

Traitements antiplaquettaire et anticoagulant des syndromes coronariens aigus

Antiplatelet and Anticoagulation Treatments in Acute Coronary Syndromes

O. Nallet · J. Pascal · D. Millischer

Reçu le 20 octobre 2015 ; accepté le 8 janvier 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé Les antithrombotiques ont une place essentielle dans le traitement des syndromes coronariens aigus (SCA). Différentes associations d'antiplaquettaires et d'anticoagulants sont possibles. Les traitements antithrombotiques les plus puissants réduisent la survenue des événements ischémiques, mais augmentent les complications hémorragiques. Trouver le point d'équilibre entre les deux risques est un des défis de la prise en charge des SCA.

Mots clés Syndrome coronarien aigu · Traitement antithrombotique · Double antiagrégation plaquettaire · Hémorragie

Abstract Antithrombotic therapy is an essential part of the management of acute coronary syndromes. Therapy with numerous combinations of antiplatelet and anticoagulant drugs is possible. In general, a more potent antithrombotic effect is associated with a decreased risk of ischemic events but an increased risk of bleeding. Finding the right balance remains a major challenge.

Keywords Acute coronary syndrome · Antithrombotic therapy · Dual antiplatelet therapy · Hemorrhage

Introduction

Les syndromes coronariens aigus (SCA) sont habituellement la conséquence d'une rupture ou d'une érosion de plaque d'athérome avec formation d'un thrombus qui conduit à une diminution du flux coronaire et/ou à des embols plaquettaires distaux (infarctus de type 1 de la classification universelle de l'infarctus) [1,2]. Les SCA regroupent l'angor ins-

table, les SCA avec sus-décalage (STEMI) et sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI). La forme clinique dépend du degré d'occlusion artérielle (flux TIMI) et sa durée, du territoire en aval de la lésion coupable, des lésions coronaires associées, du préconditionnement myocardique et, enfin, de l'anatomie coronaire. Avec le développement des troponines hypersensibles, qui permettent de détecter des nécroses cellulaires limitées, l'incidence des NSTEMI a augmenté et celle de l'angor instable a diminué [3]. Ces dernières années, les progrès considérables de la cardiologie interventionnelle et des traitements antithrombotiques ont réduit la mortalité et la morbidité des SCA. Les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants sont un élément essentiel du traitement [4,5].

Agents antiplaquettaires

Aspirine

L'aspirine reste le traitement de référence dans la prévention des événements ischémiques de la maladie athéromateuse. Elle inhibe de façon irréversible la cyclo-oxygénase COX 1 des plaquettes, qui est une enzyme clé dans la production de thromboxane A₂, puissant activateur et recruteur des plaquettes [6].

Dans les SCA, on utilise de faibles doses quotidiennes (75 à 100 mg) après une dose de charge (150 à 300 mg p.o. d'aspirine non enrobée ou 80 à 150 mg en intraveineux direct [IVD]) [7,8]. Il n'y a pas de bénéfice démontré aux posologies supérieures à 100 mg, mais un accroissement des saignements [9].

Après la survenue d'un SCA, l'aspirine diminue la mortalité ou les récurrences d'infarctus de 40 à 50 % [10]. Le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique est discrètement augmenté par un traitement au long cours. L'incidence des complications hémorragiques essentiellement gastriques est de 1 à 3 % par an.

O. Nallet (✉) · J. Pascal · D. Millischer
Service de cardiologie GHIRM, 10, rue du Général-Leclerc,
F-93370 Montfermeil, France
e-mail : olivierparisnallet@gmail.com

Résistance à l'aspirine

C'est un phénomène rare chez les patients qui prennent leur traitement et n'ont pas de troubles de l'absorption intestinale [11]. La survenue d'un SCA chez un patient traité par aspirine n'implique pas nécessairement une résistance à ce traitement et les tests in vitro ne sont pratiqués que par certaines équipes dans un but de recherche.

Allergie à l'aspirine

Elle peut être grave, et les antécédents d'allergie vraie sont une contre-indication absolue. Une désensibilisation peut être proposée aux patients allergiques afin de leur permettre de bénéficier du traitement optimal lors d'un SCA, en particulier en cas d'angioplastie [12,13]. La procédure de désensibilisation consiste à donner de faibles doses croissantes d'aspirine (par exemple : 5, 10, 20, 40 puis 75 mg en quelques heures) sous stricte surveillance [12]. En l'absence de complications allergiques, l'aspirine est donnée à vie, car l'interruption du traitement fait perdre le bénéfice de la désensibilisation. L'avis d'un allergologue est souhaitable. La procédure doit être organisée à l'avance avec la pharmacie pour la préparation des échantillons d'aspirine. En urgence, les anti-G2b-3a permettent d'encadrer une angioplastie jusqu'à la désensibili-

sation [14]. Si la contre-indication à l'aspirine est définitive, le traitement au long cours est mal défini. L'association clopidogrel et AVK est une solution alternative [15]. Il n'y a pas de données avec les anticoagulants oraux directs (AOD) aux doses prescrites pour la prévention des accidents emboliques de la fibrillation auriculaire (FA). Par contre, le rivaroxaban à faibles doses 2,5 mg × 2 associé à l'aspirine et au clopidogrel a fait la preuve de son efficacité après une angioplastie pour un SCA [16]. Mais cette association sans aspirine n'a pas été évaluée.

Inhibiteurs oraux du récepteur P2Y12

Ils inhibent sélectivement l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP en bloquant le récepteur P2Y12 des plaquettes (Tableau 1) [3]. Le clopidogrel, la ticlopidine et plus récemment le prasugrel sont des thiényopyridines. Ce sont des prodrogues, qui sont d'abord métabolisées par le foie pour être actives. Elles ont une action irréversible sur les plaquettes. La ticlopidine a été abandonnée à cause de ses effets secondaires hématologiques.

Le ticagrelor est un antagoniste direct et réversible du récepteur P2Y12.

Le ticagrelor et le prasugrel sont plus puissants, d'action plus rapide et d'un effet antiagrégant plus prévisible que le

Tableau 1 Les inhibiteurs oraux du récepteur P2Y12			
	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Dose de charge et d'entretien	300 à 600 mg puis 75 mg/j	60 mg puis 10 mg/j	180 mg puis 90 mg × 2/j
Réversibilité de la fixation à P2Y12	Irréversible	Irréversible	Réversible
Activation	Prodrogue avec un métabolisme hépatique variable	Prodrogue avec un métabolisme hépatique constant	Inhibiteur direct de P2Y12
Début de l'effet antiagrégant après dose de charge ^a	2 à 6 heures	30 minutes	30 minutes
Durée de l'effet	3 à 10 jours	7 à 10 jours	5 à 10 jours
Arrêt avant une chirurgie programmée	5 jours	7 jours	5 jours
Insuffisance rénale de stade 5 (DFG < 15 ml/min par 1,73 m ²)	À réserver à certaines indications (ex. : prévention des thromboses de stent)	Non recommandé	Non recommandé
Contre-indications	Risque hémorragique élevé Insuffisance hépatique sévère	Risque hémorragique élevé Insuffisance hépatique sévère Antécédents d'AIT, d'AVC ischémique et hémorragique Non recommandé si poids < 60 kg ou âge > 75 ans	Risque hémorragique élevé Insuffisance hépatique modérée à sévère Antécédents d'hémorragies cérébrales Associations aux puissants inhibiteurs de CYP3A4 ^b

^a Délai avant une inhibition de 50 % de l'agrégation induite par l'ADP (variable selon l'absorption digestive).

^b Kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir, atazanavir.

clopidogrel. Dans les recommandations actuelles, ils représentent le traitement de référence en association avec l'aspirine dans l'année qui suit un SCA en l'absence de leurs contre-indications respectives [3,7,17].

Le début de l'effet antiagrégant après une dose de charge orale varie selon la molécule et l'absorption intestinale [3]. Les valeurs données dans le Tableau 1 sont approximatives. Elles correspondent à une inhibition d'environ 50 % de l'agrégation induite par l'ADP et pas à un plein effet antiagrégant, qui n'est présent que plusieurs heures après. Ces mesures ont été faites surtout chez des patients stables ou des volontaires sains, et rarement lors de SCA. De plus, une diminution de l'absorption intestinale retarde le début de l'effet des traitements oraux. C'est le cas dans l'arrêt cardiaque, le choc cardiogénique, après la prise de morphine, mais aussi dans les STEMI [18–20].

Clopidogrel

Le clopidogrel subit une biotransformation au niveau hépatique. Une première voie métabolique le transforme en un métabolite inactif. Une seconde voie métabolique transforme les 15 % restants en un métabolite actif [3,4].

Le clopidogrel a un délai d'action de plusieurs heures après une dose de charge orale.

La double antiagrégation plaquettaire (DAP), aspirine et clopidogrel, diminue le risque de récurrence ischémique après un SCA comparée à l'aspirine seule [21].

La capacité du clopidogrel à inhiber l'agrégation plaquettaire varie d'un patient à l'autre. Cette variabilité interindividuelle est liée en grande partie au polymorphisme génétique des cytochromes qui le métabolisent [22]. Le plus important de ces isoenzymes est le CYP2C19. L'allèle CYP2C19*1 correspond à un métabolisme fonctionnel complet, tandis que les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 ne sont pas fonctionnels. Les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 représentent la majorité des allèles à fonction réduite chez les métaboliseurs lents caucasiens et asiatiques. L'effet antiagrégant du clopidogrel est diminué en présence de ces génotypes, et l'incidence des événements cardiovasculaires est plus élevée chez les patients hyporépondeurs [23]. L'influence du polymorphisme génétique sur le pronostic pose le problème de l'intérêt des tests de fonction plaquettaire et/ou de profil génétique pour dépister les patients résistants au clopidogrel. Bien qu'environ 30 % des patients aient une réponse diminuée à cette molécule, l'intérêt de ces tests, notamment le *verifynow*, n'a pas été démontré en routine. Jusqu'à présent les études n'ont pas montré le bénéfice d'un ajustement des doses de clopidogrel ou d'un relais par prasugrel chez les patients hyporépondeurs [24,25]. Actuellement, ils peuvent être proposés chez certains patients, par exemple après une thrombose de stent sous clopidogrel chez un patient observant [3].

Dans le SCA, le clopidogrel est réservé aux situations où le risque hémorragique élevé contre-indique les antiplaquettes plus puissants. C'est le cas des patients qui reçoivent un traitement anticoagulant au long cours ou qui ont été traités par thrombolyse.

Bien que les inhibiteurs de la pompe à protons, oméprazole et ésomeprazole, diminuent l'effet du clopidogrel en inhibant le CYP2C19, les conséquences cliniques de cette interaction sont incertaines. L'European Medicines Agency et la Food and Drug Administration (FDA) ont créé une alerte pour éviter cette association. Il est préférable d'utiliser des inhibiteurs de la pompe à protons ayant un moindre effet inhibiteur sur le CYP2C19 comme le pantoprazole, même si cette recommandation repose sur des études pharmacodynamiques et non cliniques [26]. Après un SCA, les inhibiteurs de la pompe à protons sont indiqués si le risque de saignements digestifs est élevé : antécédents d'ulcère ou d'hémorragie gastro-intestinale ; traitement anticoagulant, AINS ou corticoïdes ; ou au moins deux des facteurs de risque suivants : âge supérieur à 65 ans, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, infection à *Helicobacter pylori*, alcoolisme [3].

Prasugrel

Le prasugrel est une prodrogue qui est rapidement métabolisée par le foie en un métabolite actif qui se lie de façon irréversible aux récepteurs P2Y12. C'est un antiagrégant puissant, dont l'efficacité a été démontrée chez les patients traités par angioplastie [4,27].

Pour comparer le prasugrel au clopidogrel, 13 608 patients avec un SCA (NSTEMI de ST à risque modéré ou élevé et STEMI) ont été inclus dans l'essai TRITON TIMI 38 avec soit une angioplastie primaire dans les 12 heures de la douleur, soit une angioplastie différée après la 12^e heure et avant le 14^e jour [28]. La randomisation était faite après coronarographie, et seuls les patients programmés pour une angioplastie étaient éligibles. Le critère primaire de jugement (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou AVC non fatal) est survenu chez 12,1 % des patients avec le clopidogrel et 9,9 % avec le prasugrel (HR : 0,81 ; $p < 0,001$). La mortalité globale et la mortalité cardiovasculaire ont été identiques avec les deux molécules. L'incidence des thromboses de stent a été nettement diminuée par le prasugrel (1,1 vs 2,4 % ; $p < 0,001$). Les complications hémorragiques ont été plus fréquentes avec le prasugrel comparé au clopidogrel, avec respectivement 2,4 vs 1,8 % de saignements majeurs : 0,4 vs 0,1 % de décès par saignement ; 13,4 vs 3,2 % de saignements liés aux pontages ; l'incidence de saignements intracrâniens était de 0,3 % dans les deux groupes.

Dans les STEMI et chez les diabétiques avec un NSTEMI, le prasugrel était particulièrement bénéfique en termes de survenue d'événements ischémiques et n'était pas associé à plus d'hémorragies [29,30].

Aucun bénéfice n'a été observé au-delà de 75 ans, chez les patients de moins de 60 kg et en cas d'antécédents d'AVC ou d'AIT. Le prasugrel est déconseillé chez ces patients, et une posologie plus faible à 5 mg peut leur être proposée. De même, le bénéfice du prasugrel n'a été démontré que chez des patients présentant un SCA et traités par angioplastie. Il n'a donc pas sa place pour le moment en cas de traitement médical seul.

Les analyses génétiques réalisées à partir de TRITON TIMI 38 n'ont pas montré de conséquences métaboliques ou cliniques liées au polymorphisme du CYP2C19 [27].

Ticagrelor

Le ticagrelor est un antagoniste oral, directement actif, avec une liaison réversible et sélective au récepteur P2Y₁₂ [4]. Il s'agit du traitement le plus rapidement efficace parmi les inhibiteurs oraux de P2Y₁₂, avec un effet antiagrégant plaquettaire maximal entre deux et quatre heures après le début du traitement. Ce n'est pas une prodrogue, contrairement aux thiényopyridines, et son effet n'est pas affecté par le génotype du CYP2C19.

Les inhibiteurs puissants de CYP3A4 (kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir) exposent au risque de surdosage en ticagrelor et ne doivent pas lui être associés [3]. Il faut donc être attentif chez les patients traités pour une infection VIH, chez qui l'atazanavir est une molécule couramment utilisée.

Les antécédents d'AVC hémorragique le contre-indiquent [17]. Il peut être prescrit après un AVC ischémique.

L'efficacité de la molécule a été évaluée dans l'étude PLATO. Dans cette étude, 18 624 patients avec un SCA ont été randomisés entre le clopidogrel (dose de charge de 300 à 600 mg à la discrétion du prescripteur puis 75 mg/j) et le ticagrelor (180 mg puis 90 mg × 2) : STEMI de moins de 24 heures avec une intention d'angioplastie primaire ; NSTEMI à risque élevé ou intermédiaire planifié pour une stratégie invasive ou non [31]. Les anti-G2b-3a ont été prescrits dans 26 % des cas. Une angioplastie a été réalisée chez 64 % des patients avec un délai entre la première prise du traitement de 25 minutes pour les STEMI et un peu moins de quatre heures pour les NSTEMI.

Après un suivi de 12 mois, le critère primaire de jugement combiné (décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde, AVC) est survenu dans 9,8 % des cas avec le ticagrelor et 11,7 % avec le clopidogrel ($p < 0,001$).

La mortalité globale a été réduite par le ticagrelor (4,5 vs 5,9 % avec le clopidogrel ; $p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence sur le risque d'AVC.

L'incidence globale des saignements majeurs était identique (ticagrelor : 11,6 % et clopidogrel : 11,2 %), mais les saignements majeurs non liés à un pontage ont été plus fréquents avec le ticagrelor (4,5 vs 3,8 % ; $p = 0,03$). Il y a eu

davantage d'hémorragies cérébrales létales avec le ticagrelor (11 cas ; 0,1 %) qu'avec le clopidogrel (un cas ; 0,01 % ; $p = 0,03$), mais moins d'hémorragies fatales dans les autres localisations. L'augmentation modeste du risque hémorragique avec cet antiplaquettaire puissant est certainement liée au caractère réversible de son action.

Le bénéfice du ticagrelor a été retrouvé chez les patients dilatés ou traités médicalement. Néanmoins, la différence n'atteignait pas la significativité pour le critère primaire de jugement dans le sous-groupe des STEMI (10,8 % sous clopidogrel vs 9,4 % sous ticagrelor ; $p = 0,07$).

Aux États-Unis, les résultats ont été plus favorables au clopidogrel. Aucune explication n'est satisfaisante pour expliquer cette différence de résultats selon la géographie. Le ticagrelor a malgré tout été approuvé par la FDA en 2011 pour le traitement des SCA.

En cas de pontage non urgent, le protocole recommandait un arrêt du ticagrelor 24 à 72 heures avant l'intervention et de cinq jours pour le clopidogrel. La mortalité globale et cardiovasculaire a été plus faible avec le ticagrelor sans excès de saignement [32].

Le ticagrelor peut être responsable de dyspnée au début de traitement, en particulier en cas d'antécédents d'asthme ou de bronchite chronique, qui ne sont pas des contre-indications. Les épreuves fonctionnelles respiratoires ne sont pas modifiées, et le mécanisme de la dyspnée est mal connu. L'augmentation de l'adénosine extracellulaire liée à l'effet inhibiteur de sa recapture par le ticagrelor est une explication possible à cet effet secondaire [33].

Des pauses ventriculaires et une bradycardie sinusale ont été également observées, sans augmentation des syncopes et des implantations de pacemaker.

Anti-G2b-3a

Les inhibiteurs du complexe G2b-3a (abciximab, eptifibatide, tirofiban) bloquent la dernière étape de l'agrégation plaquettaire et sont des antiagrégants très puissants d'action immédiate [4]. Ils sont administrés par voie intraveineuse, avec un bolus puis une perfusion, avec une adaptation des doses à la fonction rénale pour l'eptifibatide et le tirofiban. Les principaux effets secondaires sont les saignements et les thrombopénies. Le taux de plaquettes doit être surveillé dans les six premières heures du traitement, puis tous les jours pendant la perfusion.

Ils sont apparus dans les années 1990 et n'ont pas été évalués spécifiquement avec les nouveaux inhibiteurs de P2Y₁₂. Actuellement, leur utilisation a nettement diminué avec la diffusion du prasugrel et du ticagrelor. Les anti-G2b-3a sont essentiellement prescrits après la coronarographie ou pendant l'angioplastie en cas de volumineux thrombus, d'embols distaux avec ou sans *no reflow* ou lors de complications thrombotiques de l'angioplastie [7].

Dans les NSTEMI, leur intérêt en routine avant la coronarographie n'a pas été démontré et ils sont déconseillés avant de connaître l'anatomie coronaire.

Dans les STEMI, les anti-G2b-3a en association avec l'héparine avant la coronarographie ou pendant l'angioplastie peuvent être prescrits, avec un niveau de recommandation IIB [17]. Ils peuvent être débutés en salle de coronarographie chez les patients qui n'ont pas été prétraités par des antiplaquettaires oraux.

Ils sont une solution en cas d'angioplastie urgente si l'aspirine est contre-indiquée, quand la voie orale est impossible ou chez des patients à très haut risque thrombotique, qui doivent avoir une intervention chirurgicale nécessitant l'arrêt temporaire des inhibiteurs de P2Y12.

Après une thrombolyse, ils sont contre-indiqués en association avec l'aspirine et le clopidogrel et il y a très peu de données avec l'aspirine seule.

Nouveaux antiplaquettaires

Le cangrelor est un analogue intraveineux de l'ATP, qui bloque de façon réversible et avec une grande affinité le récepteur P2Y12 des plaquettes. Il a une demi-vie brève de moins de dix minutes et la fonction plaquettaire récupère dans les 60 minutes qui suivent son arrêt. Des résultats favorables par rapport au clopidogrel ont été rapportés en angioplastie, mais il n'a été comparé ni au ticagrelor ni au prasugrel [34].

Le vorapaxar est un inhibiteur oral d'un récepteur plaquettaire principal de la thrombine PAR-1. Il semble apporter un bénéfice modeste comparé à l'aspirine et au clopidogrel, avec un risque hémorragique significatif, en particulier cérébral [3].

La FDA et l'European Medical Agency ont donné un avis favorable pour ces agents, dont la place reste à déterminer. Ils ne sont pas disponibles en France.

Délai d'administration des antiplaquettaires

Dans tous les cas et en l'absence de contre-indication formelle, l'aspirine est débutée dès le diagnostic de SCA par voie orale ou intraveineuse.

NSTEMI

L'intérêt d'un traitement très précoce dans les NSTEMI a été évalué avec le prasugrel dans l'étude ACCOAST et ne s'est pas avéré positif [35,36]. Les patients qui avaient une prise en charge invasive ont été randomisés en deux groupes avec des traitements donnés en double insu : un groupe prétraitement avec 30 mg de prasugrel débuté dès la randomisation, puis 30 mg lors de l'angioplastie ; un groupe témoin, dans lequel les patients recevaient 60 mg de prasugrel

après la coronarographie et avant l'angioplastie si elle était indiquée. La coronarographie devait être faite entre 2 et 48 heures après la randomisation. Le délai médian entre la première dose de prasugrel ou de placebo et l'angioplastie a été de 4,3 heures. À 30 jours, le traitement précoce par le prasugrel n'a pas diminué les complications ischémiques. Mais les complications hémorragiques graves ont été plus fréquentes avec 2,8 % d'hémorragies majeures chez les patients prétraités et 1,5 % chez les patients qui recevaient le prasugrel après la coronarographie, et seulement en cas d'angioplastie ($p = 0,002$).

Les résultats de cette étude peuvent être expliqués par l'inclusion rapide de patients qui, en fait, n'avaient pas de SCA et qui ont donc été exposés à un risque hémorragique inutile avec une molécule puissante. En effet, le diagnostic précoce de NSTEMI peut être difficile, contrairement aux STEMI dont la présentation clinique est plus univoque. Par ailleurs, comme l'a montré le registre français FAST-MI, les patients avec un NSTEMI sont plus âgés, ont plus de facteurs de risque vasculaire (HTA, diabète, dyslipidémie) et plus de comorbidités (insuffisance rénale, maladie artérielle périphérique) que les patients avec un STEMI [37]. Le court délai entre l'administration du prasugrel et la réalisation de la coronarographie peut expliquer l'absence de gain sur les événements ischémiques.

Depuis cette étude, il est recommandé de ne plus administrer le prasugrel avant de connaître l'anatomie coronaire, et seulement quand une revascularisation par angioplastie est indiquée. Dans la mesure où le délai idéal d'administration du clopidogrel et du ticagrelor n'a pas été évalué de façon satisfaisante, la société européenne de cardiologie ne donne de recommandations, ni en faveur, ni contre un traitement précoce avant la coronarographie en cas de stratégie invasive dans les NSTEMI [3,38]. Le choix est laissé au prescripteur, qui prendra sa décision en fonction du risque hémorragique, de la probabilité diagnostique et de ses convictions (Tableau 2). Chez les patients sous anticoagulant au long cours, on ne donne pas d'inhibiteurs de P2Y12 avant la coronarographie, car les modalités du traitement antithrombotique sont décidées selon l'anatomie coronaire et les choix thérapeutiques.

Afin que les patients puissent bénéficier précocement d'un traitement antithrombotique optimal, le principal message est de réaliser une coronarographie rapidement, idéalement dans les 24 premières heures, chez les patients suspects de NSTEMI à haut risque. La coronarographie permet de confirmer le diagnostic de SCA et d'adapter le traitement antithrombotique aux modalités de la revascularisation (angioplastie, pontage, traitement médical).

Quand la prise en charge est non invasive, les patients à faible risque sont traités par aspirine associée au clopidogrel ou de préférence au ticagrelor.

Tableau 2 Traitement antithrombotique et NSTEMI	
Antiplaquettaires	
Aspirine	Sauf contre-indication (150–300 mg p.o. ou 80–150 mg i.v.)
Inhibiteur oral de P2Y12	Recommandé sauf risque hémorragique très élevé puis DAP pendant un an : prasugrel : en cas d'angioplastie ; pas de prétraitement sans connaître l'anatomie coronaire ticagrelor : • stratégie invasive : le traitement peut être débuté avant de connaître l'anatomie coronaire • stratégie non invasive : traitement débuté après la confirmation du diagnostic
Anti-GIIb/IIIa	clopidogrel si contre-indication aux précédents ou traitement anticoagulant au long cours Indications électives pendant l'angioplastie (thrombus volumineux, <i>no reflow</i> , complications thrombotiques pendant la procédure)
Anticoagulants	
Fondaparinux	2,5 mg/j s.c. En cas d'angioplastie associer un bolus d'HNF 70 à 85 UI/kg ; 60 UI/kg si anti-GIIb/IIIa Contre-indiqué si DFG < 20 ml/min par 1,73 m ²
Énoxaparine	1 mg/kg par 12 heures s.c. Si angioplastie : ne pas changer d'anticoagulant ; bolus 0,3 mg/kg i.v. si dernière injection ≥ 8 heures Si DFG 15–29 ml/min par 1,73m ² : 1 mg/kg par 24 heures ou HNF ; contre-indiqué si DFG < 15 ml/min par 1,73m ²
HNF	Avant la coronarographie : 60–70 UI/kg bolus (max : 5 000 UI) puis 12–15 UI/kg par heure (max : 1 000 UI/h) Coronarographie chez un patient n'ayant pas reçu d'anticoagulant : bolus de 70–100 UI/kg
Angioplastie sous anti-GIIb/IIIa	HNF bolus 50–70 UI/kg Bivalirudine bolus 0,75 mg/kg puis 1,75 mg/kg par heure pendant 4 heures après l'angioplastie Énoxaparine i.v. si prétraitement par énoxaparine
Chez les patients à très haut risque qui ont une coronarographie en urgence, le traitement antithrombotique est celui d'un STEMI. DAP : double antiagrégation plaquettaire ; HNF : héparine non fractionnée ; p.o. : per os ; s.c. : sous-cutané ; i.v. : intraveineux ; DFG : débit de filtration glomérulaire.	

STEMI

L'administration précoce d'une dose de charge d'aspirine et d'un inhibiteur oral de P2Y12, de préférence le ticagrelor ou le prasugrel, est recommandée (Tableau 3) [7,17,39].

Le traitement préhospitalier par le ticagrelor a été évalué dans l'étude ATLANTIC. Il s'agit d'un essai multicentrique incluant des STEMI entre 30 minutes et six heures avec une stratégie d'angioplastie primaire : dose de charge de ticagrelor donnée soit en préhospitalier, soit en salle de coronarographie [40]. L'utilisation des anti-G2b-3a était possible, mais déconseillée pendant le transport. Les cocritères de jugement étaient la proportion de patients qui n'avaient pas une régression du sus-décalage de ST d'au moins 70 % et la proportion de patients qui n'avaient pas un flux TIMI 3 avant l'angioplastie. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes sur les critères de reperfusion avant l'angioplastie, mais l'incidence de thrombose définie de stent à 30 jours a été diminuée par le traitement préhospi-

talier (0,2 vs 1,2 % ; $p = 0,02$). Les complications hémorragiques ont été rares et sans différence entre les deux groupes.

Cette étude montre que le traitement précoce préhospitalier par le ticagrelor est applicable avec sécurité et améliore les conditions de l'angioplastie dans un environnement souvent hautement thrombotique. Le délai médian d'administration de la dose de charge entre les deux stratégies n'a été que de 31 minutes, ce qui peut expliquer l'absence de bénéfice démontré du traitement préhospitalier sur les critères de reperfusion.

En cas de fibrinolyse, seul le clopidogrel est autorisé, avec une dose de charge de 300 mg sauf après 75 ans [17].

Durée de la double antiagrégation plaquettaire

Classiquement, la DAP doit être maintenue idéalement pendant un an après un SCA, quels que soient le stent et les modalités de la revascularisation (angioplastie, pontage, traitement médical sans revascularisation) [3,7,17,21]

Tableau 3 Traitement antithrombotique et STEMI	
Antiplaquettaires	
Angioplastie primaire	Aspirine (150–300 mg p.o. ou 80–150 mg i.v.) Inhibiteur oral de P2Y12 dès le diagnostic sauf risque hémorragique très élevé et maintenu avec l'aspirine pendant un an <ul style="list-style-type: none"> • Ticagrelor ou prasugrel à privilégier • Clopidogrel (contre-indication aux précédents, traitement anticoagulant au long cours)
Thrombolyse	Aspirine Clopidogrel : dose de charge 300 mg si < 75 ans ; 75 mg si > 75 ans ; puis 75 mg/j
Traitement médical	Aspirine Clopidogrel
Anticoagulants	
Angioplastie primaire	Bivalirudine : 0,75mg/kg bolus puis infusion 1,75 mg/kg par heure pendant 4 heures Énoxaparine : 0,5 mg/kg bolus avec ou sans antiGIIbIIIa HNF 70–100 UI bolus sans antiGIIbIIIa ; 50–60 UI/kg avec antiGIIbIIIa
Thrombolyse	HNF : 60 UI/kg (< 4 000 UI) puis 12 UI/kg par heure (< 1 00 UI/h) pendant 24 à 48 heures Énoxaparine <ul style="list-style-type: none"> • <75 ans : 30 mg bolus IVD et 15 minutes après 1 mg/kg par 12 heures par voie sous-cutanée ; les 2 premières doses ne doivent pas dépasser 100 mg • >75 ans : pas de bolus ; 0,75 mg/kg par 12 heures ; les 2 premières doses ne doivent pas dépasser 75 mg
Traitement médical	Durée <ul style="list-style-type: none"> • Jusqu'à l'angioplastie secondaire • Jusqu'à la sortie sans dépasser 8 jours en l'absence d'angioplastie Poursuite des anticoagulants jusqu'à la sortie sans dépasser 5 jours

L'intérêt de prolonger la DAP au-delà d'un an reste débattu.

La poursuite du clopidogrel ou du prasugrel associé à l'aspirine a été évaluée notamment dans l'étude DAPT chez 9 961 patients d'âge moyen 61 ans, dont environ 40 % de SCA après la pose d'un stent actif [41]. Un an après l'angioplastie, les patients qui n'avaient eu ni événement ischémique ni événement hémorragique ont été randomisés entre une monothérapie par aspirine ou une prolongation de deux antiplaquettaires pendant encore 18 mois. Le traitement prolongé a diminué l'incidence de thrombose de stent (0,4 vs 1,4 %) et d'événements cardiovasculaires ischémiques majeurs (4,3 vs 5,9 %). Comme on pouvait s'y attendre, les complications hémorragiques ont été plus fréquentes avec la DAP prolongée (hémorragies modérées ou sévères selon la classification GUSTO : 2,5 vs 1,6 %). Dans la mesure où le choix de l'inhibiteur de P2Y12, prasugrel ou clopidogrel, n'a pas été randomisé, aucune conclusion ne peut être portée sur d'éventuelles différences entre ces deux molécules. L'analyse de la mortalité a montré des résultats étonnants. La mortalité car-

diovasculaire était identique dans les deux groupes, mais les décès non cardiovasculaires étaient plus fréquents, notamment par cancer, quand la DAP était prolongée au-delà d'un an. Toutefois, la différence de mortalité par cancer n'est pas significative si on exclut de l'analyse les patients qui avaient une histoire de cancer avant la randomisation. Ces résultats ont conduit à plusieurs méta-analyses, qui ont montré des résultats contradictoires sur l'augmentation de la mortalité non cardiovasculaire quand la DAP est prolongée [42–44].

En pratique, la DAP est en général suspendue après un an, puis les patients sont traités par aspirine seule. La décision de poursuivre la bithérapie au-delà de ce délai doit être personnalisée. Elle peut être prolongée chez des patients à haut risque ischémique (thrombose de stent, récurrence d'infarctus malgré une bonne observance, angioplasties répétées ou complexes) si le risque hémorragique est faible. À l'inverse, elle peut être diminuée entre trois et six mois chez les patients à risque hémorragique élevé, d'autant que l'incidence des thromboses des endoprothèses de deuxième et troisième générations a nettement diminué.

Anticoagulants

Tous les patients reçoivent des anticoagulants en phase aiguë [3,7,17]. Ils sont arrêtés après l'angioplastie, sauf cas particulier (doses préventives si alitement, doses curatives en cas de FA ou de thrombus du ventricule gauche). Ils peuvent également être poursuivis en cas de charge thrombotique importante persistante après l'angioplastie de la lésion coupable. L'anticoagulation est maintenue chez les patients traités médicalement jusqu'à la sortie ou pendant cinq jours si le séjour se prolonge.

Héparine non fractionnée

Héparine non fractionnée (HNF) a l'avantage de la simplicité et de ne pas dépendre de la fonction rénale, mais son efficacité varie d'un patient à l'autre et la fenêtre thérapeutique est étroite. Dans les NSTEMI, elle est surtout réservée aux contre-indications au fondaparinux et à l'énoxaparine, en particulier l'insuffisance rénale, avec un bolus i.v., puis une perfusion jusqu'à la coronarographie.

Dans les STEMI, l'HNF avec ou sans anti-G2b-3a est largement utilisée en cas d'angioplastie primaire.

Fondaparinux

C'est un pentasaccharide qui inhibe sélectivement le facteur Xa. Il a un rapport risque/bénéfice très favorable dans les NSTEMI à la dose de 2,5 mg/j en s.c. [45]. À cette faible posologie, il est contre-indiqué quand le débit de filtration glomérulaire (DFG) est inférieur à 20 ml/min par 1,73 m². Une dose additionnelle d'héparine en bolus doit être prescrite pendant l'angioplastie en raison d'un risque de thrombus dans le cathéter [46].

Le fondaparinux ne doit pas être utilisé dans les STEMI et les NSTEMI à très haut risque, qui ont une coronarographie en urgence et doivent recevoir un traitement antithrombotique plus agressif.

Énoxaparine

Elle est utilisée dans l'angioplastie primaire des STEMI en bolus i.v. (0,5 mg/kg). Les guidelines européens lui donnent une préférence par rapport à l'HNF [7]. Elle a l'avantage d'un effet plus stable et prévisible que l'HNF. L'étude ATOLL, qui comparait l'énoxaparine intraveineuse à l'HNF au cours des 12 premières heures d'un STEMI, a montré une tendance en faveur de l'énoxaparine sur le critère primaire de jugement (décès, complications de l'infarctus, échec de procédure, saignements majeurs : 28 % énoxaparine vs 34 % HNF ; $p = 0,06$) [47]. Le bénéfice clinique net (décès, complications de l'infarctus, saignements majeurs) était en faveur de l'énoxaparine (10 vs 15 % ; $p = 0,03$). Les guide-

lines américains ne recommandent pas l'énoxaparine dans les STEMI, avec comme argument des données insuffisantes dans cette indication [48].

Dans les NSTEMI, l'énoxaparine (1 mg/kg par 12 heures) est une alternative au fondaparinux [3]. Pendant l'angioplastie, une dose additionnelle d'énoxaparine est donnée en fonction de l'heure de la dernière injection et il ne faut pas changer de molécule si le patient a été prétraité par énoxaparine. Elle est contre-indiquée quand le DFG est inférieur à 15 ml/min par 1,73 m². Il faut diminuer les doses avec une seule injection quotidienne ou passer à l'HNF quand le DFG est entre 15 et 30 ml/min par 1,73 m² [3].

Bivalirudine

C'est un inhibiteur direct de la thrombine administrée par voie intraveineuse avec un bolus, puis une perfusion, qui est poursuivie en moyenne quatre heures après l'angioplastie [4]. L'effet anticoagulant est plus prévisible qu'avec l'HNF. L'élimination est rénale et la demi-vie de 25 minutes après l'arrêt de la perfusion. La posologie doit être diminuée si le DFG est entre 15 et 30 ml/min par 1,73 m² et la bivalirudine est contre-indiquée si le DFG est inférieur à 15 ml/min par 1,73 m² [3].

Les premières études dans les SCA ont montré un moindre risque hémorragique avec la bivalirudine comparée à l'HNF [49,50]. Mais les coronarographies étaient faites le plus souvent par voie fémorale, et les anti-G2b-3a toujours associés à l'héparine. L'incidence des événements ischémiques était similaire en dehors d'un taux plus élevé de thromboses de stent pendant les 24 premières heures avec la bivalirudine seule.

Dans les NSTEMI, la bivalirudine est une alternative à l'association HNF et anti-G2b-3a en cours d'angioplastie [3].

Dans l'angioplastie primaire des STEMI, la bivalirudine a été rétrogradée d'un niveau de recommandation IB en 2012 à un niveau IIa en 2014 [7,17].

Dans l'étude EUROMAX, la bivalirudine a été débutée en préhospitalier dans les STEMI programmés pour une angioplastie primaire [51]. Le groupe témoin était traité par HNF ou énoxaparine avec les anti-G2b-3a à la discrétion du prescripteur soit avant l'angioplastie, soit en sauvetage. La bivalirudine a diminué le critère primaire de jugement (décès de toute cause ou saignement majeur non lié à un pontage) par la réduction des saignements majeurs. Mais les thromboses de stent ont été plus fréquentes pendant les 24 premières heures avec la bivalirudine (1,1 vs 0,2 % avec l'héparine ; $p = 0,007$). La diminution des complications hémorragiques n'a été significative que chez les patients ayant eu un abord fémoral et non radial. L'interprétation de ces résultats est difficile, car seulement la moitié des coronarographies ont été faites par voie radiale, et la moitié des patients a reçu du clopidogrel et non les antiplaquettaires plus puissants utilisés actuellement. Enfin, la proportion de patients recevant des anti-G2b-3a était de 11,5 % dans le groupe bivalirudine

et de 69 % dans le groupe contrôle, ce qui ne permet pas de comparer la bivalirudine à l'héparine seule.

HEAT-PPCI est une étude monocentrique réalisée à Liverpool portant sur 1 812 angioplasties primaires entre 2012 et 2013 comparant bivalirudine et HNF [52]. Les anti-G2b-3a étaient utilisés uniquement en cours d'angioplastie et ont été finalement utilisés chez un patient sur dix environ dans les deux groupes. Les résultats montrent une incidence plus faible d'événements ischémiques avec l'héparine sans augmentation des complications hémorragiques comparée à la bivalirudine.

L'étude MATRIX a comparé la bivalirudine et l'HNF chez 7 213 patients programmés pour une angioplastie urgente [53]. Le clopidogrel a été prescrit chez près de la moitié des patients. Les anti-G2b-3a ont surtout été utilisés en salle de cathétérisme dans 4,6 % des cas avec la bivalirudine et dans 25,9 % des cas avec l'HNF. Il n'y a pas eu de différence sur les critères primaires de jugement : événements cardiaques majeurs (décès, infarctus, AVC) et bénéfice clinique net (hémorragies graves, événements cardiovasculaires majeurs). En analyse secondaire, il y a eu moins de saignements, mais plus de thromboses définies de stent avec la bivalirudine. La mortalité cardiovasculaire a été réduite par la bivalirudine. Comme dans EUROMAX, ces résultats sont difficiles à interpréter et à extrapoler à la période actuelle, où on donne moins d'anti-G2b-3a et de clopidogrel au profit des inhibiteurs oraux plus puissants de P2Y12. Par ailleurs, MATRIX n'a pas démontré l'intérêt de prolonger la bivalirudine pendant quatre heures après une angioplastie.

Le débat n'est pas clos sur la place de la bivalirudine par rapport à l'héparine classique dans les STEMI. Les dernières études rendent discutable son utilisation systématique dans l'angioplastie primaire et le coût de la molécule par rapport aux héparines classiques ne peut être négligé.

Enfin, elle peut être utilisée pendant l'angioplastie des patients qui ont une thrombopénie immunoallergique à l'héparine [54].

Anticoagulation chez les patients thrombolysés

Elle reste un traitement de choix dans le STEMI, en particulier chez les patients éloignés des centres où ils pourraient bénéficier d'une revascularisation par angioplastie primaire dans les 120 minutes suivant le premier contact médical [17]. Le traitement est alors indiqué dans les six heures suivant le début des symptômes, avec un bénéfice d'autant plus important que la thrombolyse est précoce dans les deux premières heures de la douleur [55]. Les patients reçoivent une anticoagulation efficace associée à l'aspirine et au clopidogrel dès le début de la thrombolyse [7,17]. L'anticoagulation par HNF (cible aPTT 1,5-2 fois le témoin) ou énoxaparine est poursuivie jusqu'à l'angioplastie ou pendant une durée maximale de huit jours en l'absence d'angioplastie.

Anticoagulants oraux directs après SCA

Ils ont été évalués en association avec l'aspirine et le clopidogrel. L'apixaban 5 mg × 2 associé au traitement antiplaquettaire classique a augmenté les complications hémorragiques sans diminuer les complications ischémiques, ce qui a conduit à l'arrêt prématuré de l'essai APPRAISE 2 [56]. En revanche, le rapport risque/bénéfice d'une faible dose de rivaroxaban 2,5 mg × 2 associé à l'aspirine et au clopidogrel a conduit l'European Medicines Agency à donner un avis favorable à ce schéma thérapeutique après un SCA [16]. La place de cette triple association est limitée. Elle est contre-indiquée en cas d'antécédents d'AVC ischémique ou hémorragique et à utiliser avec prudence après 75 ans ou si le poids est inférieur à 60 kg. Le rivaroxaban ne doit être associé ni au prasugrel ni au ticagrelor.

Prise en charge des patients sous anticoagulants au long cours

La survenue d'un SCA chez un patient sous anticoagulant est une situation courante. Comparée à la DAP, la trithérapie (DAP et anticoagulant oral) multiplie par 2 à 3 l'incidence des complications hémorragiques [57].

L'indication du traitement anticoagulant doit être réévaluée et le niveau d'anticoagulation optimale précisé (FA valvulaire ou non, prothèse mécanique, phlébite, embolie pulmonaire). Les recommandations viennent plus de consensus d'experts que d'études randomisées [3,58]. Elles sont certainement amenées à changer avec les AOD et l'évolution des stents.

Traitement antithrombotique à la phase aiguë du SCA [3]

Il est préférable de continuer le traitement anticoagulant oral, et les relais avec une héparine sont à éviter. Mais les anticoagulants peuvent être stoppés transitoirement pendant la période aiguë selon le score CHA2DS2VASc dans la FA non valvulaire.

En cas d'angioplastie sous AVK, il est inutile de redonner une HNF si l'INR est supérieur à 2,5. Avec les AOD, on recommande une dose additionnelle d'héparine (soit HNF : 60 UI/kg, soit énoxaparine : 0,5 mg/kg IVD) quel que soit le délai de la dernière prise. En urgence, l'angioplasticien adapte l'anticoagulation pendant la procédure dès que le bilan d'hémostase est connu. Dans les NSTEMI à risque élevé ou intermédiaire, la coronarographie précoce dans les 24 premières heures permet de connaître l'anatomie coronaire et d'adapter le traitement antithrombotique à la stratégie de revascularisation.

Dans le SCA, l'aspirine est débutée dès le diagnostic. En l'absence de données avec le prasugrel et le ticagrelor, seul le clopidogrel peut être associé aux anticoagulants oraux et à l'aspirine. Une DAP (aspirine, clopidogrel) est débutée immédiatement en cas de STEMI. Dans le NSTEMI, il faut attendre de connaître l'anatomie coronaire pour confirmer le diagnostic et réserver le clopidogrel aux angioplasties pour ne pas exposer les patients à un risque hémorragique inutile. En effet, si le traitement est médical ou chirurgical, on associe seulement l'aspirine aux anticoagulants.

Les anti-G2b-3a sont à utiliser avec une grande prudence.

Choix de l'endoprothèse coronaire

La question du type de stent nu ou actif n'est pas complètement résolue. Jusqu'à une période récente, les endoprothèses nues étaient recommandées afin de limiter la durée de la trithérapie antithrombotique [59]. En effet, les stents actifs de première génération devaient avoir une DAP plus longue que les stents nus, car les thromboses aiguës étaient plus fréquentes les premiers mois suivant leur implantation.

Les thromboses de stent sont moins fréquentes avec les endoprothèses actives de deuxième et troisième générations, ce qui a conduit à une évolution des recommandations européennes dans le choix de l'endoprothèse chez les patients qui ont un traitement anticoagulant au long cours [3,58,60].

L'étude ZEUS s'est intéressée aux patients jugés « candidats incertains » pour un stent actif [61]. Ont été inclus des patients à risque hémorragique élevé en particulier en raison d'un traitement anticoagulant au long cours, des patients à risque thrombotique élevé ou à faible risque de resténose. Au total 1 606 patients, dont 63 % avaient un SCA, ont été inclus puis randomisés entre stent nu et stent actif (*zotarolimus eluting stent* [ZES], à polymère biocompatible et libération rapide de la substance). La moitié des patients ont été inclus en raison d'un risque hémorragique élevé, dont 311 sur 1 606 à cause d'un traitement anticoagulant ; la durée minimale de DAP était de 30 jours. Après un suivi d'un an, l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs a été plus faible avec le stent actif qu'avec le stent nu, alors que les modalités de la DAP étaient identiques. L'incidence de thrombose de stent certaine ou probable a été de 2 % avec le stent actif et de 4,1 % avec le stent nu (HR : 0,48, IC : [0,27–0,88] ; $p = 0,019$). Ces résultats demandent confirmation et ne peuvent être extrapolés à toutes les endoprothèses de deuxième et troisième générations.

Actuellement, la Société européenne de cardiologie recommande de choisir le type de stent avant tout selon le risque hémorragique évalué par le score HASBLED [62] <http://www.mdcalc.com/has-bleed-score-for-major-bleeding-risk/>. Si le score HASBLED est inférieur ou égal à 2, il est préférable d'implanter un stent actif. Si le risque hémorragique est plus important (HASBLED ≥ 3), il faut aussi tenir compte du

risque de resténose, qui est plus élevé pour les vaisseaux de petit calibre, les lésions longues et chez les diabétiques.

Traitement antithrombotique au long cours

Dans l'étude WOEST, qui comparait chez des patients sous AVK au long cours une monothérapie antiagrégante par clopidogrel à une bithérapie (aspirine et clopidogrel) après une angioplastie, les complications hémorragiques ont été moins fréquentes avec un seul antiagrégant, sans augmentation de l'incidence des complications thrombotiques [15]. Mais cet essai a été conçu pour évaluer le risque hémorragique et n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour des événements plus rares mais particulièrement graves comme la thrombose de stent. Ces résultats sont donc à prendre avec un certain recul.

Dans l'étude ISAR TRIPLE, 614 patients sous anticoagulants, dont un tiers de SCA, ont été randomisés après une angioplastie avec stent actif entre six semaines ou six mois de clopidogrel associé à l'aspirine et à l'AVK [63]. Les risques hémorragiques et ischémiques ont été identiques pour les deux durées de traitement par clopidogrel.

Avec les AOD, des études sont en cours après une angioplastie chez les patients en FA non valvulaire [64].

La durée et le type d'association antithrombotique dépendent du risque hémorragique et des modalités de revascularisation (angioplastie, pontage ou traitement médical). La variable d'ajustement est le traitement antiplaquettaire (Tableau 4).

La surveillance de l'INR est intensifiée. La cible de l'INR peut être abaissée entre 2 et 2,5 dans la FA non valvulaire. Avec les AOD, on prescrit une faible dose (rivaroxaban 15 mg, apixaban 2,5 mg $\times 2$, dabigatran 110 mg $\times 2$) associée à un ou deux antiplaquetitaires.

La DAP sans anticoagulant est envisageable si le risque embolique est très faible (CHA₂DS₂-VASc = 1 chez un homme ou ≤ 2 chez la femme). À l'inverse, une trithérapie pendant un an peut se justifier si le risque ischémique est très élevé et le risque hémorragique faible.

Passée la première année, la Société européenne de cardiologie recommande d'arrêter les antiplaquetitaires, puis de limiter le traitement antithrombotique aux anticoagulants seuls, sauf en cas de risque ischémique très élevé [58]. Ces recommandations ne correspondent pas aux habitudes de beaucoup de cardiologues, et les données à long terme d'un traitement anticoagulant seul chez un coronarien sont pauvres, en particulier avec les AOD.

Peut-on évaluer le risque hémorragique ?

Les saignements après un SCA s'accompagnent d'une augmentation de la mortalité, des récurrences d'infarctus, des

Tableau 4 Quel traitement antithrombotique après une angioplastie pour SCA chez les patients traités par anticoagulant pour une fibrillation auriculaire non valvulaire ?

Phase aiguë du SCA	<ul style="list-style-type: none"> – Il est préférable de continuer O, mais l'arrêt transitoire est possible selon le score CHA2DS2-VASc – Les relais avec l'héparine sont à éviter – A systématique sauf contre-indication ; pas de prétraitement par C avant d'avoir confirmé l'indication d'angioplastie – Pendant l'angioplastie : anticoagulation additionnelle si INR < 2,5 (traitement AVK) et systématique si traitement par AOD (bivalirudine ou HNF)
J0 à j30	<ul style="list-style-type: none"> – O + A + C recommandé – O + C à envisager si faible risque ischémique et HASBLED ≥ 3
J30 à 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> – Si HASBLED < 3 : O + A + C – Si HASBLED ≥ 3 : O + (A ou C)
6 mois à 1 an	<ul style="list-style-type: none"> – O + (A ou C) <p>La poursuite d'une trithérapie se discute si le risque thrombotique est très élevé et le risque hémorragique faible</p>
Après 1 an	<ul style="list-style-type: none"> – O – O + (A ou C) à envisager si très haut risque ischémique
<p>O : anticoagulant oral (AVK ou AOD) ; A : aspirine ; C : clopidogrel. Une bithérapie antiplaquettaire sans anticoagulant peut être envisagée si le score CHA2DS2-VASc est à 1 (homme) ou ≤ 2 (femme). Les malades pontés ou traités médicalement reçoivent O + (A ou C) la première année. Score HASBLED : hypertension ; insuffisance rénale ou hépatique ; AVC ; antécédents de saignement ; INR labile ; âge > 65 ans ; alcoolisme ou médicaments (antiplaquetitaires, anti-inflammatoires).</p>	

thromboses de stent et des AVC [39,65]. Les raisons de ce mauvais pronostic sont le saignement lui-même, en particulier lorsqu'il est intracrânien, l'arrêt temporaire des antiplaquetitaires, l'effet délétère de l'anémie et le terrain du patient. De plus, les saignements sont souvent associés à une réponse inflammatoire et à une activation des facteurs de la coagulation qui peuvent favoriser les événements ischémiques. Le saignement est plus fréquent chez des patients âgés avec des comorbidités. Les hémorragies majeures sont particulièrement difficiles à gérer dans les suites d'un SCA.

L'évaluation du risque hémorragique devrait permettre d'adapter le traitement antithrombotique dans son intensité initiale et sa durée. L'âge, les antécédents hémorragiques, les comorbidités, les médicaments associés doivent être pris en compte, mais l'évaluation individuelle est difficile et les variables les plus prédictives du risque hémorragique se confondent souvent avec celles du risque ischémique, l'âge par exemple.

Des scores d'évaluation du risque hémorragique ont été développés. Le score CRUSADE prend en compte le sexe féminin, le diabète, les antécédents de maladie artérielle et d'AVC, la fréquence cardiaque, l'insuffisance cardiaque à l'admission, l'hématocrite, la fonction rénale [66]. Par ailleurs, six variables de base constituent le score ACUTY : sexe féminin, âge avancé, créatinine, leucocytes, anémie, STEMI ou NSTEMI et une variable liée au traitement (utilisation d'HNF avec anti-G2b-3a plutôt que bivalirudine).

Ces deux scores ont une valeur prédictive raisonnable dans les SCA avec une prise en charge invasive. Ils ne sont

pas validés chez les patients traités médicalement, en cas de thrombolyse ou de traitement anticoagulant au long cours. Le score CRUSADE, qui semble le plus discriminant, peut être utilisé, mais son intérêt pratique n'est pas établi [3].

Chez les patients sous anticoagulant, on utilise le score de risque HASBLED. Ce score est très utilisé dans le traitement de la FA non valvulaire. Un score supérieur ou égal à 3 indique un risque hémorragique élevé et incite à limiter la durée de la trithérapie antithrombotique chez les coronariens qui sont traités par anticoagulants.

Conclusion

Il existe beaucoup de combinaisons possibles d'antiplaquetitaires et d'anticoagulants dans le traitement des SCA. Il faut les adapter à la pathologie coronaire et au patient. Les équipes doivent se mettre d'accord sur des protocoles communs entre le Samu, les services d'urgences, de cardiologie et de réanimation, afin d'éviter les confusions de prescription et les changements de molécules, qui exposent à la survenue d'événements indésirables.

D'une manière générale, les traitements les plus puissants réduisent la survenue d'événements ischémiques chez les patients bien sélectionnés, mais peuvent conduire à des complications hémorragiques graves. Le choix d'un traitement antithrombotique adapté aux risques ischémique et hémorragique est un des défis de la prise en charge des SCA.

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

Références

- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al (2012) Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 33:2551–67
- Meadows TA, Bhatt DL (2007) Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res* 100:1261–75
- Authors/Task Force Members, Roffi M, Patrono C, et al (2016) 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37:267–315
- Bhatt DL, Hulot JS, Moliterno DJ, Harrington RA (2014) Antiplatelet and anticoagulation therapy for acute coronary syndromes. *Circulation research* 114:1929–43
- Huber K, Bates ER, Valgimigli M, et al (2014) Antiplatelet and anticoagulation agents in acute coronary syndromes: what is the current status and what does the future hold? *Am Heart J* 168:611–21
- Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al (2011) Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 32:2922–32
- Authors/Task Force Members, Windecker S, Kolh P, et al (2014) 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 35:2541–619
- Andell P, James SK, Cannon CP, et al (2015) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and chronic obstructive pulmonary disease: an analysis from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *J Am Heart Assoc* [in press]
- Investigators CO, Mehta SR, Bassand JP, et al (2010) Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 363:930–42
- Antithrombotic Trialists Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 324:71–86
- Linden MD, Tran H, Woods R, Tonkin A (2012) High platelet reactivity and antiplatelet therapy resistance. *Semin Thromb Hemost* 38:200–12
- Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG (2005) Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol* 95:509–10
- Wong JT, Nagy CS, Krinzman SJ, et al (2000) Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 105:997–1001
- Schiano P, Steg PG, Barbou F, Monsegu J (2012) A strategy for addressing aspirin hypersensitivity in patients requiring urgent PCI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 1:75–8
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al (2013) Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 381:1107–15
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al (2012) Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *New Engl J Med* 366:9–19
- Task Force on the management of ST-segment elevation, Steg PG, James SK, et al (2012) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 33:2569–619
- Steblovnik K, Blinc A, Bozic-Mijovski M, et al (2015) Platelet reactivity in comatose survivors of cardiac arrest undergoing percutaneous coronary intervention and hypothermia. *EuroIntervention* 10:1418–24
- Ibrahim K, Christoph M, Schmeinck S, et al (2014) High rates of prasugrel and ticagrelor non-responder in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 85:649–56
- Parodi G, Valenti R, Bellandi B, et al (2013) Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol* 61:1601–6
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *New Engl J Med* 345:494–502
- Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al (2009) Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *New Engl J Med* 360:363–75
- Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al (2009) Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 373:309–17
- Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al (2011) Standard- vs. high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 305:1097–105
- Collet JP, Cuisset T, Range G, et al (2012) Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *New Engl J Med* 367:2100–9
- Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al (2013) Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 34:1708–13, 13a–13b
- Wiviott SD, Antman EM, Braunwald E (2010) Prasugrel. *Circulation* 122:394–403
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al (2007) Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 357:2001–15
- Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al (2009) Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 373:723–31
- Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al (2008) Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38. *Circulation* 118:1626–36
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al (2009) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 361:1045–57
- Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al (2011) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 57:672–84
- Storey RF, Becker RC, Harrington RA, et al (2011) Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 32:2945–53

34. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al (2013) Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 382:1981–92
35. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al (2013) Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 369:999–1010
36. Montalescot G, Collet JP, Ecollan P, et al (2014) Effect of prasugrel pre-treatment strategy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for NSTEMI: the ACCOAST-PCI study. *J Am Coll Cardiol* 64:2563–71
37. Donataccio MP, Puymirat E, Vassanelli C, et al (2014) Presentation and revascularization patterns of patients admitted for acute coronary syndromes in France between 2004 and 2008 (from the National Observational Study of Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization [ONACI]). *Am J Cardiol* 113:243–8
38. Collet JP, Silvain J, Bellemain-Appaix A, Montalescot G (2014) Pretreatment with P2Y12 inhibitors in non-ST-Segment-elevation acute coronary syndrome: an outdated and harmful strategy. *Circulation* 130:1904–14
39. Alexopoulos D, Bhatt DL, Hamm CW, et al (2015) Early P2Y12 inhibition in ST-segment elevation myocardial infarction: bridging the gap. *Am Heart J* 170:3–12
40. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, et al (2014) Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *New Engl J Med* 371:1016–27
41. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al (2014) Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *New Engl J Med* 371:2155–66
42. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, et al (2015) Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 385:2371–82
43. Elmariah S, Mauri L, Doros G, et al (2015) Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 385:792–8
44. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, et al (2015) Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 350:h1618
45. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes I, Yusuf S, Mehta SR, et al (2006) Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 354:1464–76
46. Group FO-T, Steg PG, Jolly SS, et al (2010) Low-dose vs. standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 304:1339–49
47. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al (2011) Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the International randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 378:693–703
48. American College of Emergency P, Society for Cardiovascular A, Interventions, O'Gara PT, et al (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 61:e78–e140
49. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al (2006) Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 355:2203–16
50. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al (2008) Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 358:2218–30
51. Steg PG, van 't Hof A, Hamm CW, et al (2013) Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *New Engl J Med* 369:2207–17
52. Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al (2014) Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 384:1849–58
53. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al (2015) Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 373:997–1009
54. Greinacher A (2015) Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *New Engl J Med* 373:252–61
55. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al (2003) Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 108:2851–6
56. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al (2011) Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *New Engl J Med* 365:699–708
57. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al (2010) Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 170:1433–41
58. Lip GY, Windecker S, Huber K, et al (2014) Management of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 35:3155–79
59. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, et al (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31:2369–429
60. Stefanini GG, Holmes DR Jr (2013) Drug-eluting coronary-artery stents. *New Engl J Med* 368:254–65
61. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, et al (2015) Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 65:805–15
62. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al (2010) A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 138:1093–100
63. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al (2015) Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol* 65:1619–29
64. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al (2015) An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J* 169:472–8 e5
65. Doyle BJ, Rihal CS, Gastineau DA, Holmes DR Jr (2009) Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J Am Coll Cardiol* 53:2019–27
66. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al (2009) Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 119:1873–82