



J.P. COLLET  
Institut de Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, PARIS.

## Les points essentiels de la prise en charge de la maladie coronaire

### ■ QUEL ANTICOAGULANT DANS LES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS ET QUAND ?

Les résultats d'OASIS 6 et l'EXTRACT-TIMI 25 ont été présentés à la dernière session de l'American College of Cardiology en mars 2006.

>>> L'essai EXTRACT-TIMI 25 (*fig. 1*), conduit chez les patients thrombolysés à la phase aiguë d'infarctus du myocarde, a montré une réduction de l'incidence de la mortalité et des infarctus du myocarde en faveur de l'énoxaparine par rapport à l'héparine non fractionnée (HNF) (réduction du risque relatif de 17 %, 12,0 % vs 9,9 %,  $p < 0,0001$ ) au prix d'une augmentation significative des complications hémorragiques majeures (1,4 % vs 2,1 %,  $p < 0,001$ ) (*N Engl J Med*, 2006 ; 354 : 1477-88). Cependant, le bénéfice clinique net qui prend en compte à la fois les complications ischémiques et les complications hémorragiques (5 fois moins fréquentes) est très en faveur de l'énoxaparine.

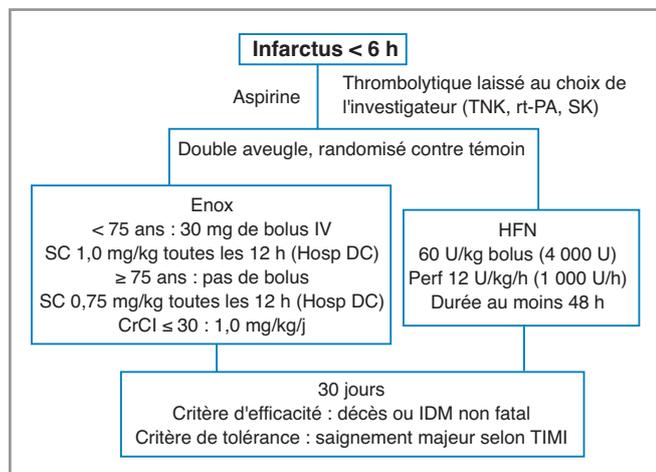


Fig. 1 : Protocole de l'étude EXTRACT-TIMI 25.

>>> OASIS 6 est un essai bien plus complexe (*fig. 2*), comparant le fondaparinux à l'HNF et à l'absence de traitement anticoagulant chez des patients admis pour infarctus du myocarde dans les premières 24 heures de survenue et indépendamment de la stratégie de revascularisation (*JAMA*, 2006 ; 295 : 1519-30). Cet essai a permis de démontrer que le fondaparinux réduisait la mortalité (11,2 % vs 9,7 %, HR : 0,86 ; IC 95 % : 0,77-0,96,  $p = 0,008$ ) sans augmenter les saignements. Ce bénéfice a été observé chez tous les patients à l'exclusion de ceux allant bénéficier d'une angioplastie primaire, chez lesquels un excès de thrombose de cathéter a été rapporté.

Plusieurs analyses de sous-groupes des essais OASIS 6 et EXTRACT-TIMI 25 ont été présentées à l'American Heart Association 2006 pour une meilleure lisibilité de la place de ces nouveaux anticoagulants dans l'arsenal thérapeutique des syndromes coronaires aigus. Le *tableau 1* rappelle les propriétés essentielles des anticoagulants de référence que sont

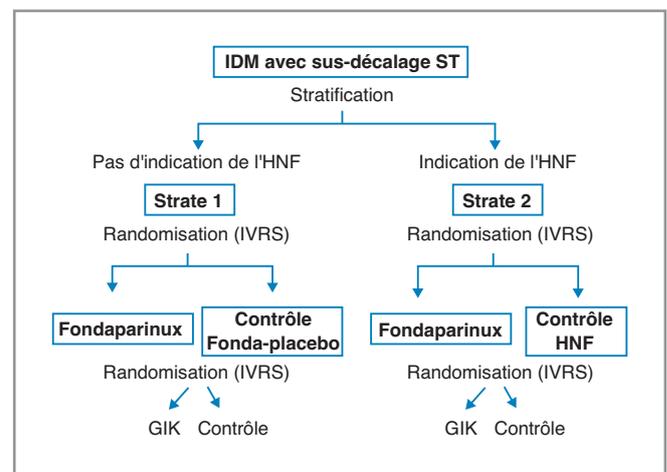


Fig. 2 : Protocole de l'étude OASIS 6.

	HNF	Enoxaparine	Fondaparinux	Bivalirudine
Origine	Origine animale	Origine animale	Saccharide synthétique	Peptide synthétique
Partie active	30-35 %	40-60 %	100 %	100 %
Fixation à la thrombine	Oui	Oui	Non	Bivalent réversible
Action indépendante de l'antithrombine	Non	Non	Non	Oui
Inhibition spécifique de la thrombine liée à la fibrine	Non	Oui	Oui	Oui
Fixation non spécifique aux protéines	Oui	Partielle	Non	Non
Inhibition de l'activation plaquettaire médiée par la thrombine	Non	±	±	Oui
Interaction avec le PF4 et risque de TIH	Oui	Réduit	Non	Non
Clearance	Endothéliale et rénale	Rénale	Rénale	Protéolyse, 20 % rénale
Temps de 1/2 d'élimination	60-90 min	270 min	1 020 min	25 min
Variable PK/PD	Oui	Moins	Non	Non
Surveillance biologique de l'anticoagulation	Oui	Non	Non	Non
Indication	PCI, SCA	SCA	SCA	PCI

**Tableau 1 :** Propriétés des anticoagulants.

l'énoxaparine et l'héparine non fractionnée et les nouveaux anticoagulants que sont le fondaparinux et la bivalirudine.

### On peut résumer ces nouvelles données en quatre points essentiels :

- ***Le fondaparinux est un anticoagulant essentiel des patients qui ne vont pas bénéficier de revascularisation percutanée dans les suites d'un SCA***

L. Wallentin (University Hospital, Uppsala, Suède) a présenté des analyses de sous-groupes d'OASIS 6 concernant les patients n'ayant pas reçu de traitement de reperfusion à la phase aiguë des SCA. Ces données mettent en avant que le fondaparinux permet de réduire l'incidence des décès et des infarctus sans augmenter le risque de saignement par rapport au placebo.

C'est la première démonstration qu'un traitement anticoagulant permet de réduire des événements thrombotiques graves sans augmentation du risque hémorragique. Ce sous-groupe de patients n'est pas négligeable puisqu'il représente 30 % des infarctus avec sus-décalage du segment ST.

- ***L'énoxaparine chez l'insuffisant rénal et chez le sujet âgé***

K. Fox (Royal Infirmary of Edinburgh, Ecosse) a présenté une analyse de sous-groupes chez les insuffisants rénaux de l'étude EXTRACT-TIMI 25. Il rapporte que les complica-

tions hémorragiques sont faibles chez les patients ayant une fonction rénale préservée, mais augmentent progressivement avec l'altération de la fonction rénale.

Ces données suggèrent en particulier que même chez les patients ayant une altération modérée de la fonction rénale (30-60 mL/min), un ajustement des doses est probablement nécessaire. Il est clair que le fondaparinux est une alternative de choix chez ces patients insuffisants rénaux qui ne vont pas forcément bénéficier d'une angioplastie coronaire percutanée, ce qui est le cas des sujets âgés.

Un abstract a été présenté sur l'effet de la réduction des doses d'énoxaparine chez le sujet âgé dans l'étude EXTRACT-TIMI 25. Il apparaît que cet ajustement posologique a permis de réduire considérablement l'incidence des complications hémorragiques intracérébrales, avec notamment un taux plus faible d'hémorragies intracérébrales chez les sujets âgés par rapport aux sujets plus jeunes (chiffres non communiqués).

- ***Le choix de l'agent thrombolytique a-t-il un impact sur l'efficacité de l'énoxaparine ou du fondaparinux ?***

Deux communications, chacune dérivée des essais EXTRACT-TIMI 25 et OASIS 6, ont essayé de répondre à la question de savoir si le type de thrombolytique avait un impact sur l'efficacité de l'anticoagulant. R. Peters (Acade-

mic Medical Center, Amsterdam, Pays-Bas) a rapporté que la meilleure efficacité du fondaparinux par rapport à l'HNF pour prévenir l'incidence du critère composite décès/infarctus a été similaire chez les patients thrombolysés (n = 5 436) et par rapport à ce qui a été rapporté sur l'ensemble de la population de l'étude OASIS 6. En revanche, il semble que le fondaparinux a une meilleure efficacité que l'HNF lorsque l'agent thrombolytique est non fibrino-spécifique (streptokinase) alors que son effet est neutre en cas d'agent fibrinolytique fibrino-spécifique (rt-PA et ses dérivés). Il n'existe pas d'explication scientifique à ce résultat. Mais les investigateurs suggèrent que le faible nombre de patients ayant reçu un agent, le rt-PA ou ses dérivés (n = 800), par rapport à ceux ayant reçu de la streptokinase (n = 4 500) peut être une hypothèse. A l'inverse, dans l'essai EXTRACT, la supériorité de l'énoxaparine par rapport à l'HNF est retrouvée quelle que soit la nature de l'agent thrombolytique utilisé.

L'originalité de ces deux études OASIS 6 et EXTRACT-TIMI 25 est de démontrer que l'anticoagulation est aussi efficace chez les patients thrombolysés par la streptokinase. Ces données ne font que confirmer les données de l'étude CREATE. Elles permettent de tordre le cou à l'idée reçue selon laquelle l'utilisation de streptokinase en cas de thromolyse par la streptokinase n'est pas nécessaire.

● **Comment le fondaparinux réduit-il l'incidence des complications hémorragiques ?**

Dans l'étude OASIS 6, il est apparu que le fondaparinux réduisait également les saignements par rapport au placebo. Cette information est insolite et s'explique par le fait que l'incidence des tamponnades a été prise en compte dans le critère de tolérance. Or cet événement rare a été rapporté dans 17 cas sous fondaparinux et dans 25 cas dans le groupe placebo. Il est clair que l'on ne peut écarter l'effet chance sur d'aussi faibles effectifs.

**Commentaires**

Ces deux grands essais, en plus de comparer deux molécules à l'HNF-anticoagulant de référence, ont comparé deux stratégies d'administration d'un traitement antithrombotique de durée différente : l'anticoagulation maintenue 7 jours apporte un bénéfice évident par rapport à l'absence d'anticoagulation ou à l'HNF sur 48 heures. A quand donc la comparaison de deux stratégies de durée sur 7 jours comparant dans l'infarctus thrombolysé 2,5 mg de fondaparinux à l'énoxaparine en posologie adaptée à l'âge et à la clearance

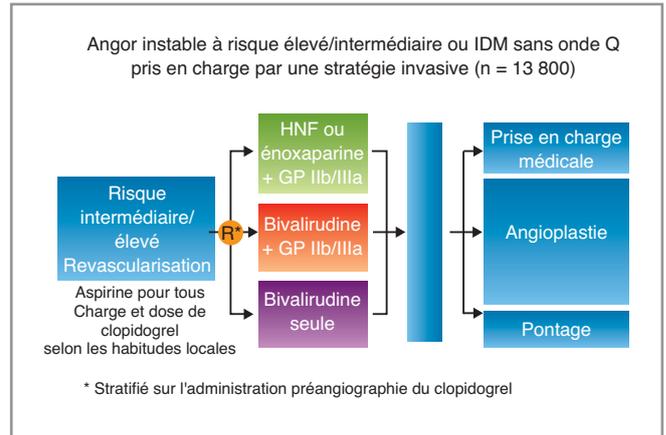


Fig. 3 : Protocole de l'étude ACUITY.

rénale ? Ce commentaire nous est largement suggéré par ces analyses complémentaires.

Par ailleurs, les récents résultats publiés de l'étude ACUITY (fig. 3) compliquent davantage le choix des anticoagulants dans le contexte d'un syndrome coronaire aigu (*N Engl J Med*, 2006 ; 355 : 2203-16).

Cette étude montre que les patients à risque élevé/intermédiaire, admis pour angor instable et pris en charge de façon active avec un transfert très rapide vers la salle de cathétérisme pour bénéficier d'une revascularisation, ont un réel bénéfice de la bivalirudine seule, nouvel anticoagulant à demi-vie très courte, par rapport à l'association d'anticoagulants anciens (HNF ou énoxaparine) à demi-vie plus longue et d'un inhibiteur de la GP IIb/IIIa (le critère d'efficacité associait décès/infarctus/revascularisation non programmée et le critère de tolérance était la survenue de complications hémorragiques majeures à 1 mois) (fig. 4). Cette étude complexe,

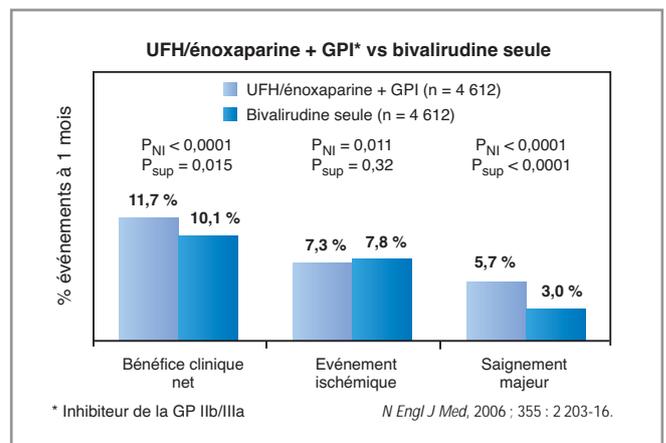


Fig. 4 : Résultats sur le critère primaire.

Utilisation des anticoagulants dans les SCA et l'angioplastie

- **L'énoxaparine sous-cutanée** (1 mg/kg/12 h) est supérieure HNF pour la prise en charge des syndromes coronaires aigus (moins de décès et d'infarctus).
- **Dans l'angioplastie coronaire élective**, la réduction des doses d'énoxaparine (0,5 mg/kg IV) permet de réduire les complications hémorragiques majeures sans augmentation des événements ischémiques.
- **Le fondaparinux** est associé à une meilleure tolérance que l'énoxaparine dans la prise en charge médicale de l'angor instable et de l'infarctus avec sus-décalage du ST.
- **Pour anticoaguler les syndromes coronaires aigus**
  - Enoxaparine : excellent choix sans nécessité de complément si cathétérisme dans les 8 heures suivant la dernière injection.
  - Bivalirudine : option chez les patients à haut risque allant directement en salle de cathétérisme (mais le prix reste très élevé).
  - Fondaparinux : traitement de choix en l'absence d'angioplastie.
- **Pour anticoaguler l'angioplastie primaire**
  - Pas le fondaparinux.
  - Pas de données avec la bivalirudine ou l'énoxaparine.
- **Pour anticoaguler l'angioplastie élective**
  - Enoxaparine par voie intraveineuse est efficace et mieux tolérée que l'HNF.
  - Bivalirudine est une option chez les patients à haut risque.
  - Utilisation du fondaparinux n'est pas logique.

unique en son genre, a permis d'évaluer de façon intégrée une approche invasive de la maladie coronaire instable et un régime antithrombotique puissant. Il faut bien rappeler que les inhibiteurs de la GP IIb/IIIa ne sont utilisés que dans moins de 10 % des angioplasties et surtout dans le contexte de l'angioplastie primaire. La voie radiale permet de s'affranchir de 50 % des complications hémorragiques majeures. Enfin, la meilleure tolérance de la bivalirudine par rapport à l'énoxaparine seule ou à l'HNF seule reste à démontrer.

L'ensemble de ces données montre que le choix des anticoagulants n'est pas chose facile en 2006. Nous proposons ci-après une conclusion pratique pour utiliser les anticoagulants dans les syndromes coronaires aigus et dans l'angioplastie à partir des données les plus récentes de la littérature.

■ **MEDAL : ETORICOXIB EST ASSOCIE AU MEME RISQUE CARDIOVASCULAIRE QUE LE DICLOFENAC** (*Lancet*, 2006; 368 : 1771-81)

Cette étude est importante dans la mesure où le développement de plusieurs anti-Cox-2 a été prématurément arrêté en raison du

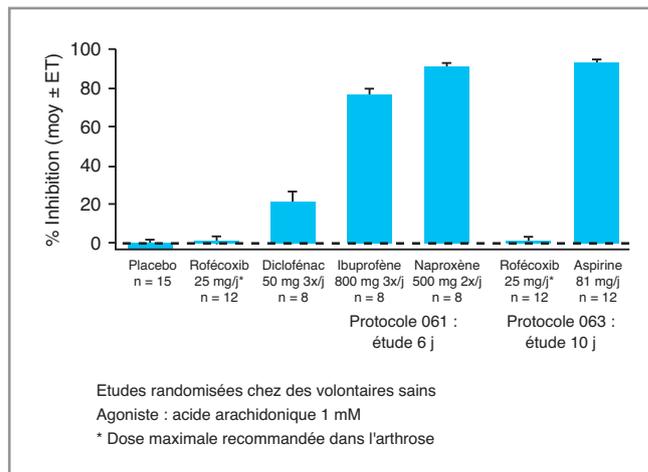


Fig. 5 : Inhibition de l'agrégation plaquettaire par les AINS.

risque cardiovasculaire dans le cadre d'études cas contrôles. Par ailleurs, l'efficacité des AINS qui ont un effet antiagrégant plaquettaire (*fig. 5*) dans la maladie coronaire reste encore mal établie et la plupart des molécules de cette classe qui ont été retirées du marché l'ont été pour toxicité cardiovasculaire.

Dans l'étude MEDAL, l'inhibiteur de la Cox-2, l'étoricoxib (Arcoxia, Merck), a été directement comparé au diclofénac chez les patients ayant une arthrite inflammatoire chronique ou une arthrose invalidante. Cette étude est une analyse pré-spécifiée de trois essais où les patients ont été randomisés pour recevoir de l'étoricoxib (60 ou 90 mg/j) ou du diclofénac (150 mg/j). L'hypothèse était que l'étoricoxib n'était pas inférieur au diclofénac en ce qui concerne le risque d'événement thrombotique.

Au total, 34701 patients (24913 avec arthrose et 9787 avec polyarthrite rhumatoïde) ont été étudiés en intention de traiter sur une durée moyenne de 18 mois. Le nombre d'événement cardiovasculaire de nature thrombotique est similaire (320 vs 323 dans le groupe étoricoxib et dans le groupe diclofénac, respectivement), soit un taux annuel de 1,24 et 1,30 événements pour 100 patients traités (HR: 0,95; IC 95 % : 0,81-1,11 pour l'étoricoxib comparé au diclofénac). Le taux d'événement gastro-intestinaux (perforation, saignement, ulcère) était en revanche moins élevé dans le groupe étoricoxib (0,67 vs 0,97 pour 100 patients-années; HR: 0,69; IC 95 % : 0,57-0,83) alors que le taux d'événements compliqués était similaire (*tableau II*).

Commentaires

Cette étude ne permet en aucune façon de recommander une attitude pour traiter le processus d'arthropathie. La seule

Suivi	Etoricoxib	Diclofénac (IC 95 %)	HR
Ulcère, saignement, perforation	0,67	0,97	0,69 (0,57-0,83)
Evénements compliqués	0,30	0,32	Non significatif

**Tableau II :** Taux d'événements gastro-intestinaux (pour 100 patients-années) dans l'étude MEDAL.

conclusion est que l'augmentation de la sélectivité en faveur de la Cox-2 ne semble pas augmenter le risque thrombotique. Cet essai a été vivement critiqué dans la mesure où le diclofénac ne semble pas être le meilleur comparateur. En effet, le diclofénac est l'AINS qui semble le plus délétère sur le plan cardiovasculaire (voir méta-analyse du *JAMA*) et qui a le moins d'effet antiagrégant. De plus, il a davantage d'effet anti-Cox 2 que le naproxène ou l'ibuprofène par exemple.

Les éditorialistes ont suggéré que le taux d'événement cardiovasculaire en l'absence de tout traitement anti-inflammatoire dans l'étude MEDAL pouvait être obtenu en comparant les analyses en intention de traiter et en per-protocole. L'utilisation de ces AINS semble associée à 4 événements cardiovasculaires supplémentaires par rapport au placebo pour 1 000 patients traités par an. Par ailleurs, le fait que l'étoricoxib ne réduise pas le taux d'ulcère compliqué en fait un traitement d'intérêt secondaire. La grande question est de savoir pourquoi ce n'est pas le naproxène qui a été utilisé comme comparateur.

Les recommandations pour l'utilisation de ces traitements chez les patients à risque peuvent être résumées de la façon suivante :

- patients à risque cardiovasculaire : préférer les AINS sélectifs de la Cox-1,
- patients à risque cardiovasculaire ayant des antécédents gastro-intestinaux au naproxène : utiliser un inhibiteur des

pompes à protons et en cas d'échec utiliser l'ibuprofène, - patients à faible risque cardiovasculaire ayant des intolérances digestives : utiliser un anti-Cox-2 en sachant qu'il existe toujours un effet cardiovasculaire possible, - enfin, pour les patients ayant un risque cardiovasculaire élevé et intolérants aux AINS, il n'existe que peu de données et donc peu d'options thérapeutiques : naproxène ou ibuprofène avec clopidogrel, voire un anti-Cox-2 avec de faibles doses d'aspirine.

### ■ L'ARTERE OCCLUSE : DEUX ESSAIS COMPLEMENTAIRES ET CONCORDANTS

Deux essais ont eu pour objectif d'évaluer l'impact sur le pronostic d'une réouverture de l'artère occluse chez des patients ayant un antécédent récent d'infarctus du myocarde.

➤➤➤ **L'étude OAT (Occluded Artery Trial)** (*N Engl J Med*, 2006 ; 355 : 2395-407), prise en charge par le NHLBI aux Etats-Unis, a randomisé 2 166 patients stables, entre 3 et 28 jours après infarctus, et dont la fraction d'éjection était inférieure à 50 %, pour recevoir soit un traitement médical seul (n = 1 804), soit pour bénéficier d'une revascularisation par angioplastie de l'artère coupable (n = 1 802). Le critère principal de jugement associait le décès, la récurrence d'infarctus et l'insuffisance cardiaque sévère (classe IV de la NYHA). Après 4 ans de suivi, le critère primaire de jugement était de 17,2 % dans le groupe angioplastie et de 15,6 % dans le groupe traitement médical (HR pour décès, réinfarctus, insuffisance cardiaque dans le groupe angioplastie comparativement au groupe traitement médical : 1,16 ; IC 95 % : 0,92-1,45 ; p = 0,20) (**tableau III**). Aucune différence n'était retrouvée entre les deux groupes concernant l'incidence des récurrences d'infarctus, la survenue d'une insuffisance cardiaque sévère. Par ailleurs, il n'a été rapporté aucune interaction entre l'effet du traitement évalué et certains sous-groupes particuliers (âge, sexe, ethnique, type d'artère occluse ou délai entre l'infarctus et la randomisation).

Evolution clinique	Angioplastie (%)	Médical (%)	Hazard ratio	IC 95 %	p
Décès, IDM, IVG	17,2	15,6	1,16	0,92-1,45	0,20
Tout infarctus	7,0	5,3	1,36	0,92-2,00	0,13
IDM non fatal	6,9	5,0	1,44	0,96-2,16	0,08
Classe IV NYHA	4,4	4,5	0,98	0,64-1,49	0,92
Décès	9,1	9,4	1,03	0,77-1,40	0,83

**Tableau III :** Résultats à 4 ans des études OAT et TOSCA 2.

>>> **L'étude TOSCA 2** (*Total Occlusion Study of Canada Circulation*, 2006 ; 114 : 2449-57) est une étude ancillaire et angiographique de l'étude OAT, conduite au Canada dans un sous-groupe de 380 patients, avec deux objectifs :

- comparer la perméabilité à long terme d'une artère responsable d'un infarctus du myocarde, selon qu'elle a été réouverte ou non par angioplastie dans les 3 à 28 jours suivant l'IDM,
- comparer dans les deux groupes de patients l'évolution de la fonction cardiaque.

Un total de 381 patients a bénéficié d'une angiographie coronaire de contrôle à 1 an, associée à une angiographie ventriculaire gauche afin de permettre l'évaluation du critère primaire de jugement qui associait la perméabilité artérielle de l'artère responsable de l'infarctus et la fraction d'éjection ventriculaire gauche. L'angioplastie a été un succès chez 92 % des patients. A 1 an, l'artère responsable de l'infarctus était perméable chez 83 % des patients du groupe angioplastie et chez 25 % du groupe médical ( $p < 0,001$ ). La fraction d'éjection était augmentée de la même façon dans les deux groupes (groupe angioplastie  $4,2 \pm 8,9$  ( $n = 150$ ) vs  $3,5 \pm 8,2$  pour le groupe médical ( $n = 136$ );  $p = 0,47$ ). Aucune diffé-

rence n'est rapportée sur les modifications des volumes ventriculaires.

### Commentaires

Ces données confirment sans ambiguïté l'absence de nécessité d'ouvrir une artère occluse plus de 24 heures après un infarctus chez un **patient asymptomatique**. En effet, il n'existe ni bénéfice clinique ni modification significative de la fonction ventriculaire gauche. Précisons bien qu'il s'agit de patients asymptomatiques et que ces deux études ne remettent absolument pas en question le bien-fondé de l'angioplastie systématique dans les premières 24 heures suivant une thrombolyse efficace, et tout particulièrement chez les patients asymptomatiques.

Rappelons également que les patients ayant une atteinte du tronc commun gauche, une instabilité hémodynamique ou ECG, ont été exclus tout comme ceux ayant une insuffisance cardiaque ou un état de choc. La moindre augmentation du volume télédiastolique ventriculaire gauche dans le groupe angioplastie, bien que non significative, laisse suggérer un effet favorable de l'angioplastie sur le remodelage qui aurait dû peut-être nécessiter un plus long suivi pour en voir plus nettement le bénéfice. ■

