



J.P. COLLET  
Institut de Cardiologie-Inserm 856  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière,  
PARIS.

## Les antithrombotiques dans les SCA : quoi de neuf ?

L'année 2007 aura fait encore une fois la démonstration du dynamisme de la recherche clinique dans le domaine des antithrombotiques utilisés pour la prise en charge de la maladie coronaire instable. Deux grands essais cliniques devraient transformer notre pratique, notamment celle concernant la prise en charge de l'infarctus du myocarde. Ces deux essais démontrent la réduction d'événements majeurs que sont la thrombose de stent et l'hémorragie grave, avec à chaque fois un signal sur la mortalité.

### ETUDE HORIZON

L'anticoagulation de l'angioplastie primaire est un domaine de controverse en raison de l'absence de recommandations spécifiques liées à l'absence d'essai clinique.

L'antithrombine directe, la bivalirudine, a été récemment comparée à l'héparine non fractionnée associée à la perfusion d'inhibiteur de la GpIIb/IIIa dans cette indication très particulière. C'est l'étude randomisée de supériorité HORIZON dont le "dessin" est rappelé ci-dessous (*fig. 1*). C'est la première étude randomisée comparant des anticoagulants dans cette situation.

L'utilisation de la bivalirudine est associée à une réduction très significative des hémorragies majeures avec un effet neutre sur les complications ischémiques et surtout une tendance à la réduction de la mortalité (*fig. 2*). Le seul écueil est l'augmentation du risque de thrombose aiguë de stent qui survient dans les 24 premières heures (0,3 % vs 1,3 %). Cela est probablement lié à un effet rebond lors de l'arrêt de la perfusion de cette molécule dont la demi-vie est très courte.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

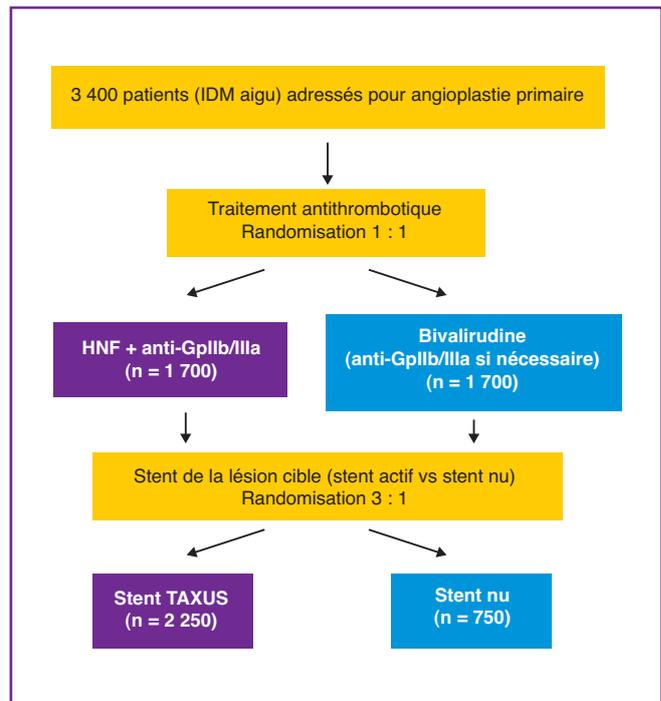


Fig. 1 : Dessin de l'étude HORIZON.

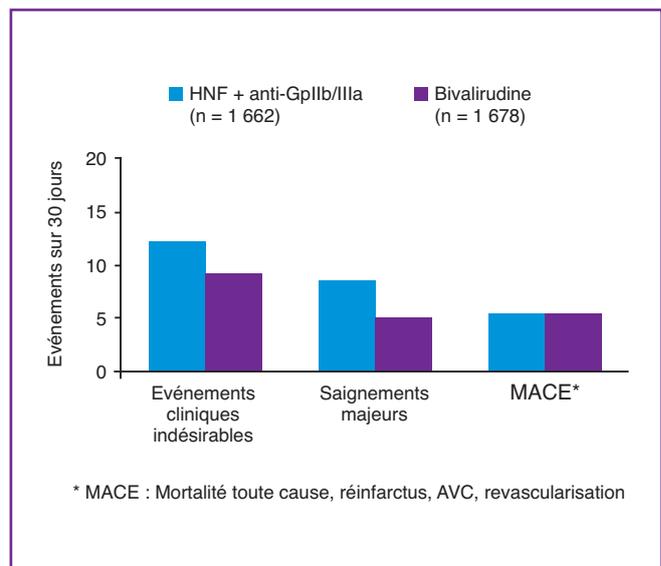


Fig. 2 : Résultats de l'étude HORIZON.

- Pour la maladie coronaire instable (SCA et/ou ATC)**
1. Dose de charge d'aspirine (160 à 325 mg), suivie d'une dose d'entretien (75 à 100 mg) à vie (IA).
  2. Dose de charge de clopidogrel de 300 mg, suivie d'une dose **d'entretien de 75 mg pendant 1 an** (IA).
  3. **Durée minimale de traitement :**
    - Si stent nu, angioplastie stent nu ou ballon = 1 mois.
    - Si sirolimus = 3 mois.
    - Si paclitaxel = 6 mois.

Fig. 3: Recommandations européennes pour l'angor instable.

ETUDE TRITON

La deuxième molécule à l'honneur en 2007 a été le prasugrel, également évalué dans le contexte de l'angioplastie à haut risque au cours de la maladie coronaire instable.

On sait que la démonstration du bénéfice clinique de l'association du clopidogrel et de l'aspirine reste l'un des progrès majeurs de la prise en charge de la maladie athérombotique. Cette association est recommandée pendant 1 an après le symptôme qualifiant ou après la pose du stent. Les recommandations des Sociétés savantes (fig. 3) indiquent que l'administration d'une dose de charge de clopidogrel de 300 mg suivie d'une dose d'entretien de 75 mg pendant 9 à 12 mois en association avec l'aspirine doit être préconisée.

De nombreux centres ont fait évoluer leurs pratiques vers des doses de charge et des doses d'entretien plus élevées (jusqu'à 900 mg pour la dose de charge et jusqu'à 150 mg pour les doses d'entretien) compte tenu de la moins bonne efficacité clinique des doses dites classiques à l'ère de la cardiologie moderne avec une prise en charge plus rapide et plus agressive. Ces limitations sont liées à la grande variabilité de la métabolisation du clopidogrel qui est un pro-drogue. L'étude TRITON a récemment confirmé indirectement l'intérêt de ces pratiques et donc les interrogations des cardiologues.

L'étude TRITON (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel) a en effet testé l'hypothèse qu'une plus forte inhibition de l'agrégation plaquettaire permettrait de mieux prévenir la survenue d'événements ischémiques avec une tolérance équivalente. C'est l'évaluation comparative de l'efficacité et du profil de tolérance du prasugrel et du clopidogrel chez des patients avec un profil de risque élevé ou intermédiaire admis

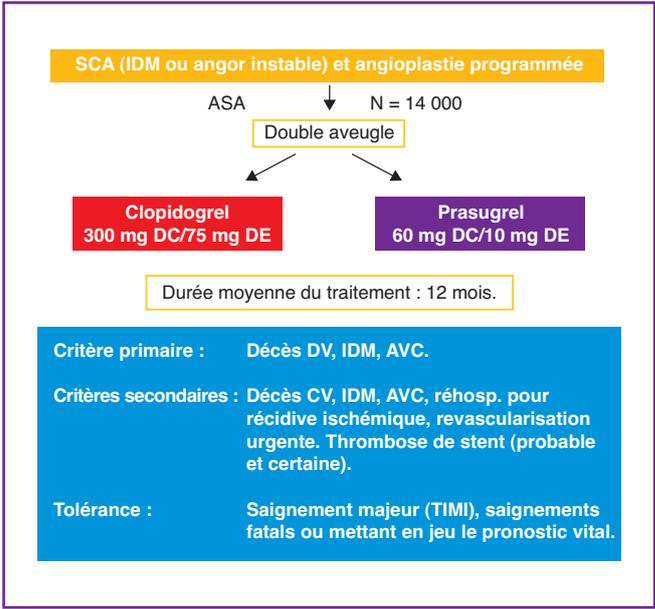


Fig. 4: Dessin de l'étude TRITON.

pour SCA et devant bénéficier d'une angioplastie qui a permis de valider cette hypothèse de travail (fig. 4). Ils recevaient tous un traitement par aspirine.

Le prasugrel est une thiéno-pyridine qui, comme le clopidogrel, inhibe le récepteur P2Y12 plaquettaire de façon irréversible. Sa métabolisation plus rapide lui permet d'avoir une efficacité biologique plus rapide, principalement en raison d'un nombre plus restreint d'étapes intermédiaires nécessaires à l'obtention du métabolite actif.

Il est important de souligner que les patients non dilatés étaient exclus et que 50 % des patients ont reçu un stent actif.

L'hypothèse principale a été largement validée avec une réduction d'environ 20 % du risque d'événement ischémique péri-angioplastie (décès, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) en faveur du prasugrel (fig. 5). De façon surprenante, une réduction de plus de 50 % du risque de thrombose de stent a été rapportée en faveur du prasugrel (fig. 6). Il s'agit principalement de thrombose aiguë, mais également de thrombose plus tardive, notamment dans le contexte du stent actif. Le "prix à payer" est une augmentation du risque d'événement hémorragique majeur et en particulier des événements hémorragiques fatals (0,1 % vs 0,4 %). Globalement, pour 1 000 patients traités par le prasugrel, 23 infarctus sont évités pour un surcroît de 6 complications hémorragiques majeures par rapport au clopidogrel.

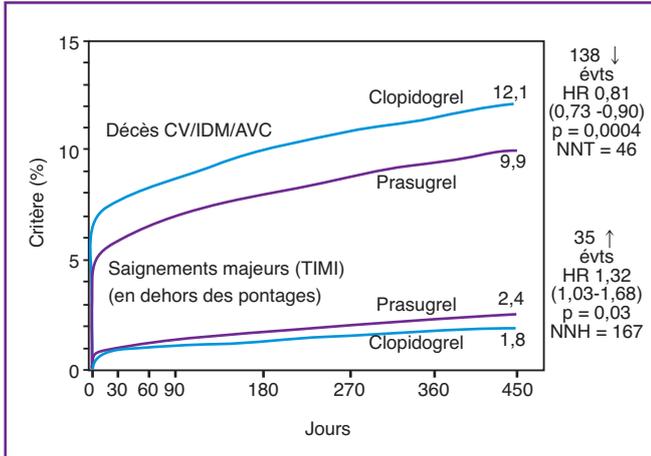


Fig. 5 : Principal résultat de l'étude.

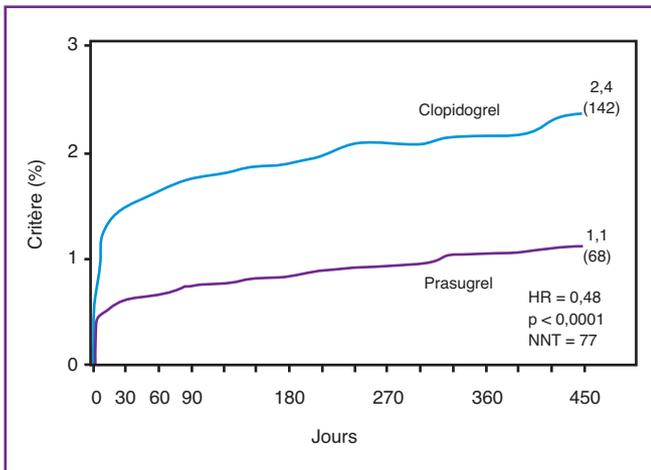


Fig. 6 : Impact du prasugrel sur le risque de thrombose de stent.

De façon encore plus surprenante, il a été démontré une réduction de la mortalité chez les patients admis pour un infarctus du myocarde avec sus-décalage du ST, et cela indépendamment de l'utilisation d'un inhibiteur de la GpIIb/IIIa. Enfin, pour la première fois, il a été mis en évidence un bénéfice des thiénoxydines chez le patient diabétique.

HORIZON et TRITON sont des études pivots qui valident chacune une stratégie thérapeutique différente et importante avec un objectif commun : réduire les événements liés à l'angioplastie à haut risque par l'utilisation d'anti-thrombotiques plus modernes. Rappelons que c'est dans la maladie coronaire instable que l'angioplastie avec stent est la plus performante.

L'essentiel du gain est observé dans les jours suivant l'angioplastie pour les deux études. Les complications hémorragiques observées dans TRITON surviennent progressivement tout au long du suivi, indiquant que le prasugrel pourrait devenir la thiénoxydine de choix de la période péri-angioplastie chez les patients à haut risque, en particulier dans le cadre de l'infarctus aigu du myocarde et chez le patient diabétique.

En revanche, le prix à payer est une augmentation significative du risque d'événement hémorragique, en particulier chez les patients les plus vulnérables (sujets âgés, femmes, patients de petit poids et patients ayant un antécédent d'AVC), alors que la dose de 75 mg de clopidogrel a toujours démontré un profil de tolérance remarquable quel que soit le profil des patients. □