



J.P. MONASSIER
Service de Cardiologie,
Hôpital Emile Muller, MULHOUSE.

Angioplastie coronaire programmée : environnement pharmacologique

Il n'y a pas d'angioplastie coronaire sans un environnement pharmacologique précis et protocolisé, que le geste soit réalisé en urgence ou de façon "programmée".

Les deux outils majeurs sont aujourd'hui les antithrombotiques et les statines. Ils visent à prévenir les complications précoces que sont les thromboses de stents et les lésions myocardiques "infracliniques".

Les antithrombotiques font appel de plus en plus souvent à une triple association : HBPM-aspirine-clopidogrel.

Les anti-Gp IIb/IIIa sont utilisés sélectivement. Le mode d'utilisation des HBPM, et notamment de l'énoxaparine, est soutenu par de nombreuses études cliniques et pharmacodynamiques

qui permettent des posologies précises et suppriment la nécessité du contrôle perprocédure de la coagulation.

Les doses de charge de clopidogrel (300 mg et probablement 600 mg) sont entrées dans la pratique courante.

Les statines, par leur effet stabilisateur de la plaque, réduisent les risques d'infarctus "biologique" postangioplastie.

Le développement de la voie radiale et les systèmes de fermeture percutanée fémorale ont diminué de façon spectaculaire les hématomes aux points de ponction.

Le terme "angioplastie programmée" concerne deux populations de patients qui seront réunies dans ce texte :

- les patients ayant un syndrome coronarien aigu avec ou sans sus-décalage de ST stabilisés et pris en charge au laboratoire de cardiologie interventionnelle au-delà de la 24^e heure après le début des symptômes,
- les patients stables dont l'angioplastie est réalisée quelques jours ou quelques semaines après la coronarographie diagnostique.

L'environnement pharmacologique de ces interventions de revascularisation myocardique poursuit 4 objectifs : prévenir une thrombose coronaire peropératoire, prévenir une thrombose précoce ou différée de stent(s), prévenir les lésions myocardiques périopératoires et protéger la fonction rénale. Ce quatrième point ne sera pas évoqué ici, non plus que le traitement ultérieur, notamment antiplaquettaire.

■ ENVIRONNEMENT ANTITHROMBOTIQUE

La lésion pariétale consécutive à l'angioplastie et à l'implantation de stent(s) provoque une activation intense de toutes les voies de la coagulation. Le risque de thrombose coronaire débute dès la pénétration des outils au sein de la lésion athéromateuse à traiter et se poursuit pendant plusieurs mois après l'intervention, avec un risque maximal au cours de l'intervention et des jours suivants. Sachant que, bien entendu, la qualité du résultat de l'angioplastie est un facteur "antithrombogène", la prévention pharmacologique de la thrombose débute au minimum au moment de l'intervention et désormais le plus souvent avant cette dernière.

Les antithrombotiques disponibles en pratique quotidienne sont les suivants :

- antithrombines : héparine non fractionnée (HNF) et héparine de bas poids moléculaire (HBPM),
- antiplaquettaires : aspirine, thiéno-pyridines (clopidogrel, ticlopidine), anti-Gp IIb/IIIa.

Le choix de ces antithrombotiques et leurs modalités d'administration ont beaucoup évolué au cours des dernières années, mais plusieurs points restent encore discutés.

1. – Les héparines

● *L'héparine non fractionnée (HNF)*

Elle exerce son effet anticoagulant en potentialisant l'action de l'antithrombine III sur le facteur Xa et sur la thrombine. Elle a été utilisée dès le début de l'angioplastie coronaire, en 1977. Elle est injectée sous forme d'un bolus en début d'intervention. L'action anticoagulante de ce bolus est non seulement "dose-dépendante", mais aussi difficile à prévoir chez un patient donné. Il est donc nécessaire d'en contrôler l'efficacité par une mesure de l'"Activated Clotting Time, ACT" au laboratoire de cardiologie interventionnelle. L'ACT est différent du TCA habituel et identique au test utilisé par les chirurgiens en cours de CEC. En fonction de l'appareil de mesure utilisé, on retient comme valeurs à atteindre 250 à 300 sec avec l'He-motech et 300 à 350 sec avec l'Hemochron [1, 2].

Le niveau d'efficacité biologique des doses d'HNF a été évalué à l'époque de l'angioplastie par ballonnet alors que les procédures étaient plus longues et presque systématiquement associées à des dissections localisées dont on considérait qu'elles étaient le mécanisme d'action de l'angioplastie. La relation entre le niveau d'élévation de l'ACT et le risque de thrombose aiguë peropératoire est le niveau de l'ACT (61 % en cas d'ACT inférieur à 250 sec versus 27 % ; $p < 0,0001$) [3]. A l'inverse, des posologies excessives d'HNF ont pu être associées à un effet prothrombogène paradoxal en cas d'ACT > 400 sec [4]. De telles mesures n'ont pas été réalisées pour les angioplasties actuelles, plus courtes, avec souvent mise en place directe de stent, sans pré-dilatation au ballon.

En pratique, en cas d'angioplastie prévue comme a priori simple, une posologie fixe de 5000 unités, voire 30 U/kg, d'HNF suffit, sans monitoring de l'ACT. Si l'angioplastie doit être complexe ou si elle se prolonge au-delà de 30 minutes, il est nécessaire de monitorer l'ACT et d'utiliser une posologie d'HNF efficace. Cette dernière est généralement atteinte avec une dose initiale de 1 mg/kg qui peut être complétée après mesure de l'ACT "on line".

Pour les patients prétraités par HNF au moment de leur entrée en salle de cardiologie interventionnelle, la dose initiale dépendra de l'ACT mesuré en début d'intervention.

● *Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)*

Les HBPM sont de plus en plus fréquemment utilisées dans la prise en charge des patients coronariens, y compris en phase aiguë. Outre leur plus grande facilité d'administration, la relation "dose-réponse" semble plus prévisible et il n'y a pas d'effet "rebond" à l'arrêt du traitement. Un travail de l'équipe de la Pitié-Salpêtrière [5, 6] a montré que chez des patients prétraités par énoxaparine (1 mg/kg toutes les 12 heures pendant au moins 48 heures) et dilatés au cours des 8 heures suivant la dernière injection, l'activité anti-Xa était stable, dans la zone d'efficacité thérapeutique, et autorisait une procédure d'angioplastie sans injection supplémentaire et sans monitoring de la coagulation. Dans cette série de 293 patients consécutifs, les auteurs n'ont observé aucune thrombose aiguë peropératoire, ni réintervention urgente pendant l'hospitalisation. L'étude PEPCI [7] confirme ces données en ajoutant que 0,3 mg/kg de bolus complémentaire permettait d'être efficace si l'angioplastie était effectuée plus de 8 heures après la dernière injection sous-cutanée d'HBPM. Ces résultats méritent d'être vérifiés si l'angioplastie est réalisée plus précocement, par exemple après seulement 1 ou 2 injections sous-cutanées d'énoxaparine. Des résultats favorables ont été rapportés dans certaines études [6, 8, 9], mais le caractère non randomisé de ces travaux laisse planer un doute.

En cas d'angioplastie sans héparinothérapie préalable, une posologie de 0,5 mg/kg permet d'atteindre une activité anti-Xa efficace chez 97 % des patients, sans différence en fonction de l'âge, de la fonction rénale, de la présence d'une obésité ou de l'utilisation d'un anti-Gp IIb/IIIa [8]. Aslam a montré [9] qu'une injection unique IV de 0,75 mg/kg permettait une efficacité anti-Xa dès la 10^e minute et pendant 4 heures, de même qu'une injection sous-cutanée de 1 mg/kg pendant 8 heures.

L'utilisation des HBPM, et notamment de l'énoxaparine, peut donc être étendue à toutes les situations cliniques chez des patients prévus pour angioplastie.

● *HNF ou HBPM ?*

Peu de travaux ont comparé HNF et HBPM en cours d'angioplastie. Toutefois, dans l'étude ESSENCE/TIMI 11B qui comparait HNF et énoxaparine dans les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage de ST, le groupe ayant été traité par angioplastie et énoxaparine a présenté moins d'événements (décès + infarctus non fatals) à 43 jours que le groupe sous HNF (différence non significative) [10]. Une méta-ana-

lyse récente à partir de 8 études randomisées et de 7 registres [11] montre que HBPM et HNF font jeu égal en termes d'efficacité clinique, avec une légère supériorité des HBPM.

Les HBPM sont donc, dans l'état actuel des connaissances, au moins aussi efficaces et aussi sûres que les HNF.

2. – Les antiplaquettaires

>>> **L'aspirine** injectée à la dose de 250 à 500 mg en début d'intervention est une pratique non remise en cause.

>>> **Le clopidogrel** est actuellement préféré à la ticlopidine pour des raisons de tolérance, notamment hématologique. C'est la thiénypyridine pour laquelle le plus de données récentes sont disponibles.

>>> **L'association aspirine-clopidogrel** pendant un an est aujourd'hui un standard. Dans l'étude PCI-CURE [12], dont l'objectif était de tester chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage de ST et dilatés, l'association d'une dose de charge de clopidogrel pour tous – 300 mg – et d'aspirine et de clopidogrel versus aspirine et placebo pendant 8 mois (les patients dilatés avec stent étant tous sous 75 mg de clopidogrel jusqu'à J30 puis sous clopidogrel ou placebo jusqu'à M8) a montré une diminution des événements à J28 accentuée entre J28 et M8. Ces résultats ont été confirmés par CREDO [13] dans une population incluant tout type d'angioplastie en dehors de l'infarctus myocardique aigu, le suivi étant ici de 12 mois. Comme dans PCI-CURE, le bénéfice en termes de décès + infarctus + AVC apparaît dès le premier mois, puis s'accroît entre J30 et M12. Une dose de charge de 600 mg de clopidogrel diminue en outre les infarctus périopératoires par rapport à 300 mg (ARMYDA 2 Study) [14]. Une telle dose de charge permet une efficacité antiplaquettaire dès la 2^e heure [14].

3. – Les anti-Gp IIb/IIIa

Leur efficacité en périangioplastie dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu, voire en cas d'angioplastie programmée chez les diabétiques, est affirmée par de nombreux essais [1]. Ils sont également utilisés en cas d'angioplastie compliquée. Les questions qui restent en discussion sont celles de leur association aux HBPM et de leur utilité après dose de charge de clopidogrel. Les données disponibles [15-17] montrent que l'angioplastie sous association HBPM et inhibiteurs des Gp IIb/IIIa est faisable avec la même sécurité qu'avec l'HNF...

La prescription simultanée de clopidogrel utilisant une dose de charge de 600 mg et d'abciximab a été testée par l'étude randomisée ISAR-REACT qui concernait des patients non aigus. Dans cette population comprenant 20 % de diabétiques dans chaque groupe, l'abciximab n'a apporté aucun bénéfice par rapport au clopidogrel seul [18]. Il est donc nécessaire de définir les patients qui, prétraités par une dose de charge de clopidogrel (300 ou 600 mg), bénéficient néanmoins de l'utilisation d'un anti-Gp IIb/IIIa pendant et au décours d'une angioplastie : les patients ayant les risques les plus élevés ?

II PREVENTION DES LÉSIONS MYOCARDIQUES. ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE

La prévention des infarctus par thrombose aiguë de stents dépend des stratégies évoquées au chapitre précédent. Toutefois, dans bon nombre de cas (jusqu'à 40 %), une élévation des marqueurs biologiques de nécrose myocardique, en l'absence de modifications électrocardiographiques ou de récidive angineuse, est observée. Il s'agit d'une élévation des CPK et des CPK-MB ainsi que de la troponine. Ces infarctus "a minima" postangioplastie et en l'absence de toute complication au niveau du vaisseau traité sont associés à une mortalité à long terme plus élevée (Pasceri). Leur mécanisme est encore controversé, mais la survenue d'embolus plaquettaires et athéromateux semble bien jouer un rôle.

Des valeurs initiales élevées de CRP jouent également un rôle dans le pronostic ultérieur en postangioplastie [20]. Après implantation d'un stent, le pic de CRP est atteint vers la 72^e heure [20].

Les antithrombotiques, et notamment les antiplaquettaires, diminuent le risque d'infarctus "biologique" périopératoire. L'étude ARMYDA-2 [14] a comparé une dose de charge de 600 mg de clopidogrel versus 300 mg. Le taux d'élévations anormales de CPK-MB, de troponine et de myoglobine postangioplastie a été de 4 % pour le groupe 600 mg et de 12 % pour le groupe 300 mg ($p < 0,038$).

Les statines ont fait l'objet de nombreux travaux qui ne peuvent être tous cités dans cette brève revue. L'étude ARMYDA 1 [19], incluant uniquement des patients en angor stable, a testé un prétraitement de 7 jours par atorvastatine (40 mg/j) versus placebo. Quel que soit le marqueur de lésion myocardique choisi, il a été significativement plus bas dans le groupe atorvastatine. Pour les CPK-MB par exemple (valeur seuil retenue = 2 fois la normale du laboratoire), une élévation pathologique

a été observée chez 5 % des patients sous atorvastatine versus 18 % sous placebo ($p = 0,025$). Concernant la troponine I, les chiffres sont respectivement de 22 % versus 51 % ($p = 0,0005$).

Tous les travaux concernant le rôle de protection myocardique des statines chez les patients dilatés vont dans le même sens. Chan [21] a montré qu'à niveau de CRP-us égal, y compris et surtout très élevé, les patients sous statines avant l'angioplastie ont un meilleur pronostic à un an. Cette action de prévention des lésions myocardiques "infracliniques" des statines utilisées préalablement chez les patients ayant subi une angioplastie répond à des mécanismes hypothétiques. Leur effet anti-inflammatoire [21] stabilisant la plaque pourrait diminuer le risque d'embolies athéromateux. Un effet antiplaquettaire par inhibition de la synthèse de thromboxane A2 n'est pas exclu.

■ EN PRATIQUE

La conduite d'une angioplastie programmée à distance de la coronarographie ou dans la foulée de cette dernière chez un patient stable ou stabilisé pourrait aujourd'hui se mener avec l'environnement pharmacologique suivant :

● Statines :

- patient sous statines : poursuite du traitement,
- patient non sous statines : instauration du traitement pendant les jours ou semaines précédant le geste de revascularisation ou dose de charge si le patient est traité au cours même de l'hospitalisation initiale.

● Héparine :

Utiliser une HBPM et notamment l'énoxaparine car la plus étudiée :

- patient hospitalisé : 1 mg/kg SC pendant 48 heures et angioplastie dans un délai inférieur à 8 heures après la dernière injection. Au-delà de 8 heures, adjonction de 0,3 mg/kg en bolus IV en début de procédure,
- patient non prétraité par HBPM : 0,5 mg/kg IV en début de procédure.

● Antiplaquettaires :

- aspirine : 350 mg/j en prétraitement ou 250 mg en IV en début de procédure,
- clopidogrel : dose de charge de 600 mg 6 heures avant l'angioplastie,
- anti-Gp IIb/IIIa : indications électives : très haut risque a priori ou complication perprocédure (image de thrombus avant ou après procédure, résultat non satisfaisant, image de

- ▶ HBPM + aspirine + clopidogrel (avec dose de charge).
- ▶ Utilisation sélective des anti-Gp IIb/IIIa.
- ▶ Statines systématiques.
- ▶ Attention : patients sous AVK et insuffisants rénaux.

dissection péristent, branche collatérale menacée et non protégée, no-reflow...). Toutefois, la place précise des anti-Gp IIb/IIIa dans le contexte de l'utilisation de dose de charge élevée de clopidogrel devra être précisée (diabétiques ?...).

● Cas particulier des patients sous AVK :

- si INR < 1,5 : protocole inchangé,
- si INR > 1,5 : arrêt des AVK et retarder l'angioplastie jusqu'à l'obtention d'un INR < 1,5, puis protocole précédent. Si l'INR est > 1,5 et si l'angioplastie doit être effectuée en semi-urgence ou en urgence (ce qui n'entre pas dans le cadre de ce travail), il est préférable de faire appel soit à l'injection de vitamine K IV si l'angioplastie doit être envisagée sous 24 heures, soit à des facteurs de coagulation intraveineux si l'angioplastie doit être réalisée en urgence.

● Cas particulier des patients insuffisants rénaux :

Préférer l'HNF avec mesure de l'ACT en début et en cours de procédure en raison des difficultés de choix de posologie avec les HBPM dans cette situation spécifique à haut risque hémorragique. Néanmoins, dans le travail de Collet [8], alors que 17 % des patients avaient une clearance de la créatinine inférieure à 40 mL/mn et que 15 % étaient âgés de plus de 80 ans, aucune différence d'activité anti-Xa ni de complications hémorragiques n'ont été constatées.

■ RISQUE HÉMORRAGIQUE VASCULAIRE

La gestion de l'accès vasculaire a considérablement évolué au cours des dernières années. L'utilisation plus large de l'abord radial ainsi que l'utilisation des systèmes de fermeture artérielle en cas d'approche fémorale ont permis une diminution considérable des hématomes sévères nécessitant transfusion et/ou réparation chirurgicale, malgré des stratégies antithrombotiques plus intensives.

Le groupe de l'Institut de Paris-Sud a présenté des résultats très encourageants chez 965 patients consécutifs dilatés et traités par voie radiale pour 39,3 % d'entre eux et par voie fémorale avec système d'occlusion systématique pour les

autres. Aucune complication hémorragique n'a été notée dans le groupe "radial" et 1 cas a nécessité une transfusion dans le groupe "fémoral avec système d'occlusion" [22].

L'angioplastie coronaire devrait donc aujourd'hui faire appel à l'une de ces deux techniques. Si on choisit la technique classique de compression fémorale manuelle, il faut envisager le retrait de la gaine lorsque l'ACT est redevenu inférieur à 150 secondes après utilisation d'HNF et après un délai d'au moins 6 heures après bolus d'HBPM. En outre, il est nécessaire dans cette situation de contrôler pharmacologiquement les chiffres tensionnels de façon à ne pas dépasser une pression systolique de 140 mmHg. Le lever du patient est possible très rapidement après une voie radiale. Il doit être différé de 6 heures en cas d'accès fémoral avec système de fermeture et de 12 heures dans le cas contraire. ■

Bibliographie

1. NICCOLI G, BANNING AP. Heparin dose during percutaneous coronary intervention: how low dare we go? *Heart*, 2002; 88: 331-4.
2. CHEW DP, BHATT DL, LINCOFF AM *et al.* Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention: aggregate results from 6 randomized, controlled trials. *Circulation*, 2001; 103: 961-6.
3. FERGUSON J, DOUGHERTY K, GAOS J *et al.* Relation between procedural activated clotting time and outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 23: 1061-5.
4. XIAO Z, THEROUX P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular weight heparin and with an direct thrombin inhibitor. *Circulation*, 1998; 97: 251-6.
5. COLLET JP, MONTALESCOT G, LISON L *et al.* Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pre-treatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation*; 2001; 103: 658-63.
6. CHOUSSAT R, MONTALESCOT G, COLLET JP *et al.* A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention.
7. MARTIN JL, FRY ET, SANDERINK GJ *et al.* Reliable anticoagulation with Enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The pharmacokinetics of enoxaparin in PCI (PEPCI) study. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2004; 61: 1636-70.
8. COLLET JP, MONTALESCOT G, GOMMARD JL *et al.* Subcutaneous enoxaparin with early invasive strategy in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*, 2004; 147: 655-61.
9. ASLAM MS, SUNDBERG S, SABRI MN *et al.* Pharmacokinetics of intravenous/subcutaneous Enoxaparin in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002; 57: 187-90.
10. FOX KA, ANTMANN EM, COHEN M *et al.* Comparison of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with unstable angina pectoris/non ST-segment elevation acute myocardial infarction having subsequent percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 477-82.
11. BORENTAIN M, MONTALESCOT G, BOUZAMONDO A *et al.* Low-molecular weight heparin vs unfractionated heparin in coronary intervention: A combined analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005; 65: 212-21.
12. MEHTA SR, YUSUF S, PETERS RJG *et al.* Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001; 358: 527-33.
13. STEINBUHL SR, BERGER PB, MANN JT III *et al.* Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 288: 2411-24.
14. HOCHHOLZER W, TRENN D, FRUNDI D *et al.* Time dependence of platelet inhibition after a 600 mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2005; 111: 2560-4.
15. BHATT DL, LEE BI, CASTARELLA PJ. CRUISE Study. Safety of concomitant therapy with eptifibatide and enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the Coronary Revascularization Using Integrilin and Single bolus Enoxaparin Study. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 20-5.
16. MADAN M, RADHAKRISHNAN S, REIS M *et al.* Comparison of enoxaparin versus heparin during elective percutaneous coronary intervention performed with either eptifibatide or tirofiban (the ACTION Trial). *Am J Cardiol*, 2005; 96: 1295-301.
17. FERGUSON JJ, CALIFF RM, ANTMANN EM *et al.* SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*, 2004; 292: 45-54.
18. KASTRATI A, MEHILLI J, SCHULEN H *et al.* for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) Study Investigators. *N Engl J Med*, 2004; 350: 232-8.
19. PATTI G, COLONNA G, PASCERI V *et al.* Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. *Circulation*, 2005; 111: 2099-106.
20. KEREIAKES DJ. Adjunctive pharmacotherapy before percutaneous coronary intervention in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: The role of modulating inflammation. *Circulation*, 2003; 108 (suppl. III): III-22-III-27.
21. CHAN AW, BHATT DL, CHEW DP *et al.* Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation*, 2003; 107: 1750-6.
22. MORICE MC, DUMAS P, LEFEVRE T *et al.* Systematic use of transradial approach or suture of the femoral artery after angioplasty: Attempt at achieving zero access site complications. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2000; 51: 417-21.