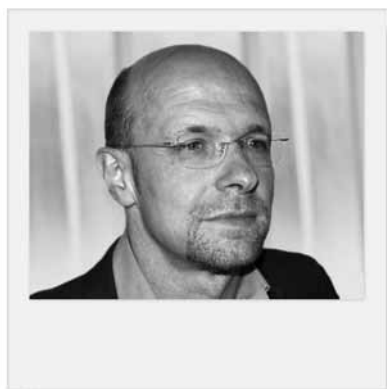


La thrombose coronaire

RÉSUMÉ : Les progrès concernant la thrombose coronaire ont été tout simplement spectaculaires au cours des 20 dernières années. Ils ont concerné tous ses aspects, allant de la connaissance fondamentale en passant par les biomatériaux, les biomarqueurs, les traitements pharmacologiques et l'organisation des essais thérapeutiques jusqu'à la prise en charge pratique.

C'est très probablement le domaine le plus actif de la recherche en cardiologie de ces deux décennies.



→ J.P. COLLET

Fédération de Cardiologie,
GH Pitié-Salpêtrière, PARIS.

La théorie de la rupture-thrombose de plaque est un des mécanismes essentiels de la progression et des complications aiguës de l'athérosclérose. C'est en 1912 que, pour la première fois, J.B. Herrick décrit l'association entre infarctus myocardique aigu et occlusion thrombotique coronaire [1]. Plusieurs années plus tard, en 1940, J. Duguid, pathologiste à Cardiff, fit renaître l'idée que la thrombose pourrait être le moteur de l'athérosclérose. Son observation d'une transition insensible existant entre la thrombose en cours d'organisation et la plaque sous-jacente (zone fibro-athéromateuse) lui permit de confirmer l'hypothèse princeps de Rokitansky : *“Beaucoup de lésions que nous classons comme athéroscléreuses sont en fait des thrombus artériels qui, par le procédé ordinaire de l'organisation, se sont transformés en épaississements fibreux”* [2].

L'identification de la fibrine et de dérivés plaquettaires dans les plaques et la réaffirmation anatomique et radiologique (angioscopie) du rôle crucial joué par la rupture de plaque et la thrombose dans la genèse d'accidents coronaires aigus datent en fait des années 1980. Elles ont permis d'asseoir la théorie de la rupture-thrombose ou athérothrombose [3-5] (fig. 1).

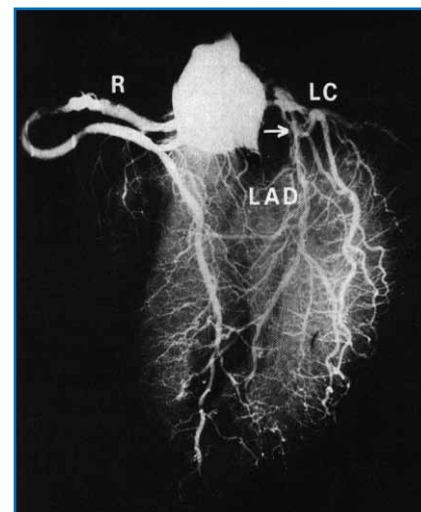


FIG. 1 : L'examen microscopique minutieux des artères épicardiques et du myocarde effectué après mort subite survenue dans le cadre d'un syndrome coronaire aigu.

Les plaquettes : la clé de voûte de la thrombogenèse coronaire

L'identification du rôle des plaquettes a d'abord été établie sur des études histologiques détaillées de l'organisation des thrombus au niveau du site de l'occlusion coronaire chez des patients décédés dans les suites d'un angor instable. Ces études suggéraient que l'activation périodique des plaquettes au cours des épisodes d'angor instable entraînait une occlusion coronaire

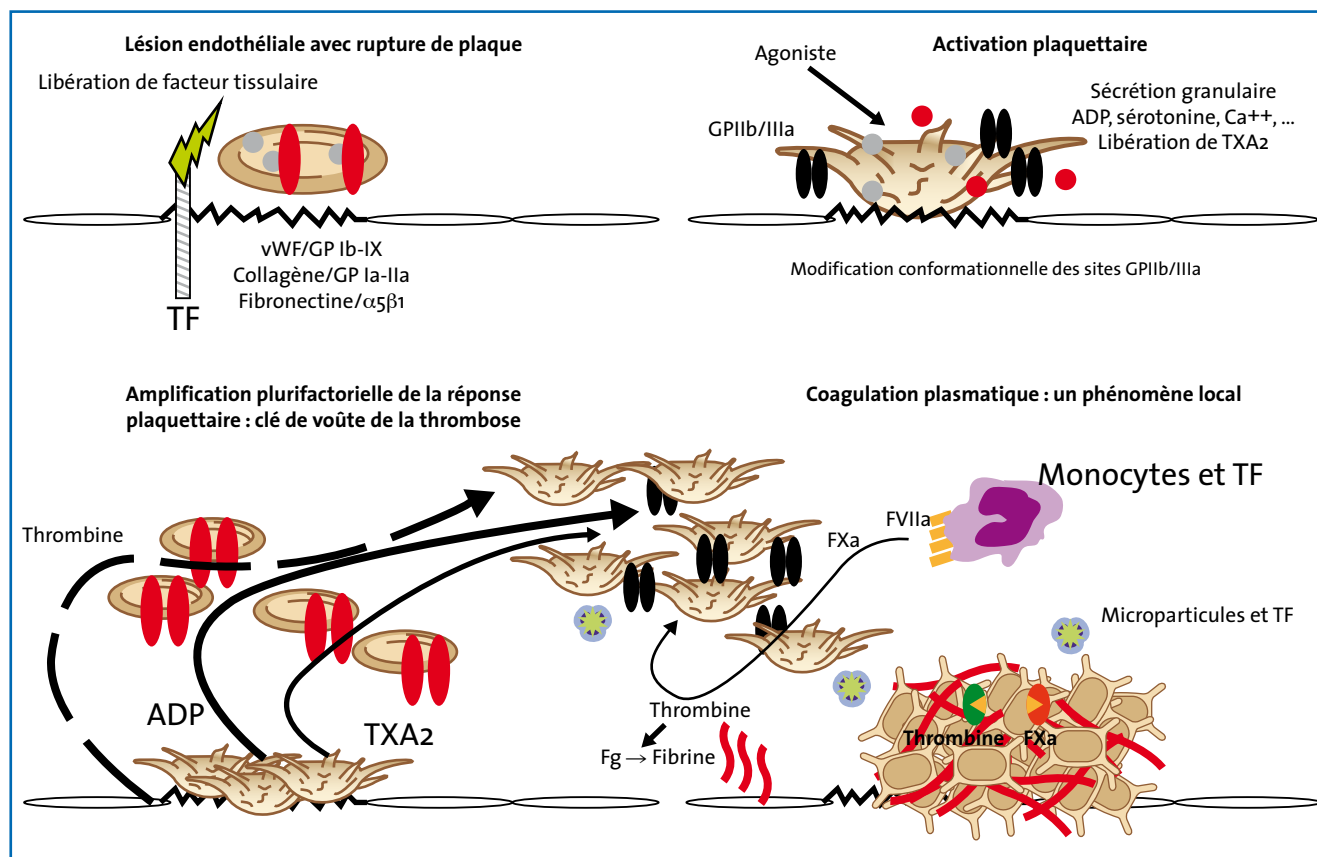


FIG. 2 : Résumé des étapes clés de la physiopathologie de la thrombose coronaire. L'activation et l'agrégation plaquettaire en sont la clé de voûte. Les plaquettes une fois activées au contact de la plaque rompue s'agrègent entre elles grâce à des molécules de fibrinogène qui forment des ponts inter-plaquettaire. Cet agrégat plaquettaire permet l'initiation de la coagulation nécessaire à la formation de la fibrine qui le stabilise puis secondairement permet sa croissance. TF = facteur tissulaire; Fg = fibrinogène; TxA2 = thromboxane A2; Fx a = facteur X activé.

thrombotique et/ou un vasospasme secondaire à la libération des produits de dégranulation plaquettaire. Dans un second temps, des études de l'activation plaquettaire basées essentiellement sur la mesure du thromboxane A2 (TxA2) plasmatique et urinaire ont montré que l'activation plaquettaire coïncidait étroitement avec la survenue d'épisodes d'ischémie myocardique chez les patients angineux. Enfin, la démonstration plus récente que l'hyperagrégabilité plaquettaire induite par la thrombine constitue un puissant facteur prédictif de la récurrence d'accidents coronariens aigus chez les patients insuffisants coronaires stables a confirmé le rôle critique des plaquettes (fig. 2).

Ce modèle théorique a été confirmé sur des modèles expérimentaux animaux où l'on peut véritablement suivre la thrombogenèse grâce à des techniques de microscopie intravitale [6] (fig. 3). La récente possibilité offerte aux cardiologues interventionnels de thrombo-aspirer les thrombi intracoronaires à la phase aiguë de l'infarctus a permis de comprendre que le thrombus est une structure vivante dont l'évolution est très rapide [7] (fig. 4). Le contenu en fibrine du thrombus double toutes les 2 heures et cela explique pourquoi, dès la 6^e heure, l'effet bénéfique de la thrombolyse disparaît. C'est le concept des *golden hours* qui s'applique à la thrombolyse mais aussi

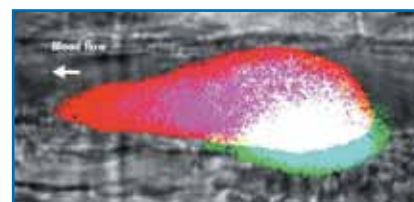


FIG. 3 : Formation d'un thrombus après lésion endothéliale chez une souris vivante vue en microscopie intravitale. On remarque le dépôt progressif de plaquettes (en rouge), de facteur tissulaire (en vert) et de fibrine (en bleu) (A). Le thrombus plaquettaire favorise la formation de fibrine qui se dépose de façon concomitante. Les plaquettes liées à la fibrine sont en magenta, et les plaquettes liées à la fibrine et au facteur tissulaire sont en blanc.

aux inhibiteurs de la GPIIb/IIIa qui bloquent la voie finale commune de l'agrégation plaquettaire. Ces

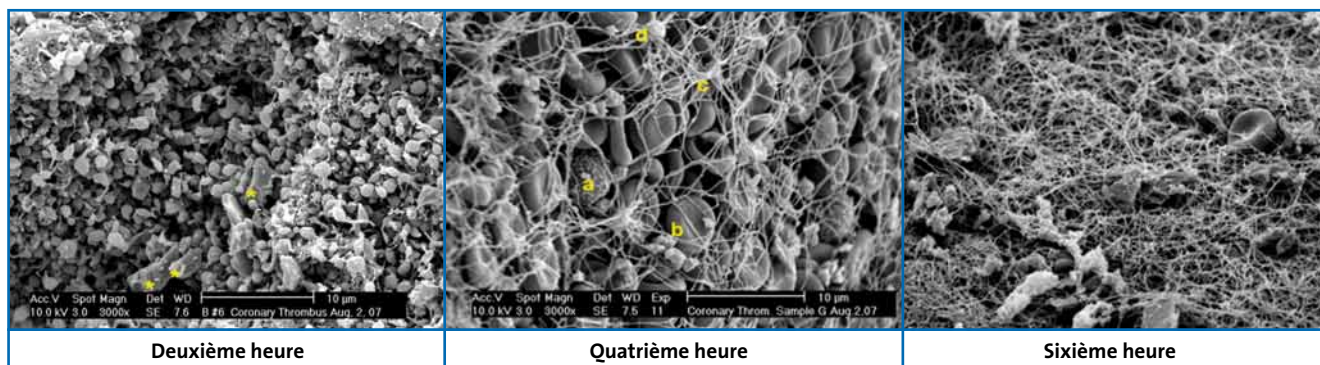


FIG. 4 : Aspect dynamique de la thrombogénèse in vivo chez l'Homme à la phase aiguë de l'infarctus. Ces photos de microscopie électronique à balayage de thrombi récupérés par thrombo-aspiration pris à différents intervalles de temps après le début de la douleur thoracique montrent que le thrombus est une structure qui se transforme très rapidement. D'après SILVAIN J et al. (ESC 2009).

deux classes thérapeutiques ont la capacité de désagréger les thrombi occlusifs intracoronaires, à l'unique condition que leur contenu en fibrine soit faible.

Les marqueurs de la thrombose coronaire

Les marqueurs de la thrombose coronaire ont suscité de très nombreux travaux. Il en ressort qu'il existe de nombreux prétendants mais peu d'élus pour "la vie de tous les jours". Le dosage sérique de la troponine est probablement la plus grande réussite de ces 20 dernières années dans ce domaine. C'est un marqueur biologique du dommage myocardique, et donc de l'événement thrombotique et non du patient, qui influence à la fois le pronostic et la décision thérapeutique [8-10]. La miniaturisation des techniques de dosage avec la possibilité d'une biologie embarquée dans les ambulances du SAMU, de même que la définition universelle de l'infarctus qui repose sur la libération sérique de la troponine, sont le témoin de la pertinence de ce biomarqueur.

Les progrès ne s'arrêtent jamais. L'amélioration des performances analytiques

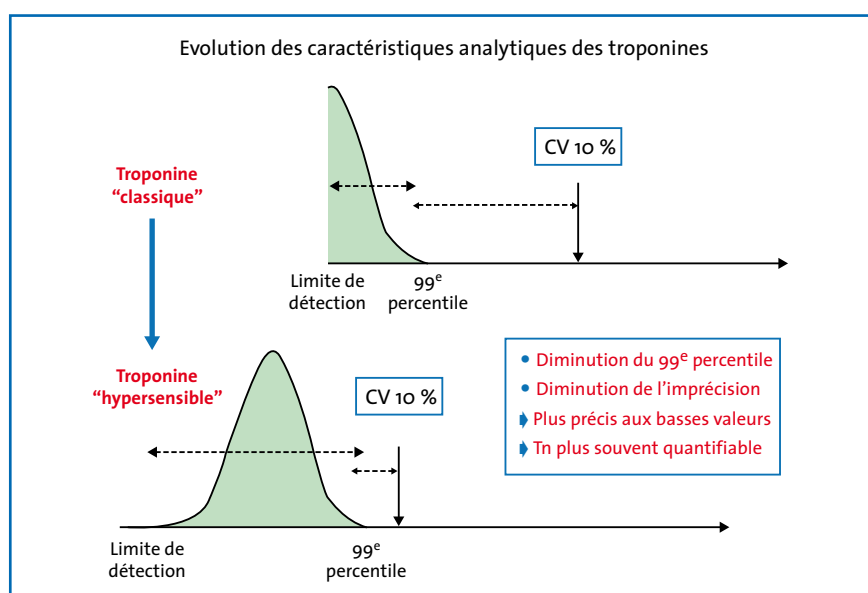


FIG. 5 : Les troponines hypersensibles sont nées de l'amélioration des performances analytiques avec une réduction des seuils de détection. La troponine T hypersensible permet de doser la troponine dans des zones auparavant non détectables.

tiques permettent d'identifier plus précocement l'élévation de la troponine (fig. 5), d'identifier une proportion notable d'angors instables (troponine "standard" négative) à risque élevé, de quantifier de façon fiable l'élévation à deux tests successifs définissant l'acuité de la situation, et peut-être de définir des seuils d'élévation du risque à des niveaux très proches, voire inférieurs au 99^e percentile [11].

Les aspects nosologiques des syndromes coronaires aigus

La prise en charge des accidents coronariens aigus s'est naturellement adaptée aux progrès de la connaissance fondamentale résumée ci-dessus, mais également aux données des essais thérapeutiques. La figure 6 (A et B) résume les algorithmes de prise en charge des syn-

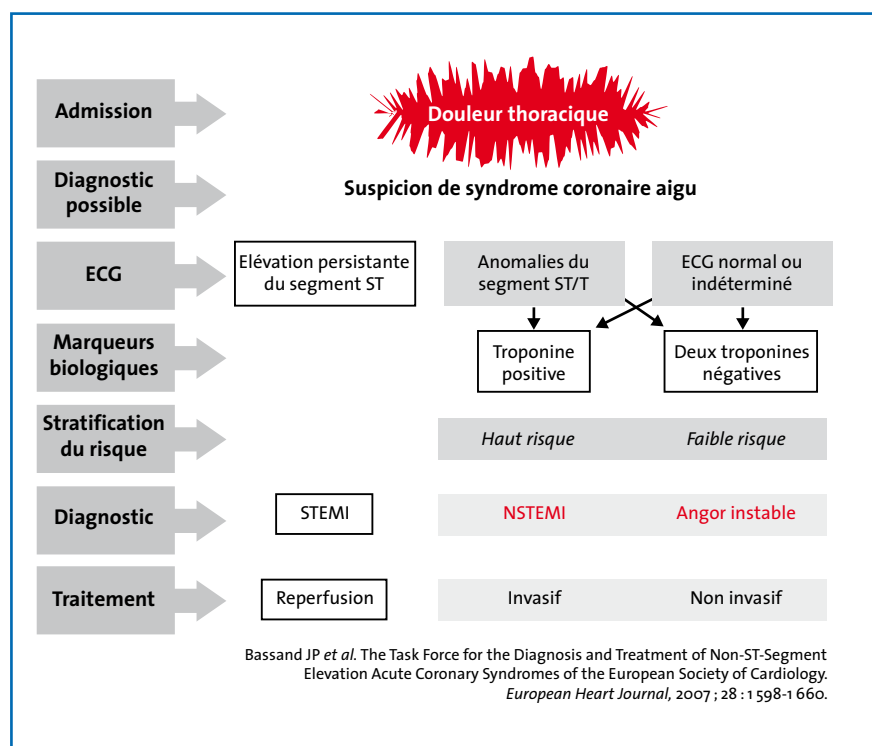


FIG. 6A : Algorithme de prise en charge de la thrombose aiguë coronaire selon les recommandations de l'ESC.

dromes coronaires aigus tels qu'ils sont recommandés par la Société Européenne de Cardiologie [12]. Ce qu'il faut en retenir, c'est que le sus-décalage du segment ST et l'augmentation de la troponine sont les marqueurs cliniques majeurs de la thrombogenèse intracoronaire. **Le sus-décalage du segment ST** indique une occlusion complète d'une artère coronaire épicaudique par la thrombose et reste la signature clinique de la thrombose aiguë coronaire à l'origine de l'infarctus transmural en cours de constitution.

L'élévation de la troponine indique une souffrance myocardique dont le substratum est le plus souvent, dans un contexte de douleur thoracique, un processus thrombotique dans une artère épicaudique avec une migration embolique d'aval comme l'objective la *figure 1*.

Les traitements pharmacologiques de la thrombose coronaire

Les antiagrégants plaquettaires tiennent une place prédominante dans la prévention et le traitement des maladies artérielles athérothrombotiques. La complexité des mécanismes d'activation et d'agrégation plaquettaire conduisant aux manifestations de l'athérothrombose a ouvert la voie au développement de molécules aux mécanismes d'actions complémentaires et souvent synergiques (*fig. 7*). **Elles se regroupent en cinq grandes familles :**

- les inhibiteurs des intégrines plaquettaires GpIIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatide), voie terminale de l'activation plaquettaire,
- les inhibiteurs de la voie des prostaglandines dont les anti-COX1 (aspirine) sont le principal représentant, avec le renouveau des inhibiteurs des

récepteurs au thromboxane A2 (Tp),
 – les inhibiteurs des récepteurs à l'ADP,
 – les inhibiteurs des phosphodiésterases (PDE) (dipyridamole, ancien antiagrégant qui pourrait retrouver une place *via* ses propriétés antioxydantes, cilostazol, plus récent, et efficacement associé à la bithérapie anti-agrégante classique dans la prévention de la resténose intrastent),
 – enfin, les anti-PAR, antagonistes des récepteurs plaquettaires de la thrombine, probablement promis à un brillant avenir. Ces 20 dernières années ont permis d'établir leur véritable place dans la prise en charge de la thrombose coronaire.

1. L'aspirine

L'aspirine est l'antiagrégant plaquettaire de première intention et reste l'une des pierres angulaires de la prévention secondaire de la maladie athérothrombotique. Bien que les vertus de l'aspirine soient connues depuis l'antiquité, son intérêt antithrombotique n'a été suggéré qu'à partir des années 1950, et ce n'est qu'en 1971 que les travaux du Britannique John Vane ont révélé son mécanisme d'action.

L'aspirine bloque la voie du thromboxane A2 en acétylant de façon irréversible les cyclo-oxygénases (COX) ou prostaglandines synthétases. Le thromboxane A2 (TX-A2) est un puissant vasoconstricteur et inducteur de l'agrégation plaquettaire. Dans les plaquettes, l'aspirine, à des doses aussi faibles que 0,5 mg/kg, bloque la synthèse du thromboxane A2 (proagrégant) en inhibant spécifiquement et irréversiblement la COX-1 pour laquelle elle a une très forte affinité (acétylation irréversible de la sérine 529). Elle inhibe ainsi l'agrégation plaquettaire durant 7 à 10 jours, soit la durée de vie des plaquettes. En effet, les plaquettes, issues de la fragmentation des mégacaryocytes dans la

20 ANS DE CARDIOLOGIE

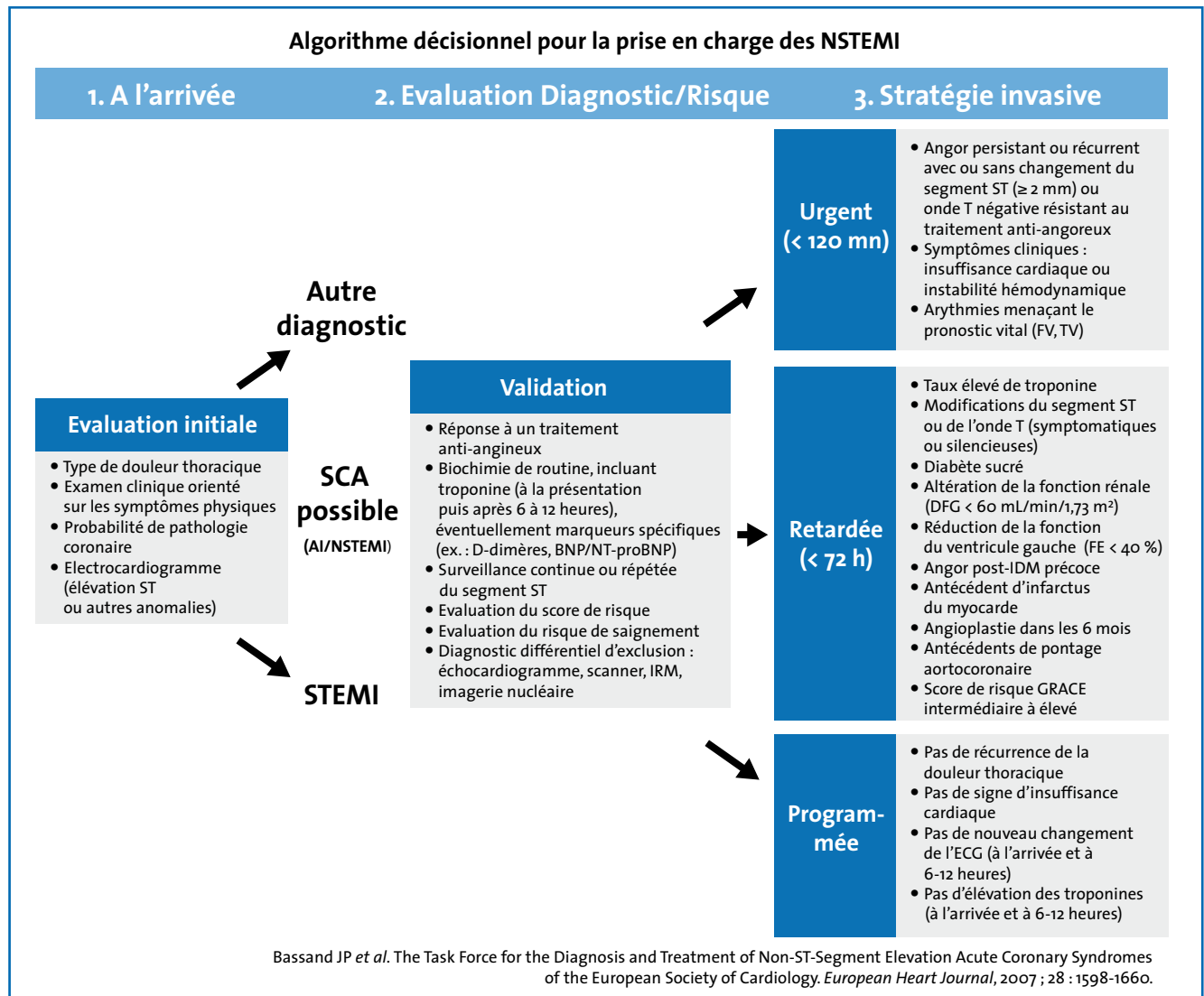


Fig. 6B : Algorithme de prise en charge de la thrombose aiguë coronaire selon les recommandations de l'ESC.

moelle osseuse, sont dépourvues de noyau, donc incapables de synthétiser de nouvelles cyclo-oxygénases. Elles fonctionnent avec le seul stock d'enzymes issues des mégacaryocytes.

Le rôle de l'aspirine en prévention secondaire de la maladie athérothrombotique n'est pas sujet à controverse. Il a été bien démontré dans une méta-analyse portant sur 212 000 patients que l'aspirine réduit le risque de survenue d'un événement

cardiovasculaire grave (infarctus non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal, décès d'origine vasculaire) d'environ 25 % [13]. Le bénéfice de l'aspirine dépend étroitement des antécédents vasculaires du patient comme le montre la **figure 8**. L'aspirine augmente le risque d'hémorragie extra-crânienne non fatale de 60 à 70 %, les hémorragies digestives correspondant environ à 1 ou 2 accidents pour 1000 patients traités par an. Le risque d'accident vasculaire hémor-

ragique est d'environ 1 patient pour 1000 patients traités pendant 3 ans. C'est pour cela que son intérêt en prévention primaire reste controversé.

En prévention primaire, l'aspirine réduit de 12 % le risque relatif d'événement cardiovasculaire (0,57 % à 0,51 %) [14]. C'est la réduction du risque d'infarctus du myocarde non fatal (0,23 % à 0,18 %) qui en est la principale explication, sans effet sur la mortalité ni sur les AVC. Cela suggère un effet mineur sur

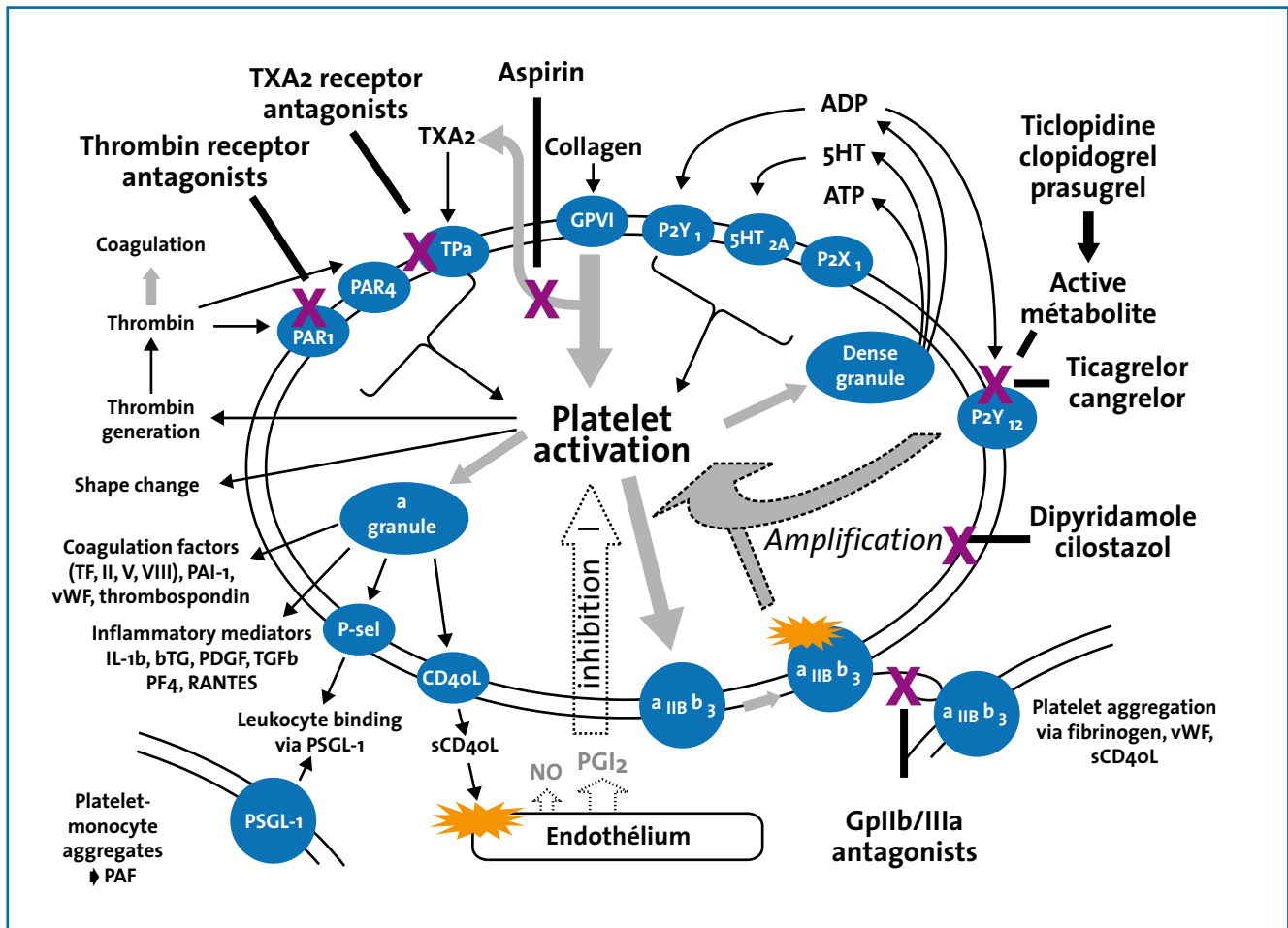


FIG. 7 : Voies d'activation plaquettaire et principales cibles des antiplaquettaires.

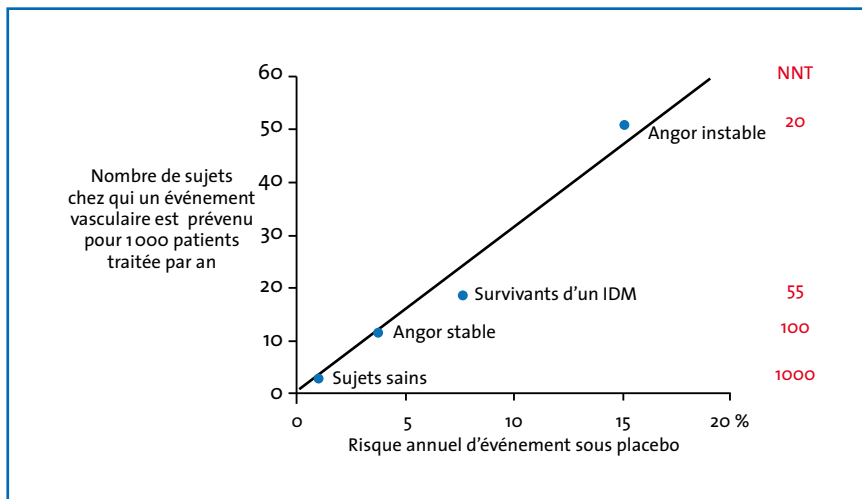


FIG. 8 : Effet bénéfique de l'aspirine en fonction du statut des patients.

les AVC ischémiques qui est contrebalancé par le risque d'AVC hémorragique d'origine iatrogène.

2. Les inhibiteurs du récepteurs P2Y₁₂

Cette classe thérapeutique, une découverte française, a permis l'expansion de l'angioplastie et voit aujourd'hui une page de son histoire se tourner. En effet, les génériques du clopidogrel, la récente mise sur le marché de l'Efient (prasugrel), puis prochainement du Brilique (ticagrelor) et, enfin, les récentes mises en garde de la FDA sur l'efficacité limitée du clopidogrel, ont marqué cette année la fin de l'ère du monopole Plavix (clopidogrel).

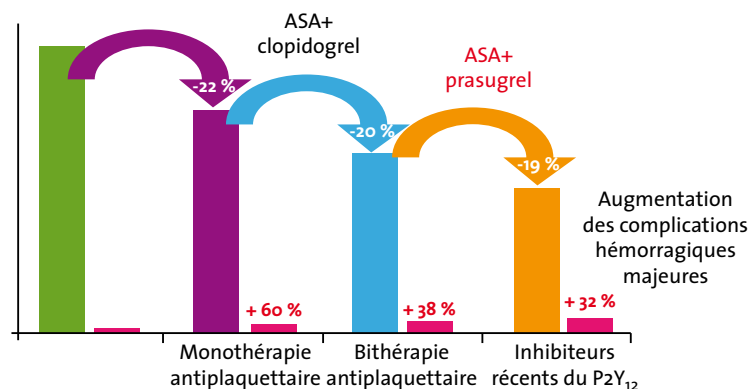
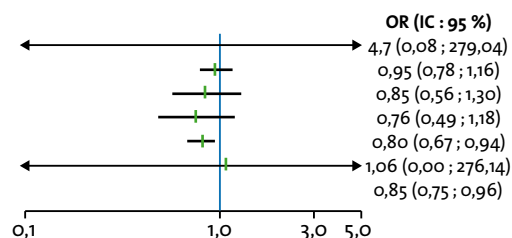


FIG. 9 : Apport des inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂.

Le clopidogrel (Plavix) est le traitement de référence, en association avec l'aspirine, de la prévention de la thrombose de stent et de la récurrence d'événement cardiovasculaire après un syndrome coronaire aigu [15, 16] (fig. 9). Il permet de réduire d'environ 80 % le risque d'événement coronaire secondaire à une angioplastie. Il est utilisé chez plus de 40 millions de patients dans le monde dont 1 million de Français. Il s'agit d'un pro-médicament qui doit être transformé en métabolite actif de très courte demi-vie pour inhiber irréversiblement le récepteur plaquettaire à l'ADP P2Y₁₂. Seulement 2 % de la molécule mère

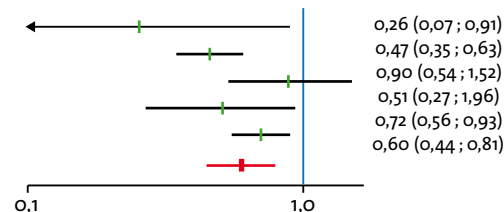
Mortalité

	Nouveau P2Y ₁₂ clopidogrel	
	n = 519/21 337	n = 602/20 861
JUMBO	3/650	0/254
TRITON	188/6 813	197/6 795
CHAMPION PCI	40/4 433	47/4 444
CHAMPION Platform	36/2 654	47/2 641
PLATO Invasive	252/6 372	311/6 676
ERASE MI	0/34	0/36
	p = 0,008	



Thrombose de stent

	n = 218/21 303	n = 349/20 825
JUMBO	4/650	6/254
TRITON	68/6 813	142/6 795
CHAMPION PCI	27/4 433	30/4 444
CHAMPION Platform	15/2 654	26/2 641
PLATO Invasive	104/6 372	142/6 676
	p < 0,001	



Saignement majeur

	n = 332/21 337	n = 268/20 861
JUMBO	3/650	2/254
TRITON	146/6 813	111/6 795
CHAMPION PCI	19/4 433	14/4 444
CHAMPION Platform	4/2 654	9/2 641
PLATO Invasive	160/6 372	130/6 676
ERASE MI	0/34	2/36
	p < 0,01	

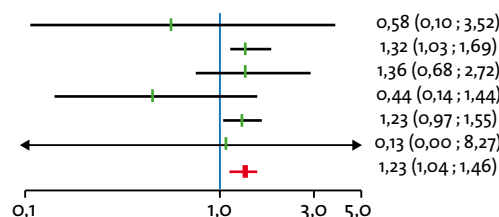


FIG. 10 : Apports des nouveaux inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ : effet sur la mortalité et sur la réduction des thromboses de stents par rapport au clopidogrel.

sont transformés en métabolite actif et cela explique la variabilité de la réponse considérable [17]. La persistance d'une hyperagrégabilité plaquettaire sous clopidogrel est associée à un risque plus élevé de récurrence de thrombose de stent [17]. *A contrario*, une hypoagrégabilité profonde sous traitement est associée à un risque accru de complication hémorragique majeure [18]. **On a donc acquis la notion qu'il existe une fenêtre thérapeutique pour les thiéno-pyridines.**

La persistance d'une hyperagrégabilité plaquettaire sous traitement a une origine multifactorielle. La variabilité du niveau d'activité d'origine génétique des cytochromes impliqués dans l'activation métabolique du clopidogrel, notamment le CYP2C19, joue un rôle majeur [19]. L'allèle 2C19*2, qui code pour une enzyme CYP2C19 instable, est responsable d'une "perte de fonction" et sa présence est associée à une réduction de la production du métabolite actif et à une augmentation du risque d'événement cardiovasculaire, et en particulier de thrombose de stent [20]. Un tiers de la population caucasienne et jusqu'à 50 % de la population africaine ou hispanique sont porteurs d'au moins une copie de cet allèle dans leur génome. Environ 50 % des patients présentant les plus faibles réponses au clopidogrel sont porteurs de ce variant. Mais l'origine génétique n'explique pas tout [21], il existe en effet des interactions métaboliques avec d'autres médicaments comme les inhibiteurs de la pompe à protons qui peuvent réduire la transformation métabolique du clopidogrel et augmenter le risque d'événement coronaire [20].

Deux nouvelles molécules inhibant ce même récepteur sont aujourd'hui sous les feux de l'actualité: le prasugrel, déjà sur le marché, avec une indication dans l'angioplastie du syndrome coronaire aigu, et le ticagrelor. Ces deux molécules ont démontré une efficacité

clinique, en termes de médecine fondée sur des preuves, grâce aux deux essais randomisés les comparant à la bithérapie classique associant aspirine et clopidogrel. Ces deux médicaments ont entraîné une diminution relative des événements ischémiques comparable, respectivement de 19 % et 16 % dans la population globale des SCA [22, 23], et plus encore dans les sous-groupes tels que les patients atteints de SCA ST + ou chez les patients diabétiques, sous-groupes où le bénéfice ischémique était supérieur sans surrisque hémorragique. **Lorsqu'on analyse l'effet des nouveaux inhibiteurs du P2Y₁₂ par rapport au clopidogrel dans l'angioplastie (soit plus de 50 000 patients évalués) durant ces trois dernières années, on remarque les trois points suivants (fig. 10):**

- une réduction de la mortalité de 20 %,
- une réduction du risque de thrombose de stent ou de réinfarctus de 50 %,
- une augmentation du risque hémorragique majeur non significatif de 7 %.

Il faut regarder 25 ans en arrière pour retrouver un tel bénéfice du traitement pharmacologique dans le SCA (ISIS-2 évaluant l'aspirine et la thrombolyse dans le STEMI) [24].

3. Anti-GpIIb/IIIa: faut-il encore en donner et par qui?

Cette classe thérapeutique a été développée avant tout pour prévenir les complications de l'angioplastie dite à risque. Le bénéfice de son utilisation est simple à comprendre et peut se résumer ainsi :

- il s'agit de la classe des antiplaquettaires la plus puissante dont l'effet n'a aucune commune mesure avec les inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂,
- c'est la seule à pouvoir ouvrir des artères occluses et donc à restaurer un flux TIMI 3 en amont de l'angioplastie primaire,
- son bénéfice clinique dépend de deux facteurs essentiels : le temps de présentation du patient (délai entre le début de la douleur et le premier contact médical) et la gravité de l'infarctus. Ce sont les facteurs les plus importants pour permettre la réduction de la taille de l'infarctus et donc de la mortalité (fig. 11). C'est le principe des "golden hours" appliqué aux anti-GpIIb/IIIa et c'est ce que suggère la plus récente méta-analyse sur le sujet [25].

La discordance entre les études randomisées les plus récentes et les registres

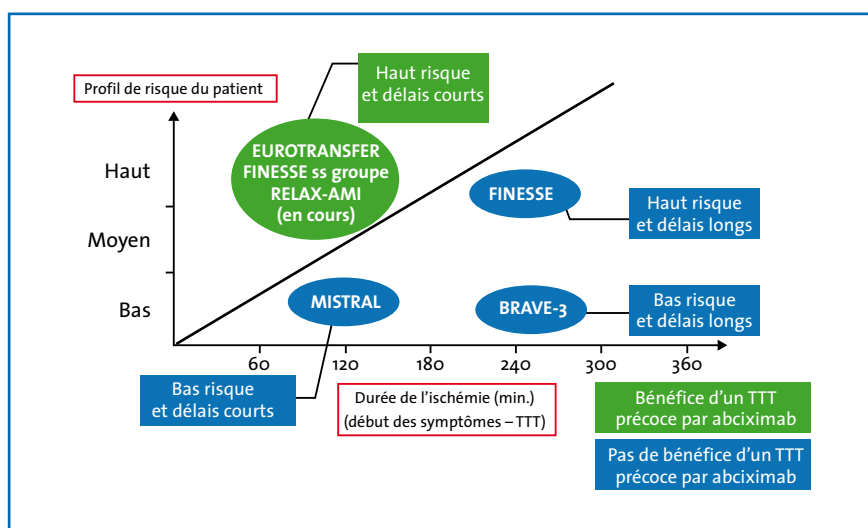


FIG. 11: Bénéfice des inhibiteurs de la GpIIb/IIIa en pratique.

qui retrouvent un bénéfice sur la mortalité s'explique par les différences en termes de délai d'initiation de cette classe thérapeutique (tardive dans les essais randomisés) et le profil de risque des patients (à plus faible risque dans les essais randomisés).

En pratique, ces médicaments peuvent être administrés en amont de la salle d'angioplastie primaire dans les trois premières heures de la douleur thoracique (intérêt préhospitalier) si l'infarctus est de grande étendue (facilement identifiable à l'ECG de surface). C'est l'abciximab qui a le plus de preuves dans cette indication. Ils peuvent être administrés également en salle d'angioplastie en sauvetage, c'est-à-dire en cas de grosse masse thrombotique résiduelle après l'angioplastie ou d'une complication à type de *slow-flow*.

Conclusion et perspectives

On parle aujourd'hui de traitement personnalisé et de pharmacogénétique. On parle encore et toujours des saignements, la complication majeure de la thrombose coronaire. Ses mécanismes physiopathologiques, sa définition et sa prise en charge sont devenus des enjeux majeurs de la recherche clinique.

Bibliographie

- HERRICK JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA*, 1912; 59: 2015-2020.
- DUGUID JB. Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *J Pathol*, 1946; 58: 207-212.
- FALK E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*, 1985; 71: 699-708.
- MIZUNO K, SATOMURA K, MIYAMOTO A *et al*. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 1992; 326: 287-291.
- DE WOOD MA, SPORES J, NOTSKES R *et al*. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1980; 303: 897-902.
- FURIE B, FURIE BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*, 2008; 359: 938-949.
- SILVAIN J, COLLET JP, NAGASAWAMI S *et al*. Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2010; In Press.
- HAMM CW, GOLDMANN BU, HEESCHEN C *et al*. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med*, 1997; 337: 1648-1653.
- HAMM CW, HEESCHEN C, GOLDMANN B *et al*. for the c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med*, 1999; 340: 1623-1629.
- HAMM CW, RAVKILDE J, GERHARDT W *et al*. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*, 1992; 327: 146-150.
- KELLER T, ZELLER T, PEETZ D *et al*. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2009; 361: 868-877.
- BASSAND JP, HAMM CW, ARDISSINO D *et al*. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1598-1660.
- Antiplatelet trialists'collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002; 324: 71-86.
- Collaboration ATA. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009; 373: 1849-1860.
- STEINHUBL SR, BERGER S, MANN JT *et al*. for the Credo Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2002; 288: 2411-2418.
- The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trials Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001; 345: 494-502.
- BONELLO L, TANTRY U, MARCUCCI R *et al*. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to ADP. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 112-116.
- SIBBING D, KOCH W, GEBHARD D *et al*. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*, 2010; 121: 512-518.
- COLLET JP, HULOT JS, MONTALESCOT G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism and clopidogrel after MI. *Lancet*, 2009; 373: 1172-1173.
- HULOT JS, COLLET JP, SILVAIN J *et al*. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor co-administration: A systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 134-143.
- SHULDINER AR, O'CONNELL JR, GURBEL PA *et al*. Influence of CYP2C19 polymorphism on antiplatelet effects of clopidogrel and long-term recurrent ischemic event occurrence. *JAMA*, 2009; 302: 849-858.
- WALLENTIN L, BECKER RC, BUDAJ A *et al*. the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1045-1057.
- WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, McCABE CH *et al*. the TRITON-TIMI 38 investigators. prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2001-2015.
- BELLEMAIN-APPAIX A, BRIEGER D, BEYGUI F *et al*. New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010 [Epub ahead of print].
- DE LUCA G, NAVARESE E, MARINO P. Risk profile and benefits from Gp IIb/IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2705-2713.

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