

réalités

CARDIOLOGIQUES

**European Society of Cardiology
31 août-4 septembre 2013 – Amsterdam**

Actualités sur les antithrombotiques

**Compte rendu rédigé par le Dr O. Barthélémy
Éditorial rédigé par le Pr J.Ph. Collet**

Ceci est un compte rendu et/ou résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises de santé et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Édition réalisée avec le soutien institutionnel de Daiichi Sankyo et Lilly.

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet,
Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield,
Pr J.M. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon,
Pr R. Grolleau, Pr L. Guize,
Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus,
Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy,
Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté,
Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier,
Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz,
Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos,
Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc,
Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert,
Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen,
Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert,
Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, Pr H. Douard,
Pr J.L. Dubois-Randé, Pr. H. Eltchaninoff,
Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier,
Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert,
Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,
Pr A. Hagege, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,
Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. Juillière,
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe,
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,
Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut,
Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama,
Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas,
Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont,
Dr J.M. Foulé, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy,
Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet,
Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice,
Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen,
Dr O. Paziand, Dr F. Philippe,
Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter,
Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli,
Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél.: 01 47 00 67 14, Fax: 01 47 00 69 99
E-mail: cardio@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur, E. Kerfant

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

E. Lelong

IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 4^e trimestre 2013

Sommaire

Éditorial :

Quand l'intuition n'est pas vérifiée par les faits...

3

J.P. Collet

Étude ACCOAST : intérêt du prétraitement par le prasugrel dans le NSTEMI ?

5

D'après la communication en hotline de G. Montalescot

Étude TAO : anti-Xa IV dans le SCA non ST +

7

D'après la communication en hotline de P.G. Steg

PARIS : arrêt ou suspension de la double agrégation plaquettaire

8

D'après la communication en hotline de R. Mehran

HOKUSAI-VTE : edoxaban (anti-Xa oral) et maladie thrombo-embolique veineuse

9

D'après la communication en hotline de H. Buller

RE-ALIGN : dabigatran et prothèse mécanique

10

D'après la communication en hotline de F. Van de Werf

TASTE : thromboaspiration en phase aiguë d'infarctus

11

D'après la communication en hotline de O. Frobert

MULTIPRAC : traitement préhospitalier du STEMI par thiénopyridine

12

D'après la communication orale de P. Clemmensen

Autres actualités sur les antithrombotiques à l'ESC

13

D'après les communications de S. De Servi, A. Bellemain-Appaix, M. Kerneis, J.Y. Le Heuzey et R. De Caterina

Brèves de congrès

15

D'après les communications de W. Ham et M. Ferenc

Compte rendu rédigé par le Dr O. Barthélémy

Éditorial rédigé par le Pr J. Ph. Collet

Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Éditorial

Quand l'intuition n'est pas vérifiée par les faits...



→ **J.P. COLLET**

Institut de Cardiologie – INSERM U 937
Groupe A.C.T.I.O.N.
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

Ce pourrait-être le leitmotiv de l'ESC 2013. Qui aurait parié que le prétraitement en amont de la coronarographie par un inhibiteur du récepteur P2Y12, une pratique très courante et recommandée, allait être néfaste dans le SCA ST- à risque? Qui aurait aussi parié que la thromboaspiration dans l'angioplastie primaire du STEMI, une intervention considérée comme salvatrice, n'aurait aucun bénéfice sur la survie?

Pourtant, ACCOAST et TASTE posaient de vraies questions pour les docteurs en pratique courante. En fait, les vraies interrogations aboutissent souvent à des réponses inattendues. Dans les deux cas, les réponses ont été données par des études randomisées conduites par des *Academic Research Organisation* irréprochables (ACTION et le CRC). Ces deux études vont-elles ou doivent-elles changer les pratiques et les recommandations des Sociétés savantes? Telles sont les vraies questions des cliniciens. Les deux questions sont pertinentes, les deux essais ont évalué des stratégies de prise en charge différentes et c'est ce qui en fait leur valeur ajoutée.

L'hypothèse du prétraitement est issue de CURE où le clopidogrel à la dose de 300 mg était comparé au placebo dans la prise en charge médicale du SCA ST- à risque. Les 20 % de patients dilatés l'ont été après 10 jours d'un échec de stabilisation par le traitement médical avec un traitement ayant un faible effet inhibiteur de l'agrégation plaquettaire.

Dans ACCOAST, les patients avec suspicion de SCA ST- à risque ont tous eu une angiographie dans les 6 heures en moyenne après leur admission, étude de stratégie qui colle à la pratique actuelle, et la moitié des patients a été prétraitée par 30 mg de prasugrel en amont de la coronarographie (donc exposée à une forte inhibition de l'agrégation plaquettaire). On ne voit absolument aucun bénéfice ischémique, mais surtout un effet délétère avec davantage de complications hémorragiques précoces au point de ponction et de drainages péricardiques chez les patients prétraités.

Comment alors faut-il lire ACCOAST en pratique? Chez les patients admis pour suspicion de SCA ST- à risque et allant dans les 24 heures à la coronarographie – cela représente la majorité de nos patients – il n'est pas nécessaire de les prétraiter en amont de la coronarographie par du prasugrel mais de le leur donner au moment de l'angioplastie. Ce n'est pas vrai pour les patients ayant des délais de prise en charge plus longs.

TASTE ne montre pas d'effet sur la mortalité précoce. En se penchant sur les résultats, on remarque un effet favorable sur les infarctus et les thromboses de stents en faveur de la thromboaspiration. On remarque aussi des taux faibles d'événements ischémiques pour une cohorte de STEMI. Cela s'explique probablement par le fait que cette étude randomisée dans un registre n'adjudique pas les événements et les sous-estime probablement, sauf la mortalité.

Comment alors faut-il lire TASTE en pratique? Il ne faut certainement pas fermer la porte à la thromboaspiration, attendre l'évaluation du critère primaire à plus long terme (6 mois), attendre les résultats de l'étude TOTALE qui est en cours et dont les effectifs viennent d'être revus à la hausse ! Il faut donc faire de la thromboaspiration à bon escient et certainement pas de façon systématique.

Si l'intuition ne se vérifie pas toujours en médecine, il faut lire et relire les études randomisées pour savoir comment les appliquer à nos pratiques. C'est parfois un exercice difficile. La recherche clinique remet très souvent en cause nos convictions ! Mais c'est la seule façon d'améliorer le soin et de prendre du recul.

Ce numéro de *Réalités Cardiologiques* est là pour vous aider dans cette démarche. Vous trouverez toutes les nouveautés importantes pour la pratique sur les antithrombotiques en pathologie cardiovasculaire. Nous vous souhaitons une bonne lecture.

Conflits d'intérêts : L'auteur déclare des fonds de recherche et des financements de la part de Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis, Eli Lilly, Guerbet Medical, Medtronic, Boston Scientific, Cordis, Stago, Centocor, Fondation de France, INSERM, Fédération Française de Cardiologie et Société Française de Cardiologie.



European Society of Cardiology

Actualités sur les antithrombotiques

→ O. BARTHÉLÉMY
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

Étude ACCOAST : intérêt du prétraitement par le prasugrel dans le NSTEMI ?

D'après la communication en hotline de G. Montalescot (Paris).

Les recommandations de la Société européenne de cardiologie portant sur la revascularisation myocardique et celles sur la prise en charge des patients ayant un syndrome coronaire aigu (SCA) sans sus-décalage du segment ST (SCA non ST+) publiées respectivement en 2010 et 2011 accordent un niveau de recommandation fort (classe I) au prétraitement en amont de la coronarographie par les inhibiteurs des récepteurs P2Y12 des patients présentant un SCA [1, 2].

Cependant, aucune étude à ce jour n'avait randomisé le prétraitement par clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor *versus* l'absence de prétraitement dans le SCA non ST+ programmé pour une angioplastie. Et aucun effet sur la mortalité totale du prétraitement par clopidogrel n'avait été mis en évidence dans une méta-analyse réunissant les principales études portant sur le SCA [3].

L'étude internationale, multicentrique, ACCOAST (*A comparison of prasugrel at the time of percutaneous coronary intervention or as pre-treatment at the time of diagnosis in*

patients with non ST-elevation myocardial infarction) a été présentée en hotline et publiée le même jour dans le *New England Journal of Medicine* [4]. Elle a inclus plus de 4 000 patients présentant un NSTEMI à risque modéré ou élevé (élévation de la troponine $\geq 1,5$ N) dans 19 pays. Les patients ont été randomisés entre

une stratégie de prétraitement par une dose de charge de 30 mg de prasugrel, complétée par 30 mg après la coronarographie en cas d'angioplastie (groupe prétraitement) *versus* une stratégie sans prétraitement avec une dose de charge de 60 mg après la coronarographie en cas d'angioplastie (groupe contrôle) (*fig. 1*). Le cri-

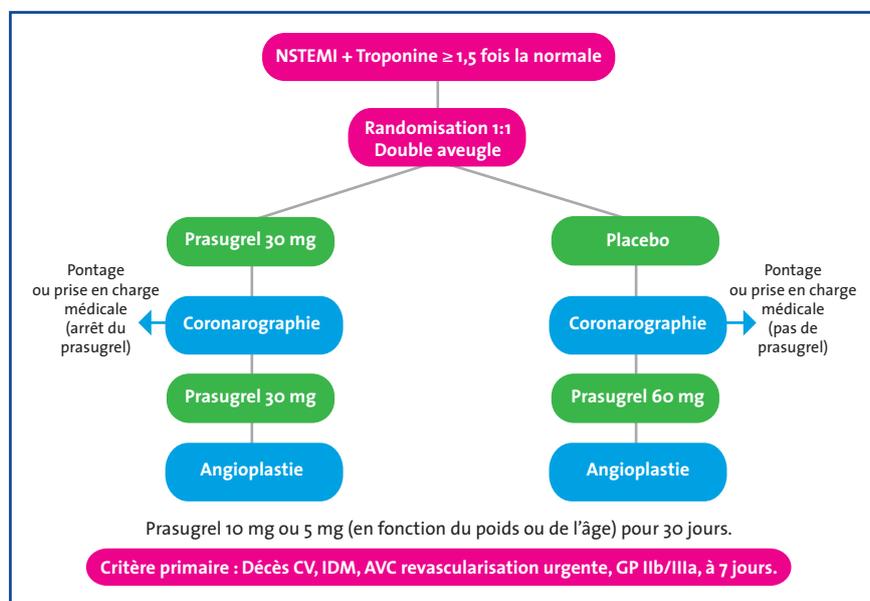


FIG. 1: Design de l'étude ACCOAST : prétraitement par 30 mg de prasugrel ± 30 mg avant angioplastie *versus* 60 mg avant angioplastie dans le SCA à risque modéré ou élevé.

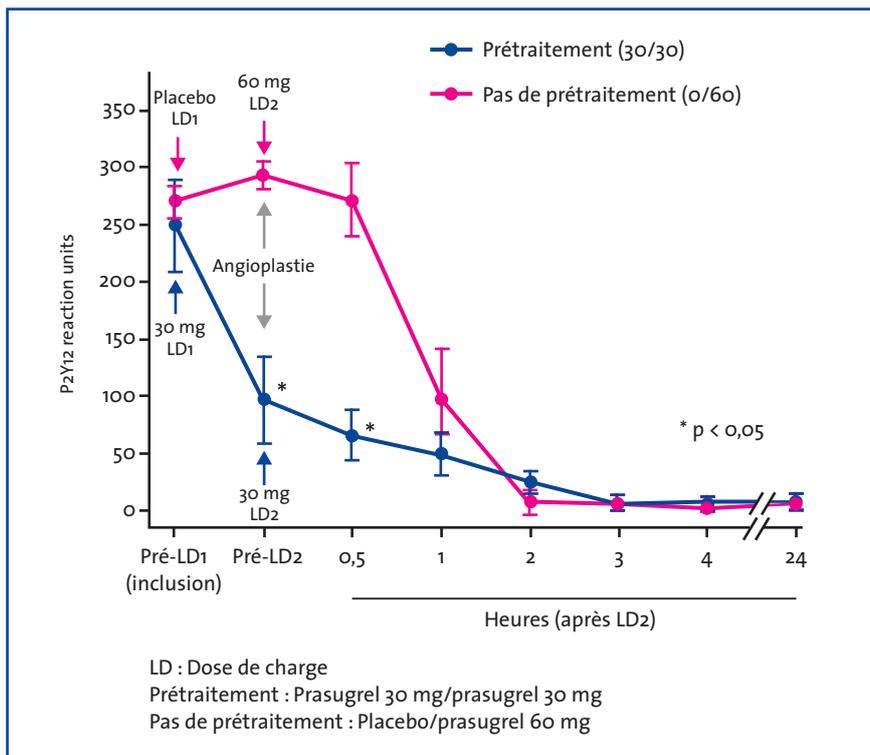


FIG. 2 : Sous-étude pharmacodynamique de l'étude ACCOAST : réactivité plaquettaire en fonction de la stratégie (pré-traitement versus pas de pré-traitement) et le temps.

rière composite de jugement associait décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC, revascularisation en urgence et l'utilisation des inhibiteurs des anti-GpIIb/IIIa en *bail-out* à 7 jours. Le critère de tolérance principal était la survenue de saignements majeurs selon la classification TIMI à 7 jours.

Les patients étaient âgés en moyenne de 64 ans, 20 % étaient diabétiques et 24 % avaient un score GRACE \geq 140. L'abord radial était utilisé dans 43 % des cas. Une étude ancillaire pharmacodynamique confirme la diminution significative de l'agrégation plaquettaire dans le groupe pré-traité au moment de l'angioplastie comparativement au groupe contrôle ($p < 0,05$) (fig. 2) et confirme le choix d'une dose de charge de 30 mg dans le groupe prétraitement. Les données de la coronarographie ont conduit à

réaliser une angioplastie chez 69 % des patients. A 7 jours, l'incidence du critère primaire de jugement était comparable dans le groupe pré-trai-

tement : 10 % versus 9,8 % pour le groupe contrôle (HR : 1,02 ; IC 95 % : 0,84-1,25 ; $p = 0,81$) (fig. 3).

Les taux de saignements TIMI majeurs (critère principal de tolérance) étaient augmentés dans le groupe prétraitement (2,6 % vs 1,4 % ; HR : 1,9 ; IC 95 % : 1,19-3,02 ; $p = 0,006$) (fig. 4). Les taux de saignements TIMI majeurs ou mettant en jeu le pronostic vital non liés à un pontage (6,2 % des patients ont été pontés) étaient multipliés par 3 et 6, respectivement avec la stratégie de prétraitement.

Le prétraitement ne réduisait pas non plus le taux d'événements du critère primaire d'efficacité (HR : 1,01 ; IC 95 % : 0,82-1,24 ; $p = 0,93$) dans le sous-groupe des patients ayant bénéficié d'une angioplastie coronaire (68,7 % de la population) et était également accompagné d'une augmentation des saignements TIMI majeurs (HR : 2,69 ; IC 95 % : 1,13-6,40 ; $p = 0,02$) à 7 jours.

Tous les résultats étaient confirmés à 30 jours (HR : 0,997 pour le critère d'efficacité et HR : 1,97 pour le cri-

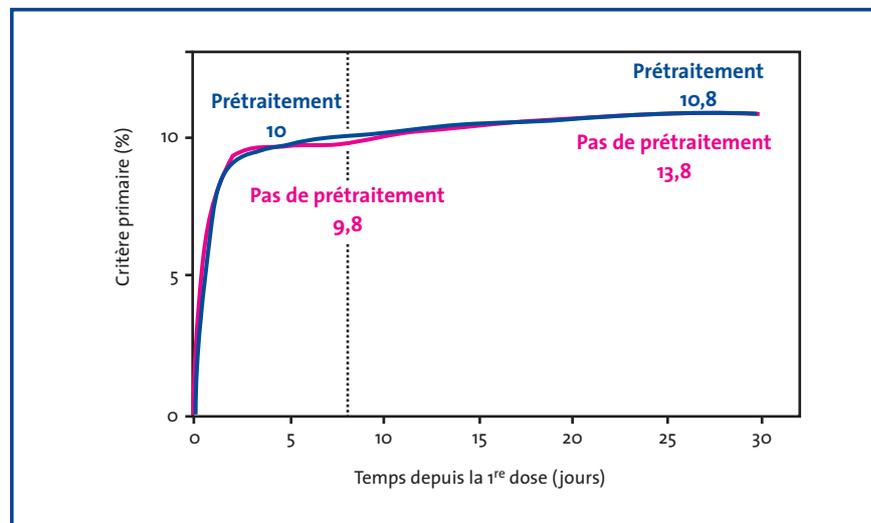


FIG. 3 : Résultats de l'étude ACCOAST sur le critère primaire d'efficacité.

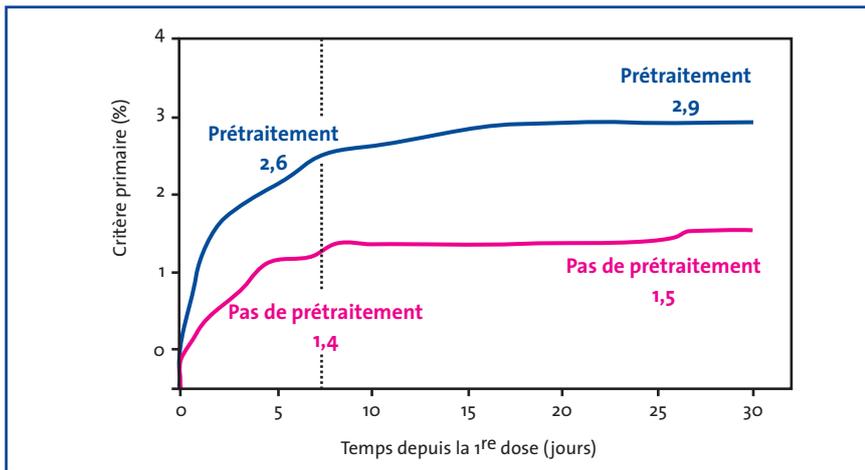


FIG. 4 : Résultats de l'étude ACCOAST sur le critère primaire de tolérance.

rière de tolérance avec le prétraitement) et dans tous les sous-groupes préspecifiés.

En conclusion, chez les patients présentant un NSTEMI pour lesquels une angioplastie est prévue dans les 48 heures suivant l'admission, la stratégie de prétraitement par le prasugrel ne réduit pas le taux d'événements ischémiques et augmente les complications hémorragiques majeures. Ces résultats supportent une stratégie de non prétraitement par une dose de charge d'inhibiteur des récepteurs P2Y12 dans le NSTEMI en amont de la coronarographie.

Étude TAO : anti-Xa IV dans le SCA non ST+

D'après la communication en hotline de P.G. Steg (Paris).

L'otamixaban est un nouvel antagoniste du facteur Xa, injectable. L'étude de phase II, SEPIA-ACS1 TIMI 42 a montré des résultats encourageants pour différentes doses en comparaison à l'héparine et l'eptifibatide [5].

L'étude TAO (*Otamixaban in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients undergoing a planned invasive strategy*), présentée en hotline et publiée dans le *JAMA* [6], a inclus 13 229 patients issus de 55 pays et présentant un SCA non ST+ à risque modéré ou élevé pour lesquels une angioplastie était planifiée. Ces patients ont été randomisés, après une analyse intermédiaire, entre otamixaban 0,08 mg/kg en bolus puis perfusion de 0,100 mg/kg/h ou 0,140 mg/kg/h versus héparine non fractionnée (avec temps de coagulation avec activateur en aveugle – ACT) et eptifibatide. Le critère primaire de jugement était un critère dur (décès et infarctus) à 7 jours et le critère de sécurité associait les hémorragies TIMI mineures et majeures.

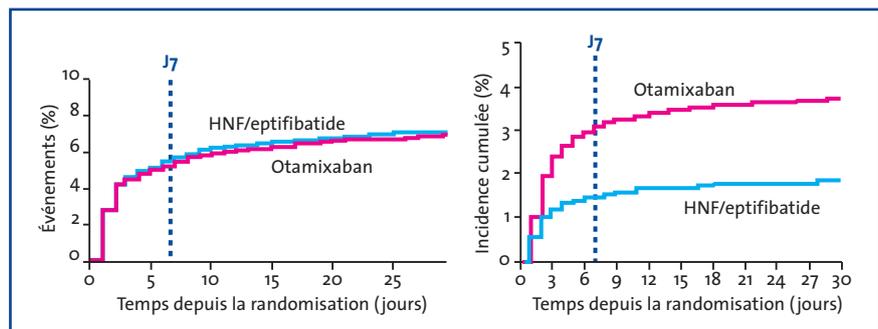


FIG. 5 : Résultats de l'étude TAO sur le critère primaire d'efficacité (décès ou IDM) à gauche et le critère de tolérance (saignements TIMI majeurs ou mineurs) à droite. HNF : héparine non fractionnée.

L'âge moyen de la population était de 62 ans, avec 28 % de diabétiques et une clairance moyenne de la créatinine de 90 mL/min. Plus de la moitié des procédures ont été réalisées par voie radiale ; une angioplastie a été effectuée dans 2/3 des cas et un pontage dans 5 % des cas. L'exposition moyenne au traitement de l'étude est de 4 heures. A 7 jours, il n'y a aucune différence sur le critère primaire (HR : 0,99 ; IC 95 % : 0,85-1,16 ; $p = 0,93$) mais un excès d'hémorragie

est observé dans le groupe otamixaban (HR : 2,13 ; IC 95 % : 1,63-2,78 ; $p < 0,001$) (fig. 5). Ces résultats sont confirmés à 30 jours et sur tous les différents critères secondaires.

En conclusion, il existe une balance bénéfique/risque défavorable avec cet inhibiteur du facteur Xa intraveineux. L'otamixaban ne réduit pas le risque ischémique et augmente le risque hémorragique dans le SCA non ST+ pris en charge de façon invasive.

PARIS : arrêt ou suspension de la double agrégation plaquettaire

D'après la communication en hotline de R. Mehran (New York).

La double antiagrégation plaquettaire (DAPT) est recommandée pendant 1 mois après implantation d'un stent nu (BMS), 12 mois après un stent actif et 12 mois quel que soit le type de stent en cas de SCA [7]. L'effet délétère de l'arrêt prématuré (< 6 mois après l'angioplastie) de la DAPT est à l'origine d'un excès de thrombose de stent et il a été suggéré une diminution des événements ischémiques avec une DAPT prolongée (> 1 an).

Le registre multicentrique, international, PARIS (*Incidence and impact of dual antiplatelet therapy cessation on adverse cardiac events following percutaneous coronary intervention: two-year results from the patterns of non-adherence to anti-platelet regimens in stented patients*) présenté en hotline et publié le même jour dans *The Lancet* [8] a inclus 5 031 patients sur une période de 24 mois après l'implantation d'un stent. L'arrêt de la DAPT et les événements ont été collectés et adjudiqués en aveugle. Les différentes modalités de l'arrêt de la DAPT étaient distinguées :

- arrêt recommandé par le médecin ;
- interruption planifiée pour chirurgie avec reprise ultérieure ;
- arrêt intempestif pour saignement ou mauvaise compliance.

A 1 an, 23 % des patients avaient arrêté la DAPT et 57 % à 2 ans, majoritairement suite à une recommandation du médecin. Les taux de décès cardiaques et de MACE (décès cardiaque, thrombose de stent, infarctus, revascularisation de la lésion cible) sont de 3,1 % et

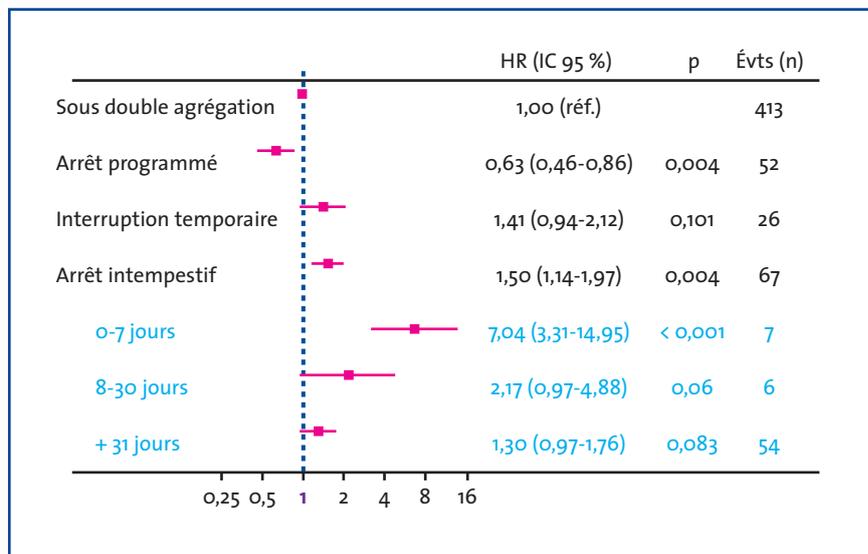


FIG. 6 : Impact de la modalité et du timing de l'arrêt de la DAPT sur les événements (évts) cliniques dans le registre PARIS.

de 11,5 % respectivement à 2 ans. Le contexte d'arrêt de la DAPT a un impact sur les événements. Ainsi, l'arrêt programmé (recommandé par le médecin) est associé à une réduction (HR: 0,63; IC 95 % : 0,46-0,86; p = 0,004), l'interruption temporaire à une augmentation non significative (HR: 1,41; IC 95 % : 0,94-2,12; p = 0,101) et l'arrêt intempestif pour saignement ou mauvaise compliance à une augmentation significative de 50 % (HR: 1,50; IC 95 % : 1,14-1,97; p = 0,004) des MACE comparativement au maintien de la DAPT (fig. 6). Le surrisque d'événements est d'autant plus élevé que l'arrêt intempestif est récent (le risque est multiplié par 7 lors de la première semaine) (fig. 6). Cependant, 80 % des thromboses de stent et 67 % des décès cardiaques sont survenus chez des patients sous DAPT.

En conclusion, l'impact de l'arrêt de la DAPT semble lié aux modalités d'arrêt. L'arrêt intempestif pour saignement ou mauvaise compliance est le facteur principal de surrisque d'événements ischémiques, essentiellement présent dans les premiers jours suivant l'interruption du traitement.

Cependant, l'impact de l'interruption de la DAPT sur la survenue d'événements ischémiques reste globalement modeste, la majorité des complications survenant sous DAPT. Cela s'explique probablement en partie par l'introduction des stents actifs de nouvelle génération avec un risque de thrombose faible. Enfin, ce registre pose la question d'établir une classification, au même titre que les saignements ou les infarctus, des modalités d'interruption de la DAPT.

HOKUSAI-VTE : edoxaban (anti-Xa oral) et maladie thrombo-embolique veineuse

D'après la communication en hotline de H. Buller (Amsterdam).

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est la troisième cause de mortalité cardiovasculaire, notamment en Amérique du nord. Le traitement standard consiste en un traitement par héparines de bas poids moléculaire suivi par un traitement par AVK. Plusieurs études ont démontré un rapport bénéfice/risque favorable des nouveaux anticoagulants oraux (NACOs) dans la MTEV.

L'edoxaban est un inhibiteur direct du facteur Xa. Il est administré par voie orale, une seule fois par jour, son délai d'action est rapide et sa demi-vie est de 10-14 heures. Les études de phase II ont établi que la dose de 60 mg était la plus adaptée à la MTEV, elles ont aussi montré qu'une réduction de dose à 30 mg en cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min), de petit poids ≤ 60 kg ou d'utilisation concomitante d'inhibiteur puissant de la glycoprotéine P, permettrait de limiter les saignements chez ces patients présentant un risque de surexposition au traitement.

L'étude HOKUSAI (*treatment of venous thromboembolism, the HOKUSAI VTE study*), présentée en hotline et publiée le jour même dans le *New England Journal of Medicine* [9], est une étude randomisée (edoxaban versus AVK), en double aveugle (INR factice dans le groupe edoxaban), de non infériorité. Son design reflète la pratique clinique, avec un relais héparine/edoxaban, une durée de traitement de 3 mois minimum pouvant se prolonger jusqu'à 12 mois (durée du traitement décidée par le prescripteur), un suivi de 12 mois indépendant de la durée de traitement

et un ajustement des doses chez les patients présentant un surrisque de saignements. Le critère primaire de jugement était l'incidence des récurrences thrombo-emboliques veineuses symptomatiques, associant thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP) fatale ou non. Les critères secondaires étaient :

- l'incidence des récurrences thrombo-emboliques veineuses symptomatiques, pendant la période effective de traitement ou en fonction du type de MTEV à l'inclusion ;
- thrombose veineuse profonde (TVP) ;
- embolie pulmonaire ;
- embolie pulmonaire à risque intermédiaire (avec dysfonction ventriculaire droite).

Le critère composite de tolérance associait les saignements majeurs et les saignements non majeurs cliniquement significatifs pendant la période effective de traitement.

8 240 patients présentant un événement thrombo-embolique veineux (ETEVE) ont été inclus dans 37 pays. L'âge moyen de la population étudiée était de 56 ans, avec 57 % d'hommes. Dans 60 % des cas, l'événement qualifiant était une TVP, dans 40 % une EP. Dans 2/3 des cas, l'ETEVE était non provoqué. Dans l'étude, 42 % des TVP ont été qualifiées d'extensives, 45 % pour les EP et 35 % des EP étaient associées à une dysfonction ventriculaire droite. Dans le groupe AVK, l'INR était dans l'intervalle thérapeutique ($2 \leq \text{INR} \leq 3$) dans 63,5 % des cas et < 2 chez près de 1 patient sur 5.

Sur la période totale de l'étude, le critère primaire a été observé dans 3,2 % des cas dans le groupe edoxaban versus 3,5 % dans le groupe AVK (HR: 0,89; IC 95 % : 0,70-1,13; p non-infériorité $< 0,001$) (fig. 7). L'edoxaban est non inférieur sur tous les critères secondaires, que ce soit sur l'incidence des

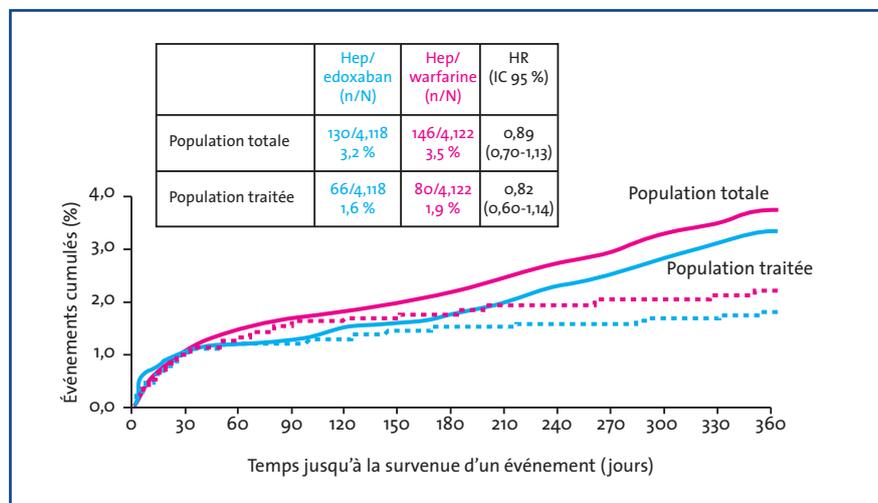


FIG. 7 : Résultats de l'étude HOKUSAI (edoxaban versus AVK) sur le critère primaire de jugement (lignes pleines : analyse en intention de traiter; lignes pointillées : per-protocole).

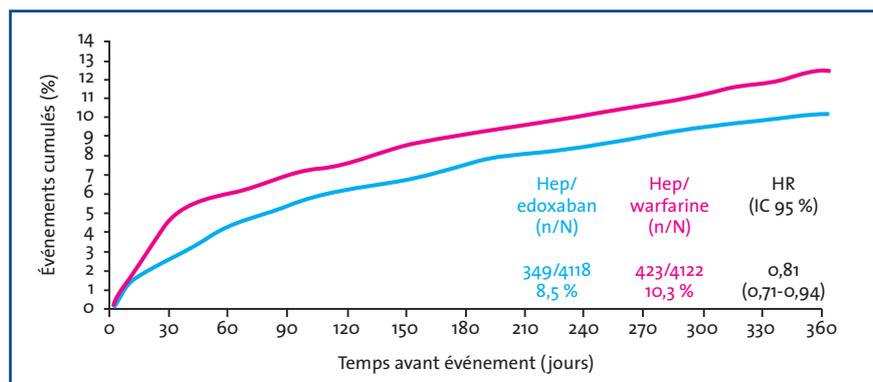


FIG. 8 : Résultats de l'étude HOKUSAI (edoxaban versus AVK) sur le critère de tolérance.

récidives sur la période de traitement effective (1,6 % vs 1,9 % ; HR: 0,82 ; IC 95 % : 0,60-1,14 ; p non-infériorité < 0,001), dans le sous-groupe TVP (3,4 % vs 3,3 % ; HR: 1,02 ; IC 95 % : 0,75-1,38) ou EP (2,8 % vs 3,9 % ; HR: 0,73 ; IC 95 % : 0,50-1,06). Dans le sous-groupe inclus pour une EP à risque intermédiaire avec dysfonction VD (définie par un NT-proBNP \geq 500 pg/mL), on observe moins de récidives avec l'edoxaban (3,3 % vs 6,2 % ; HR: 0,52 ; IC 95 % : 0,28-0,98). Les résultats d'efficacité sont comparables dans le sous-groupe des patients traités par la

dose réduite (30 mg) d'edoxaban versus AVK (3,0 % vs 4,2 % ; HR: 0,73 ; IC 95 % : 0,42-1,26).

L'edoxaban fait mieux que les AVK sur le critère principal de sécurité, avec une réduction significative des saignements majeurs et non majeurs cliniquement significatifs: 8,5 % versus 10,3 % (HR: 0,81 ; IC 95 % : 0,71-0,94 ; p = 0,004 pour la supériorité) (fig. 8). Les taux de saignements majeurs sont de 1,4 % avec l'edoxaban versus 1,6 % avec les AVK (HR: 0,84 ; IC 95 % : 0,59-1,21 ; p = 0,35). Parmi les patients

traités par une dose réduite, les taux de saignements sont plus faibles que sous AVK: 7,9 % versus 12,8 % (HR: 0,62 ; IC 95 % : 0,44-0,86). Les saignements majeurs sont observés dans 1,5 % versus 3,1 % des cas (HR: 0,5 ; IC 95 % : 0,24-1,03), respectivement sous edoxaban versus AVK.

En conclusion, l'étude HOKUSAI-VTE valide l'efficacité et la tolérance d'une monoprise par voie orale d'edoxaban dans le traitement de la MTEV. L'edoxaban est non inférieur au traitement standard par AVK dans la prévention de la récurrence de MTEV. La non-infériorité se confirme aussi bien chez les patients traités pour une TVP que chez ceux traités pour une EP. Dans le sous-groupe des patients avec EP à risque intermédiaire et dysfonction ventriculaire droite, l'edoxaban réduit significativement le risque de récurrence de MTEV par rapport aux AVK. Le taux de saignements cliniquement significatifs (majeurs ou non) est réduit avec l'edoxaban. L'adaptation de dose (edoxaban 30 mg) chez les patients à haut risque de saignement est efficace et réduit les saignements.

RE-ALIGN : dabigatran et prothèse mécanique

D'après la communication en hotline de F. Van de Werf (Leuven, Belgique).

Les AVK permettent une prévention efficace des thromboses chez les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques. Cependant, l'équilibrage du traitement peut être difficile avec des variations fréquentes de l'INR, notamment du fait de l'alimentation ou d'interactions médicamenteuses, qui nécessitent un contrôle régulier de la coagulation. Le dabigatran, un inhibiteur direct oral de la thrombine, a démontré sa non-infériorité par rapport aux AVK pour la prévention des

accidents thrombo-emboliques de la FA non-valvulaire [10].

RE-ALIGN (*Dabigatran in patients with a mechanical heart valve*) est une étude de phase 2 (validation de dose) publiée dans le *New England Journal of Medicine* le même jour que sa présentation en hotline. Elle a randomisé en 2:1 dabigatran versus AVK chez des patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique ou mitral dans les 7 jours (cohorte A) ou il y a plus de 3 mois (cohorte B). La posologie du dabi-

gatan était adaptée à la clairance de la créatinine (ClCr): 150 mg \times 2/j en cas de ClCr < 70 mL/min, 220 mg \times 2/j en cas de ClCr 70-110 mL/min et 300 mg \times 2/j en cas de ClCr 110 mL/min. La posologie était adaptée afin que la concentration plasmatique de dabigatran à la vallée soit supérieure à 50 ng/mL.

Le critère primaire initial de cette étude de phase II portait sur la concentration plasmatique de dabigatran à la vallée après 12 semaines. Elle a été prématurément stoppée

sur les recommandations du Comité de surveillance du suivi du fait d'un excès d'événements thrombotiques et hémorragiques dans le groupe dabigatran. Parmi les 262 patients inclus, 168 ont reçu du dabigatran et 84 des AVK, leur âge moyen était de 56 ans. Une majorité des patients (68 %) était porteuse d'une prothèse mécanique en position aortique et 4 patients sur 5 avaient été opérés dans les 7 jours (cohorte A). La posologie de dabigatran était de 220 mg × 2 dans 54 % et 300 mg × 2 dans 31 % des cas. La concentration de dabigatran était à la cible (> 50 ng/mL) dans 86 % du

temps. Dans le groupe warfarine, le temps passé à la cible thérapeutique (TTR) était d'environ 50 %.

Dans le groupe dabigatran, 9 AVC et 3 infarctus sont survenus *versus* aucun AVC ou infarctus avec les AVK. Cinq thromboses de valve infracliniques ont été mises en évidence dans le groupe dabigatran *versus* aucune dans le groupe AVK. Les MACE étaient de 9 % *versus* 5 % respectivement. La plupart des événements ischémiques sont survenus dans la cohorte A. Les taux d'hémorragies étaient multipliés par 2 dans le groupe dabigatran 27 % *versus* 12 %,

avec 4 % d'hémorragies majeures *versus* 2 % avec les AVK. Toutes les hémorragies majeures sont survenues chez les patients de la cohorte A.

En conclusion, le dabigatran est associé à un excès de complications thromboemboliques et également hémorragiques chez les patients porteurs d'une prothèse mécanique comparativement aux AVK. Une inefficacité du dabigatran à prévenir l'activation de la coagulation sur les surfaces artificielles, du fait de son mode d'inhibition exclusif sur le facteur II, pourrait être une des explications de ces résultats.

TASTE: thromboaspiration en phase aiguë d'infarctus

D'après la communication en hotline de O. Frobert (Orebro, Suède).

La thromboaspiration coronaire réduit le risque d'embolisation distale et améliore la perfusion coronaire en phase aiguë d'infarctus [11]. Son niveau de recommandation dans les guidelines européennes est Classe IIa avec un niveau d'évidence B [12]. Cependant, son impact sur les événements cliniques n'a jamais été testé sur une étude de puissance suffisante.

L'étude suédoise TASTE (*Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. A multicenter prospective, registry based randomized clinical trial*) est une étude basée sur un tout nouveau concept: l'étude randomisée sur registre. Elle a été présentée en hotline et publiée le même jour dans le *New England Journal of Medicine* [13]. Tous les patients présentant un infarctus de moins de 24 heures, hospitalisés dans les 29 centres d'angioplastie suédois, un centre danois et un centre islandais, ont été randomisés via le registre *online* national (SCAAR, SWEDEHEART) entre angioplastie primaire conven-

tionnelle ou précédée d'une thromboaspiration. Le critère primaire de jugement portait sur la mortalité à 30 jours. Les hospitalisations pour récurrence d'infarctus et de thromboses de stent étaient des critères secondaires. Parmi les 11 709 patients pris en charge pour infarctus du myocarde, 7 259 ont été randomisés, faisant de TASTE l'étude de loin la plus importante dans le domaine. L'âge moyen de la population était de 66 ans, avec 75 % d'hommes et 12,5 % de diabétiques.

Seulement 5 % des patients étaient en stade Killip ≥ 2 à l'admission. Le délai médian symptôme-angioplastie était de 182 min. L'abord radial était prédominant (2/3). A 30 jours, la mortalité était comparable: 2,8 % après thromboaspiration *versus* 3,0 % (HR: 0,94; IC 95 %: 0,72-1,22; p = 0,63) (**fig. 9**). On observait une tendance en faveur d'une réduction des critères secondaires avec la thromboaspiration (HR: 0,61; IC 95 %: 0,34-1,07; p = 0,09 pour les récurrences d'infarctus; HR: 0,47;

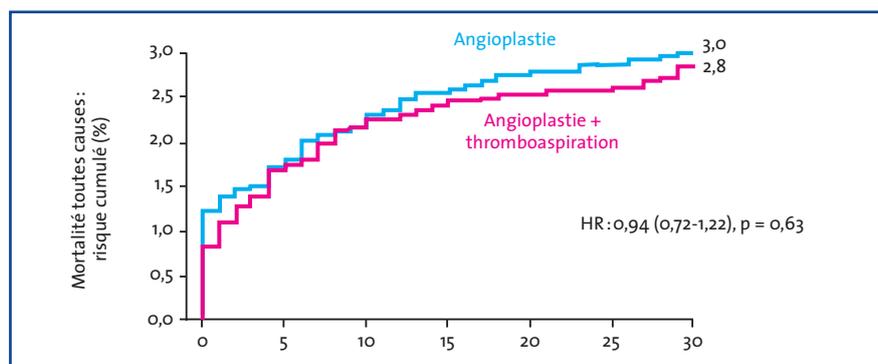


FIG. 9: Mortalité toutes causes à 30 jours (critère primaire) dans l'étude TASTE (thromboaspiration *versus* pas de thromboaspiration dans le STEMI).

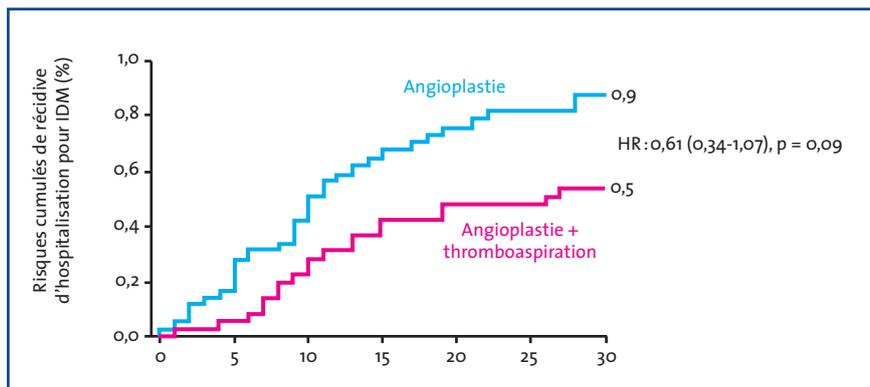


Fig. 10 : Récidive d'infarctus à 30 jours (critère secondaire) dans l'étude TASTE (thromboaspiration versus pas de thromboaspiration dans le STEMI).

IC 95 % : 0,20-1,02 ; p = 0,06 pour les thromboses de stent) (*fig. 10*).

En conclusion, l'étude TASTE n'est pas en faveur du recours systématique à la thromboaspiration lors de l'angioplastie primaire de l'infarctus du myocarde. Il faut noter cependant que les événements n'étaient pas adjudiqués de façon indépendante et que le suivi de 30 jours reste insuffisant. Des résultats à 12 mois sont nécessaires pour juger notamment d'un éventuel effet bénéfique de la thromboaspiration sur le remodelage ventriculaire.

MULTIPRAC : traitement préhospitalier du STEMI par thiéno pyridine

D'après la communication orale de P. Clemmensen (Copenhague, Danemark).

Le prétraitement par thiéno pyridine a été adopté par de nombreux réseaux de prise en charge de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) en Europe, et cela malgré le manque de preuve clinique. L'étude TRITON-TIMI 38 a démontré une diminution des événements ischémiques avec le prasugrel comparativement au clopidogrel, particulièrement dans le sous-groupe des patients pris en charge pour un STEMI [14]. Dans ce contexte, les auteurs ont souhaité faire un état des lieux sur le prétraitement par thiéno pyridines et les événements intrahospitaliers observés chez les patients pris en charge pour un STEMI, dans les régions ayant adopté un protocole de dose de charge préhospitalière.

Le registre international, observationnel, prospectif MULTIPRAC a inclus 1 725 patients sur une période de près de 2 ans avec un suivi prévu de 1 an. Sur l'ensemble de l'étude, 44 % des patients ont reçu du prasugrel, mais on

observe qu'une majorité des équipes a adopté le prétraitement par prasugrel en fin de période d'étude (*fig. 11*). Le délai médian entre l'administration de la dose de charge et le début de l'angioplastie est de 72 minutes. Les patients ayant reçu du clopidogrel

lors de leur prise en charge hospitalière sortaient avec du prasugrel pour 51 % d'entre eux, alors que ceux ayant reçu du prasugrel lors de la prise en charge restaient sous prasugrel pour 86,6 % d'entre eux (*fig. 12*). Le taux de MACE intrahospitaliers était bas :

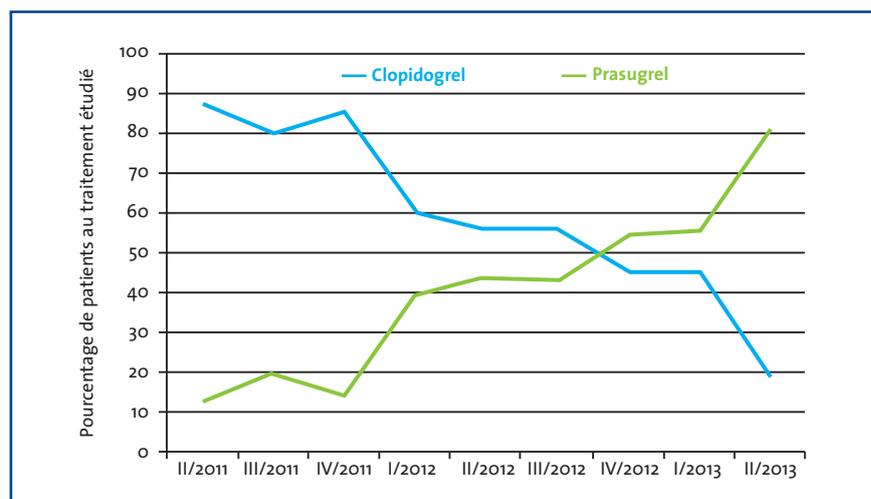


Fig. 11 : Traitement par thiéno pyridine dans le STEMI – Evolution des pratiques dans le temps (registre MULTIPRAC).

1,3 % (mortalité 0,2 %) avec un taux de complications hémorragiques (non liées à un pontage) de 6,7 %, essentiellement liés aux hémorragies au point de ponction. Aucun saignement intracranien n'était enregistré.

Dans le registre MULTIPRAC, le prétraitement en phase aiguë par prasugrel chez les patients STEMI est de plus en plus utilisé en accord avec les recommandations européennes les plus récentes. Les taux d'événements ischémiques et de complications hémorragiques sont faibles, validant cette stratégie. Les résultats définitifs du registre seront présentés à l'ACC en 2014.

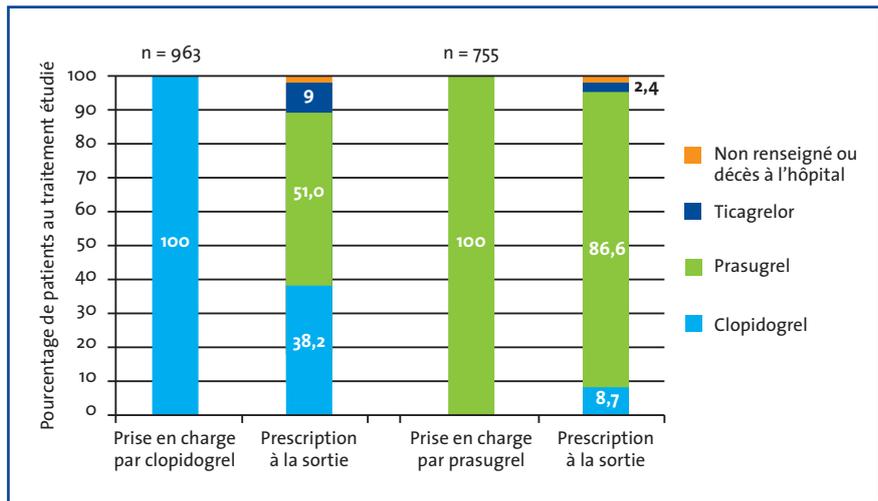


Fig. 12: Traitement préhospitalier et traitement de sortie par thiénoxyridine dans STEMI (registre MULTIPRAC).

Autres actualités sur les antithrombotiques à l'ESC

1. La différence d'événements observés sous prasugrel versus clopidogrel est homogène parmi les patients de TRITON-TIMI 38 avec un angor instable ou un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST

D'après la communication poster de S. De Servi (Legnano, Italie).

Dans l'étude TRITON-TIMI 38, le prasugrel réduit le critère primaire (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal) versus clopidogrel chez les patients présentant un SCA traité par angioplastie [15]. L'analyse du sous-groupe des patients avec infarctus avec sus-décalage ayant déjà été publiée, le but de cette analyse était de présenter les résultats pour les sous-groupes des patients avec angor instable (UA) et infarctus sans élévation du segment ST (NSTEMI), séparément.

Dans l'étude TRITON-TIMI 38, 2 528 patients avaient un angor instable et 7 541 patients un NSTEMI.

Des analyses complémentaires après exclusion des patients pour lesquels le prasugrel n'est pas recommandé (antécédents d'AIT/AVC, âge > 75 ans, poids < 60 kg) ont été effectuées (core cohort) à 360 jours. On observe une réduction significative du critère primaire d'efficacité avec le prasugrel sur

la population totale des 10 074 UA/NSTEMI (HR: 0,82; IC 95%: 0,73-0,93) et cette réduction est observée également dans chaque sous-groupe de patients avec UA et avec NSTEMI séparément (fig. 13), avec une amélioration du bénéfice clinique net (HR: 0,89; p = 0,043) associant le cri-

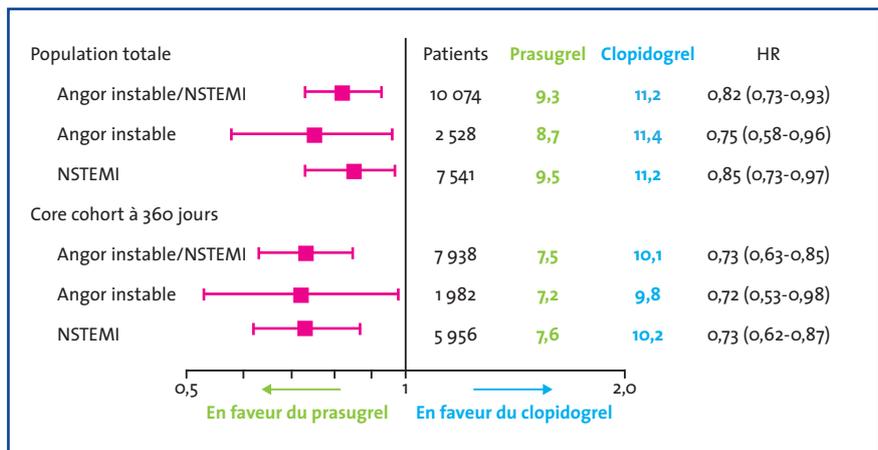


Fig. 13: Résultats sur le critère d'efficacité primaire (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal) en fonction de la présentation clinique initiale (angor instable, NSTEMI, ou les deux) dans l'étude TRITON-TIMI 38 (prasugrel vs clopidogrel).

rière primaire d'efficacité et de tolérance (saignements TIMI majeurs non liés à un pontage) malgré un taux de critère tolérance augmenté (HR: 1,40; $p = 0,022$). Lorsque l'analyse était limitée à la "core cohort" à 360 jours, la supériorité sur le critère primaire et le bénéfice clinique net du prasugrel sur le clopidogrel persiste sans excès de saignements TIMI majeurs non liés à un pontage.

En conclusion, les principaux résultats observés dans les sous-groupes angor instable et infarctus sans sus-décalage du ST de TRITON-TIMI 38 sont comparables aux résultats de la cohorte globale des patients avec SCA sans sus-décalage du ST.

2. Effet du prétraitement par clopidogrel en fonction de la présentation chez les patients pris en charge par angioplastie: une méta-analyse

D'après la communication poster de A. Bellemain-Appaix (Paris).

Bien que recommandé, le bénéfice du prétraitement par clopidogrel n'a jamais été démontré. Cette méta-analyse a réuni toutes les études randomisées et les registres ayant évalué l'impact du prétraitement sur la mortalité, les MACE et les hémorragies après angioplastie.

15 études réunissant 37914 patients ont été retenues, portant dans 36 % des cas sur l'angor stable, 41 % le SCA non ST+ et 23 % l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST. Aucun bénéfice du prétraitement par clopidogrel n'a été mis en évidence pour les patients en angor stable ou SCA non ST+ pour aucun des critères de jugement (OR: 0,96 et 0,86 pour la mortalité; OR: 1,26 et 1,21 pour les hémorragies majeures; OR: 0,79 et 0,97 pour les MACE, respectivement, tous non significatifs). Chez les patients se présentant pour un infarctus avec sus-décalage, on observe une tendance pour une réduction de la mortalité

(OR: 0,55; $p = 0,055$) sans excès d'hémorragies (OR: 0,72; $p = 0,75$) et une réduction significative des MACE (OR: 0,56; $p < 0,001$).

En conclusion, le prétraitement par clopidogrel n'est pas associé à une réduction de la mortalité et n'augmente pas non plus le risque de saignement chez les patients avec un angor stable ou un SCA non ST+. Son impact est cependant différent en fonction de la présentation clinique initiale, les patients pris en charge pour un infarctus avec sus-décalage du segment ST paraissant bénéficier du prétraitement. Pour les autres patients, un traitement au moment de l'angioplastie paraît suffisant.

3. Ticagrelor ou prasugrel dans l'infarctus du myocarde: étude pharmacodynamique.

D'après la communication orale de M. Kerneis (Paris)

Cette étude a comparé l'effet du ticagrelor (90 mg \times 2/j) versus prasugrel (10 mg \times 1/j) sur la réactivité plaquettaire chez 92 patients traités par angioplastie primaire pour un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST. La réactivité plaquettaire était évaluée par différents tests biologiques (VerifyNow, agrégométrie, VASP) à 30 jours de l'infarctus.

La réactivité plaquettaire sous traitement était significativement plus basse sous ticagrelor lorsque le VerifyNow était utilisé ($p = 0,001$), mais comparable à celle observée sous prasugrel avec les autres tests. Les taux de mauvais répondeurs variaient de 0 à 2,6 %.

En conclusion, chez les patients STEMI, l'agrégométrie et le VASP ne confirment pas la supériorité pharmacologique du ticagrelor sur le prasugrel quand celle-ci est mesurée par le VerifyNow. Ces résultats suggèrent que le VerifyNow pourrait surestimer l'inhibition plaquettaire du ticagrelor.

4. PREFER-AF: management de la FA en Europe de l'ouest et association aux antiagrégants plaquettaires

D'après les communications poster de J.Y. Le Heuzey (Paris) et orale de R. De Caterina (Chieti, Italie)

Le registre PREFER (The PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation) est un registre multinational, multicentrique, prospectif. Il a inclus 7243 patients de plus de 18 ans en FA documentée dans 7 pays. L'âge moyen des patients était de 71,5 ans et 8,4 % d'entre eux avaient un antécédent d'AVC ischémique. Le score de CHA₂DS₂-VASc moyen était de 3,4. Une stratégie de contrôle du rythme a été choisie dans 50,7 % des cas (60,7 % en France). La proportion de patients traitée par AVK était de 78 % (86,9 % en France), le type d'AVK utilisé variant beaucoup entre les différents pays. Concernant le contrôle des INR, ceux-ci sont préférentiellement réalisés en laboratoire en France, alors qu'en Allemagne, ils sont majoritairement contrôlés chez le médecin et dans des "anticoagulants centres" dans les autres pays. Le temps à l'objectif thérapeutique (TTR) était de 72,9 %.

L'association anticoagulant + antiagrégant plaquettaire (AAP) a également

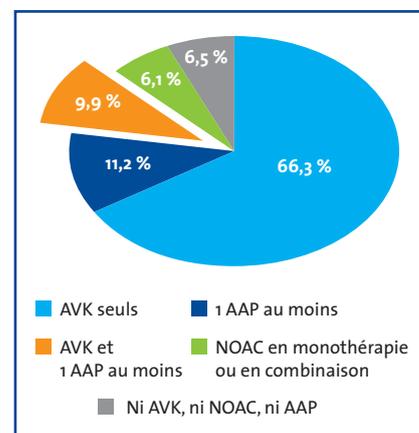


FIG. 14: Fréquence d'utilisation des anticoagulants et/ou antiplaquettaires dans la FA en Europe. AAP: antiagrégants plaquettaires, NOAC: nouveaux anticoagulants.

été étudiée : dans ce registre, 66 % des patients étaient sous AVK seul, 11 % sous AAP seul, 10 % étaient sous AVK + AAP (**fig. 14**).

Comparés aux patients sous AVK seuls, les patients sous AVK + AAP avaient plus fréquemment une FA

paroxystique ou persistante ($p < 0,01$), ils étaient plus souvent diabétiques, obèses, dyslipidémiques ou insuffisants rénaux ($p < 0,05$) et avaient plus souvent une maladie coronaire (58,9 % *versus* 19,0 % ; $p < 0,01$) ou artérielle périphérique (10,6 % *versus* 3,8 % ; $p < 0,01$) associée. Leurs

scores de CHA_2DS_2-VASc (3,8 *versus* 3,5 ; $p < 0,01$) et $HAS-BLED$ (2,8 *versus* 1,9 ; $p < 0,01$) étaient plus élevés. En se référant aux recommandations 2010/2012 de l'ESC, l'association AVK + AAP était jugée inappropriée dans 96 % des cas et la triple association (AVK + DAPT) dans 67 % des cas !

Brèves de congrès

>>> Effet du cangrelor *versus* clopidogrel sur les événements périprocédures : analyse poolée sur données individuelles

D'après la communication orale de W. Ham (Bad Nauheim, Allemagne).

Les inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂ oraux réduisent les complications ischémiques après angioplastie coronaire et spécialement dans le contexte du SCA, mais leur mode d'administration oral et leur durée d'action représentent une limite. Les inhibiteurs des GPIIb/IIIa intraveineux, quant à eux, réduisent les événements ischémiques, mais augmentent le risque de saignement.

Le cangrelor est un antagoniste des récepteurs de l'ADP intraveineux d'action rapide et réversible (demi-vie 3 à 6 minutes). Il a été testé dans 3 essais : CHAMPION PHOENIX, CHAMPION PLATFORM, CHAMPION PCI, avec une réduction de 21 % des événements thrombotiques dans la première étude, les deux autres étant négatives sur leur critère primaire de jugement [16]. Le critère primaire de jugement préséparé de l'analyse poolée de ces 3 études réunissant plus de 25 000 patients associait décès, infarctus, revascularisation et thrombose de stent. L'âge moyen de la population est de 63 ans, avec 30 % de diabétiques. 31 % des patients dilatés étaient en angor stable, 57 % présentaient un NSTEMI-ACS et

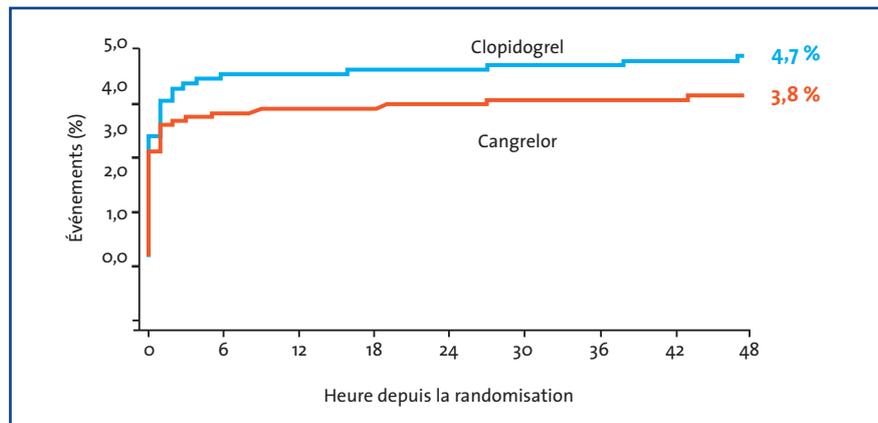


FIG. 15 : Résultats sur le critère primaire (décès, infarctus, revascularisation et thrombose de stent) de l'analyse poolée des études CHAMPION PHOENIX, CHAMPION PLATFORM et CHAMPION PCI (cangrelor *versus* clopidogrel).

12 % un infarctus. A 48 heures, le critère primaire était observé chez 3,8 % des patients sous cangrelor *versus* 4,7 % sous clopidogrel ($p < 0,001$) (**fig. 15**), cette réduction significative s'observait sur tous les composants du critère primaire isolément ($p < 0,05$), exceptée la mortalité ($p = 0,169$). Les taux d'hémorragies GUSTO sévères étaient similaires et bas (0,2 %).

En conclusion, on observe une réduction de 19 % du critère primaire dans cette analyse poolée. Il existe cependant quelques limites, notamment l'administration de clopidogrel, la définition des infarctus étaient différentes dans chaque étude.

>>> Association bivalirudine et anti-agrégants plaquettaires

D'après la communication poster de M. Ferenc (Bad Krozingen, Allemagne)

359 patients traités par angioplastie pour un SCA (dont 70,8 % de STEMI) ont été traités par prasugrel ou ticagrelor en association à la bivalirudine. 87,0 % des patients avec un STEMI ont reçu du prasugrel et 71,4 % des patients présentant un NSTEMI du ticagrelor. Dans cette étude, le taux de saignements TIMI majeurs était particulièrement bas : 0,8 %, à 1 an.

Le Dr O. Barthélémy déclare l'absence de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans ce compte rendu.

Bibliographie

- HAMM CW, BASSAND JP, AGEWALL S *et al.* ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011;32:2999-3054.
- Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, Kolh P, Danchin N *et al.* Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2010;31:2501-55.
- BELLEMAIN-APPAIX A, O'CONNOR SA, SILVAIN J *et al.* ACTION Group. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012;308:2507-2516.
- MONTALESCOT G, BOLOGNESE L, DUDEK D *et al.* ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2013;369:999-1010.
- SABATINE MS, ANTMAN EM, WIDIMSKY P *et al.* Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomized, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 2009;374:787-795.
- STEG PG, MEHTA SR, POLLACK CV *et al.* TAO Investigators. Anticoagulation with otamixaban and ischemic events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the TAO randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;310:1145-1155.
- WRIGHT RS, ANDERSON JL, ADAMS CD *et al.* 2011 ACCF/AHA focused update of the Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2011;57: 1920-1959.
- MEHRAN R, BABER U, STEG PG *et al.* Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*, 2013. [Epub ahead of print]
- The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013. [Epub ahead of print]
- CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S *et al.* RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009;361:1139-1151.
- SVILAAS T, VLAAR PJ, VAN DER HORST IC *et al.* Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2008;358:557-567.
- Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D *et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012;33:2569-2619.
- FRÖBERT O, LAGERQVIST B, OLIVECRONA GK *et al.* Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2013. [Epub ahead of print]
- MONTALESCOT G, WIVIOTT SD, BRAUNWALD E *et al.* TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009;373:723-731.
- WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MCCABE CH *et al.* TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007;357:2001-2015.
- STEG PG, BHATT DL, HAMM CW *et al.* for the CHAMPION Investigators. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*, 2013 Sep 2. [Epub ahead of print]