de 33%, $p < 0,0001$), alors que la baisse de 8% de la mortalité n'était pas significative. Malgré une augmentation du risque hémorragique sous énoxaparine, le bénéfice clinique net, associant efficacité et sécurité, restait en faveur de l'énoxaparine.

L'énoxaparine a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM), en association avec la fibrinolyse, aux doses de l'étude EXTRACT [12].

Fondaparinux. Le fondaparinux (Arixtra[®]) est un agent anti-Xa exclusif qui a obtenu son AMM dans la prévention du risque thrombo-embolique veineux postopératoire à la dose de 2,5 mg/j SC. L'étude OASIS-6 a recruté 12 092 patients avec SCA ST+ dont 31% ont été traités par angioplastie primaire et 45% par fibrinolyse [13]. Le fondaparinux (2,5 mg/j SC) a été comparé, soit à l'HNF, soit au placebo. Le critère composite principal, associant mortalité et réinfarctus à 30 jours, a été réduit significativement (11,2% vs 9,7%, $p = 0,008$) avec une réduction significative de la mortalité (7,8% vs 8,9%, $p = 0,026$). Le bénéfice conféré par le fondaparinux était enregistré dans le groupe des patients qui avaient reçu le placebo, ceux traités par des agents fibrinolytiques non fibrinospécifiques (streptokinase[®]) correspondant finalement aux patients ne recevant pas d'HNF [14].

En 2010, le fondaparinux n'est pas recommandé en association avec la Metalyse[®].

Dérivés de l'hirudine. L'essai HERO-2 (17 073 patients) a testé la bivalirudine contre HNF en association avec la streptokinase [15]. La mortalité a été élevée (10%) dans les deux groupes mais comparable. Certes, les récurrences d'infarctus ont été moins nombreuses à j4 dans le groupe bivalirudine, 4,5% contre 3,5% avec l'HNF ($p = 0,001$), au prix d'un risque hémorragique accru.

En 2010, la bivalirudine n'est pas recommandée en association avec la fibrinolyse.

En cas de décision d'angioplastie primaire

En cas d'angioplastie primaire, l'urgentiste a estimé que le temps entre son ECG qualifiant et la désobstruction effective sera inférieure à 90 minutes. Le patient doit être admis directement en salle de cathétérisme.

Traitement antiplaquettaire

Aspirine. Une dose de charge de 250 mg IV est suffisante et sera relayée ensuite par une dose quotidienne entre 75 et 160 mg/j, à vie.

Clopidogrel. L'association avec le clopidogrel est indispensable, habituellement sous la forme d'une dose de charge de 600 mg, puis 75 mg/j.

Anti-GP IIb/IIIa. Les études spécifiquement menées au cours de l'infarctus aigu avec les anti-GP IIb/IIIa ont été effectuées initialement avec l'abciximab (Réopro®). Une méta-analyse a démontré clairement un bénéfice de l'utilisation de l'abciximab [16]. En comparant 12 602 patients sous abciximab contre 14 513 sous placebo, il existe une réduction significative de mortalité en faveur de l'abciximab, aussi bien à 30 jours (2,4% vs 3,4%, $p=0,047$) qu'au suivi à long terme (six à 12 mois) (4,4% vs 6,2%, $p=0,01$). Des résultats similaires ont été rapportés avec les petites molécules, tirofiban et eptifibatide, en comparaison avec l'abciximab, en termes de perméabilité angiographique, régression du segment ST et événements cardiovasculaires majeurs [17]. Le problème de l'heure de l'administration des anti-GP IIb/IIIa reste débattu. Il existe une tendance à une réduction de mortalité par une utilisation précoce des anti-GP IIb/IIIa, justifiant son administration en préhospitalier, « en route » vers l'angioplastie primaire [18], malgré la négativité de l'étude randomisée FINESSE [10].

Les nouveaux antiplaquetitaires. Le « prasugrel » (Efient®) est une thiénopyridine. Son principal avantage, par rapport au clopidogrel, est une rapidité d'action biologique plus grande en raison d'un nombre plus restreint d'étapes intermédiaires nécessaires à l'obtention du métabolite actif et se caractérise par l'absence de non-répondeurs (contre environ 30% avec les doses habituellement utilisées de clopidogrel). Le prasugrel (dose de charge de 60 mg suivie d'une dose d'entretien de 10 mg/j) a été validé dans l'étude TRITON-TIMI 38 (13 608 patients avec SCA) : réduction des événements cardiovasculaires majeurs au prix d'une augmentation significative des hémorragies majeures mais avec un bénéfice clinique net en faveur du prasugrel, en comparaison avec le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/j) [19]. Ces données sont confirmées dans le sous-groupe de patients présentant un SCA ST+ (3534 patients) mais on ne retrouve pas le sur-risque hémorragique [20]. Le prasugrel a d'ores et déjà obtenu son AMM au cours des SCA et devrait se substituer à court terme au clopidogrel au cours des SCA ST+.



	OR (95 CI)	P
Age \geq 65 ans	1.75 (1.35-2.25)	<0.001
\geq 3 Facteurs de risque	1.54 (1.16-2.06)	<0.003
Sténose coronaire > 50 %	1.70 (1.30-2.21)	<0.001
Modifications segment ST	1.51 (1.13-2.02)	<0.005
\geq 2 douleurs récentes \leq 24 h	1.53 (1.20-1.96)	<0.001
Aspirine dans les 7 jours	1.74 (1.17-2.59)	<0.006
Élévation des enzymes	1.56 (1.21-1.99)	<0.001

Figure 2 Évaluation du score de risque TIMI au cours du SCA ST- : il existe sept facteurs de risque indépendants corrélés avec la mortalité, le score de risque allant de 0 à 7, chaque facteur comptant 1 point.

La dernière-née des thiénopyridines, le « ticagrélol » (seule thiénopyridine à action réversible, de courte demi-vie, ne nécessitant pas de biotransformation), a été testée dans l'étude PLATO chez 18 624 patients atteints de SCA (ST+ et ST-) et randomisés entre ticagrélol (dose de charge de 180 mg, puis 90 mg 2 fois/j) et clopidogrel (dose de charge de 300 à 600 mg, puis 75 mg/j) [21]. À 12 mois, le ticagrélol réduit significativement la mortalité toutes causes (4,5% vs 5,9%, $p<0,001$), sans différence sur les hémorragies majeures (Fig. 2). Cependant, il existe un taux de complications hémorragiques intracérébrales fatales plus élevé, ce qui nécessitera une surveillance attentive dans la pratique courante quand le ticagrélol aura obtenu son AMM.

Anticoagulants

Héparine non fractionnée et héparine de bas poids moléculaire. Au cours de l'infarctus aigu traité par angioplastie, il est encore habituel d'utiliser l'HNF avec laquelle, la plupart des « angioplasticiens » sont familiers. Cependant, il existe des données suggérant une réduction des événements hémorragiques en utilisant les HBPM au cours des angioplasties coronaires [22]. L'étude française ATOLL (*Acute STEMI Treated with primary angioplasty and intravenous enoxaparin Or UFH to Lower ischemic and bleeding events at short- and Long-term follow-up*) est en cours. L'objectif est de randomiser 850 patients entre énoxaparine et HNF. Le critère de jugement primaire sera évalué à six mois : efficacité (décès, réinfarctus) et sécurité (complications hémorragiques). Les résultats sont attendus en 2010.

Fondaparinux. Le fondaparinux est autorisé au cours du SCA ST+ traité par angioplastie (étude OASIS-6) [13]. Cependant, un taux plus élevé de thromboses sur cathéter observées avec le fondaparinux nécessite d'y adjoindre une dose additionnelle d'HNF, dont la dose exacte (fixe ou adaptée au poids) est en cours d'évaluation dans l'étude OASIS-8.

Bivalirudine. La bivalirudine, anti-thrombine directe, a été testée au cours de l'angor stable (étude REPLACE-2) [23] et des SCA ST- (étude ACUITY) [24] en comparaison avec l'association HNF plus anti-GP IIb/IIIa : efficacité comparable mais réduction du risque hémorragique sous bivalirudine. L'étude HORIZONS a testé la bivalirudine au cours du SCA ST+ traité par angioplastie primaire en comparaison avec l'HNF associée à un anti-GP IIb/IIIa [25]. L'essai a randomisé 3602 patients. Les deux critères majeurs de jugement étaient évalués à 30 jours : taux d'hémorragies majeures et d'événements cardiovasculaires majeurs associant décès, réinfarctus, revascularisation de la lésion cible et accident vasculaire cérébral. La bivalirudine réduit le taux d'événements cardiovasculaires (9,2% vs 12,1%, $p=0,005$), ainsi que le taux d'hémorragies majeures (4,9% vs 8,3%, $p<0,001$). Les décès sont réduits à 30 jours (1,8% vs 2,9%, $p=0,03$). La bivalirudine devrait obtenir prochainement son AMM pour la phase aiguë de l'infarctus du myocarde en substitution à HNF plus anti-GP IIb/IIIa (bolus 0,75 mg/kg suivi d'une perfusion 1,75 mg/kg/h jusqu'à la fin de l'angioplastie, réduite ensuite à 0,25 mg/kg/h pendant quatre heures). L'étude EUROMAX (*EUROpean aMBulance Acs angioX trial*) aura pour but de comparer l'administration de bivalirudine en préhospitalier à HNF \pm anti-GP IIb/IIIa, chez 3680 patients.

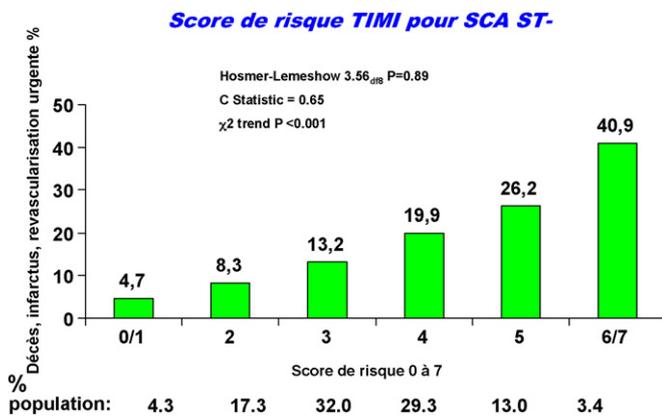


Figure 3 Corrélation entre le score de risque TIMI et le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire majeur. En bas, figure le pourcentage de la population qui présente en pratique le score de risque.

Syndrôme coronaire aigu sans sus-décalage permanent du segment ST [26]

La stratégie antithrombotique au cours des SCA ST- n'est pas fondamentalement différente de celle appliquée au cours des SCA ST+, à la différence près que la fibrinolyse est inutile, voire délétère. De plus, le degré d'urgence, notamment en termes de revascularisation, est moindre qu'au cours des SCA ST+, ne nécessitant pas dans la majorité des cas l'admission en salle de cathétérisme, mais une admission directe en unité de soins intensifs coronaires pour un traitement antithrombotique au préalable de tout geste de revascularisation, stratégie confirmée tout récemment par l'étude ABOARD [27]. Seules quelques exceptions nécessitent une prise en charge invasive urgente : instabilité hémodynamique, douleurs persistantes avec fluctuations électriques ou arythmies ventriculaires menaçant le pronostic vital [26].

La stratégie antithrombotique va également dépendre d'un score de risque qu'il est important de définir au cours des SCA ST-. Il existe de nombreux scores de risque, dont notamment les scores TIMI [28] (Fig. 3), PURSUIT [29] et

Efficacité de l'énoxaparine en fonction de l'élévation de la troponine

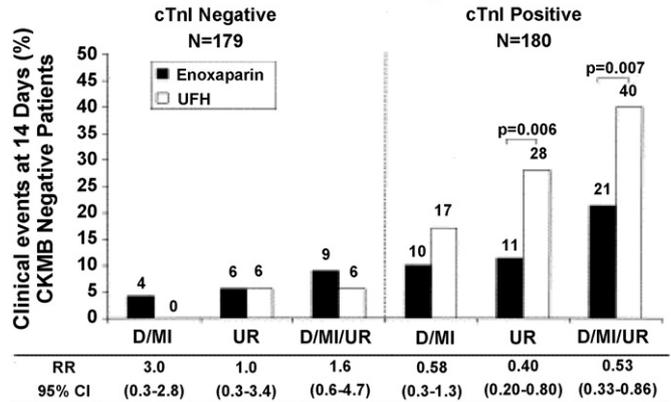


Figure 4 La supériorité de l'énoxaparine sur l'héparine non fractionnée est surtout marquée en cas d'élévation de la troponine.

GRACE [30], dont va dépendre le risque de mortalité (Fig. 4), un score d'autant plus élevé nous incitera à intensifier la puissance de nos traitements, anticoagulant et antiplaquettaire. L'efficacité de nos molécules dépend étroitement du score de risque, elles sont d'autant plus efficaces que le score est élevé (Fig. 5).

Antiplaquettaires

Aspirine

De longue date, l'aspirine a été validée au cours des SCA ST- et l'administration initiale de 250 mg IV suivie d'une dose orale de 75 à 160 mg/j est fondée sur des preuves scientifiques solides.

Clopidogrel

Le bénéfice de l'association avec le clopidogrel a été confirmé dans l'étude CURE comparant en association, avec l'aspirine, placebo et clopidogrel (dose de charge 300 mg, puis 75 mg/j) chez 12 562 patients [31]. Il existe une

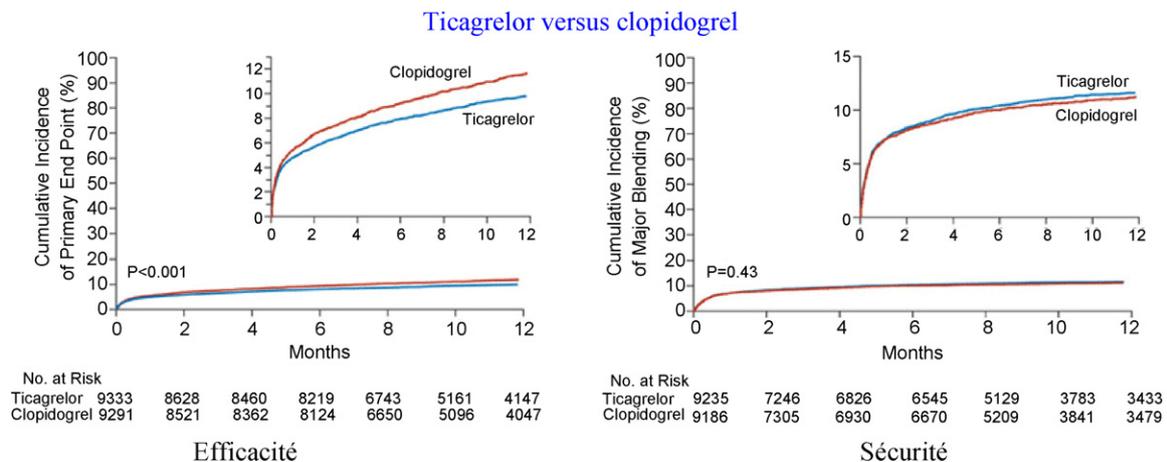


Figure 5 Efficacité et sécurité du ticagrélol au cours des syndromes coronaires aigus.

réduction des événements cardiovasculaires majeurs sous clopidogrel (9,3% vs 11,4%, $p < 0,001$) contre-balancé par une augmentation du risque hémorragique (3,7% vs 2,7%, $p = 0,001$), mais avec un bénéfice clinique net restant favorable pour le clopidogrel.

Anti-GP IIb/IIIa

Au cours des années 1990, tous les anti-GP IIb/IIIa, abciximab (Réopro®), eptifibatide (Intégrilin®) et tirofiban (Aggrastat®), ont obtenu leur AMM au cours des SCA ST–, respectivement suite aux études CAPTURE, PURSUIT et PRISM PLUS, bénéfice d'autant plus important que les patients avaient bénéficié en phase aiguë d'un geste de revascularisation. Toutes les données des anti-GP IIb/IIIa ont été reprises en méta-analyse sur 31 402 patients, mettant en évidence une réduction de 9% du risque relatif de décès et infarctus du myocarde qui passe de 10,8% à 11,8% sous placebo ($p = 0,015$) [32]. Les événements hémorragiques étaient constamment augmentés sous anti-GP IIb/IIIa, 2,4% vs 1,4% sous placebo ($p < 0,0001$). Les études faites à cette époque étaient menées en association avec l'HNF et l'aspirine, et les patients ne recevaient pas, pour la plupart, de façon systématique de thiényridines en association avec l'aspirine. Chez les patients prétraités par aspirine plus clopidogrel (dose de charge de 600 mg), le bénéfice des anti-GP IIb/IIIa est plus nuancé. Au cours de l'étude ISAR-REACT 2, 2022 patients prétraités par aspirine plus clopidogrel, le bénéfice de l'abciximab n'était retrouvé que chez les patients à haut risque (troponine élevée) sur un critère composite associant décès, infarctus et revascularisation urgente (13% vs 18,3%, $p = 0,02$), alors qu'il n'y avait pas de bénéfice additionnel de l'abciximab en cas de troponine normale (4,6% vs 4,6%, $p = 0,98$) [33]. De plus, il n'y a pas d'urgence à mettre d'emblée les patients (recevant d'abord aspirine plus clopidogrel) sous anti-GP IIb/IIIa à l'admission, mais plutôt de réserver cette utilisation en provisionnel, au moment du geste de revascularisation, comme cela a été rapporté récemment dans l'étude EARLY ACS avec l'eptifibatide [34].

Nouveaux antiplaquettaires

Comme citées précédemment, les nouvelles thiényridines, prasugrel et ticagrélol, ont été testées au cours des études TRITON-TIMI 38 et PLATO avec des résultats très prometteurs en comparaison avec le clopidogrel [19–21]. En 2009, seul le prasugrel a obtenu son AMM au cours des SCA, en association avec l'aspirine. D'autres molécules sont en développement !

Anticoagulants

Héparine non fractionnée et héparine de bas poids moléculaire

Comme au cours des SCA ST+, aucune étude n'avait démontré l'efficacité de l'HNF au cours des SCA ST–. Seule l'étude FRISC, effectuée avec une HBPM, la dalteparine (Fragmine®) avait montré une réduction significative du risque de décès

et d'infarctus en comparaison avec le placebo (1,8% vs 4,8%) [35]. Les autres HBPM ayant obtenu leur AMM au cours des SCA ST–, énoxaparine (Lovenox®) et nadroparine (Fraxiparine®), ont été retenues suite respectivement aux études ESSENCE et FRAXIS, effectuées en comparaison avec l'HNF. Les études les plus nombreuses ont été effectuées avec l'énoxaparine, expliquant que cette dernière molécule soit la plus utilisée en pratique courante (1 mg/kg/12 h, déconseillée si la *clearance* de la créatinine est inférieure à 30 ml/min).

Fondaparinux

De fait, le fondaparinux a été comparé à l'énoxaparine au cours de l'étude OASIS 5: 20 078 patients ont été randomisés entre fondaparinux (2,5 mg/j) et énoxaparine (1 mg/kg/12 h) pour une durée de six jours [36]. À neuf jours, sur un critère composite associant décès, infarctus ou ischémie réfractaire, il y avait équivalence entre fondaparinux et énoxaparine (5,8% vs 5,7%), mais avec une réduction du risque hémorragique sous fondaparinux (2,2% vs 4,1%, $p < 0,001$).

Bivalirudine

La bivalirudine a été testée contre HNF plus anti-GP IIb/IIIa chez 13 819 patients présentant un SCA ST– au cours de l'étude ACUITY [24]. Sur un critère composite associant décès, infarctus et revascularisation urgente pour ischémie, la bivalirudine s'est avérée non inférieure à l'association HNF plus anti-GP IIb/IIIa (7,8% vs 7,3%, $p = 0,32$), mais avec une nette réduction du risque hémorragique (3,0% vs 5,7%, $p < 0,001$). La bivalirudine a obtenu son AMM pour le traitement des SCA ST– en phase aiguë, se substituant ainsi à l'association HNF plus anti-GP IIb/IIIa.

Perspectives

Antiplaquettaires

L'étude CURRENT-OASIS 7, présentée au congrès européen de cardiologie à Barcelone en septembre 2009, a précisé les doses optimales d'aspirine et de clopidogrel au cours des SCA ST+ et SCA ST– [37]. Au cours de cet essai international multicentrique, 25 087 patients ont été randomisés entre clopidogrel à dose renforcée (600 mg en dose de charge, 150 mg/j pendant cinq jours, puis 75 mg/j) et la dose habituelle (300 mg, puis 75 mg/j), et dans chaque groupe de traitement deux doses d'aspirine ont été administrées, 300–325 mg vs 75–100 mg. À 30 jours, la dose plus forte de clopidogrel réduit significativement de 15% le taux de décès, infarctus et accident vasculaire cérébral (Fig. 6) avec une réduction relative du risque de thrombose de *stents* de 42%, au prix d'un excès d'hémorragies graves mais non fatales. Les deux doses d'aspirine n'ont pas montré de différence en termes d'efficacité et de sécurité. D'emblée, la question se pose : à ces doses renforcées de clopidogrel, prasugrel et ticagrélol sont-ils vraiment supérieurs? Seuls des essais ultérieurs permettront de le préciser.

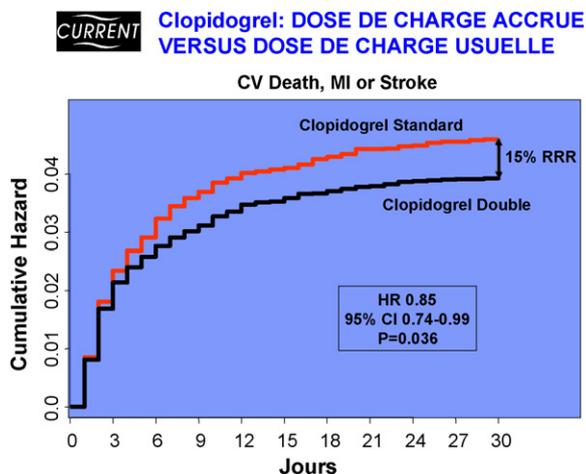


Figure 6 Apport d'une dose de charge accrue de clopidogrel (600 mg, puis 150 mg/j pendant cinq jours, puis 75 mg/j) par rapport aux doses conventionnelles (300 mg, puis 75 mg/j) sur la réduction des événements cardiovasculaires majeurs au cours des syndromes coronariens aigus (présenté à l'European Congress of Cardiology, Barcelone, 2009, non encore publié).

Anticoagulants

De nouveaux anticoagulants sont en développement, anti-II (dabigatran) et anti-Xa (apixaban, rivaroxaban et otamixaban). La plupart de ces agents ont été validés dans la prévention de la thrombose veineuse après chirurgie orthopédique et certains ont déjà obtenu leur AMM (dabigatran, Pradaxa®). Ces nouvelles molécules sont actuellement en évaluation au cours des SCA. L'étude RE-DEEM, phase 2, avec le dabigatran vient de se terminer avec 1800 patients randomisés. L'otamixaban est un agent anti-Xa utilisable par voie intraveineuse. Une étude de phase 2 (SPECIA-ACS1 TIMI 42) confirme un profil d'efficacité et de sécurité comparable à une association d'HNF plus eptifibatide [38]. Une étude de phase 2a a été réalisée avec le rivaroxaban, anti-Xa utilisé par voie orale. Celui-ci était, soit associé à l'aspirine seule, soit à l'association aspirine plus clopidogrel. Il existe une augmentation dose-dépendante du risque hémorragique. Le rivaroxaban réduit le risque de décès, infarctus et accident vasculaire cérébral en comparaison avec le placebo (3,9 % vs 5,5 %, $p=0,027$) [39]. Au cours de l'étude APPRAISE, il existe une augmentation dose-dépendante du risque hémorragique avec l'apixaban et une tendance non significative à une réduction des événements ischémiques [40].

Stratégies

De nouvelles stratégies (doses, associations...) seront développées dans l'avenir afin d'augmenter l'efficacité de nos médicaments antithrombotiques. Il ne faut pas méconnaître qu'à augmenter l'efficacité de ces médicaments, on augmente le plus souvent les complications hémorragiques, clairement identifiées comme facteur de surmortalité à moyen terme. Le rapport bénéfice/risque nécessite d'être évalué à chaque étape, à la fois pour chaque nouvelle molécule mais également pour tout changement de stratégie.

Conflits d'intérêts

Invité en qualité d'intervenants pour : Boehringer Ingelheim, AbbottVascular.

Interventions ponctuelles : rapport d'expertises pour la Haute Autorité de santé.

Références

- [1] Alpert JS, Thygesen K, Antman EM, Bassand JP. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
- [2] van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
- [3] Bassand JP, Danchin N, Filippatos G, et al. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:2733-41.
- [4] ISIS-2. (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial on intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
- [5] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
- [6] COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
- [7] The Assessment of the Safety and Efficacy of a new Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13.
- [8] The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combined reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905-14.
- [9] Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, et al. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction. Results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 trial. *Circulation* 2002;105:1642-9.
- [10] Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al., The FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205-17.
- [11] The CREATE Trial Group Investigators. Effects of reviparin, a low molecular weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA* 2005;293:427-36.
- [12] Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1477-88.
- [13] The OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. The OASIS-6 Randomised Trial. *JAMA* 2006;295:1519-30.
- [14] Peters RJG, Joyner C, Bassand JP, et al., The OASIS-6 Investigators. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic

- therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J* 2008;29:324–31.
- [15] The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 trial investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855–63.
- [16] De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction. A meta-analysis of randomised trials. *JAMA* 2005;293:1759–65.
- [17] De Luca G, Ucci G, Cassetti E, Marino P. Benefits from small molecules administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1668–73.
- [18] Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction. A meta-analysis. *JAMA* 2004;292:362–6.
- [19] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, et al., the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
- [20] Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al., The TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723–31.
- [21] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al., The PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
- [22] Dumaine R, Borentain M, Bertel, et al. Intravenous low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin in percutaneous coronary intervention: quantitative review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:2423–30.
- [23] Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853–63.
- [24] Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203–16.
- [25] Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al., The HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–30.
- [26] Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. The task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–660.
- [27] Montalescot G, Cayla G, Collet JP, et al., The ABOARD Investigators. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes. A randomized clinical trial. *JAMA* 2009;302:947–54.
- [28] Antman EM, Cohen M, Bernink PJL, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–42.
- [29] Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT investigators. *Circulation* 2000;101:2557–67.
- [30] Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345–53.
- [31] The 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.
- [32] Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189–98.
- [33] Kastrati A, Mchilli J, Neumann FJ, et al., The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary intervention after clopidogrel pretreatment. The ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA* 2006;295:1531–8.
- [34] Giugliano RP, White JA, Bode C, et al., The EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176–90.
- [35] Fragmin during instability in coronary artery disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561–8.
- [36] Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomised, 2 × 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J* 2008;156:1080–8.
- [37] The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464–76.
- [38] Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SPECIA-ACS 1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2009;374:787–95.
- [39] Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al., On behalf of the ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29–38.
- [40] APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. Results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) Trial. *Circulation* 2009;119:2877–85.