J.P. COLLET
Service de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Syndromes coronaires aigus

L'American College of Cardiology a encore montré le grand dynamisme de la recherche sur les traitements adjuvants de la maladie coronaire instable et de l'angioplastie en particulier. On a pu ressentir les progrès enregistrés par le traitement médical, partenaire incontournable de la revascularisation. On le voit bien au travers des différentes communications présentées autour des antiagrégants plaquettaires oraux, mais aussi des statines. Les angioplasticiens ont bien intégré le fait qu'ils ne peuvent plus faire de progrès sans le traitement médical adjuvant.

LA RESISTANCE A L'ASPIRINE EST-ELLE DEVENUE UN VERITABLE ENJEU MEDICAL ?

Il s'agit d'une question ouverte dans le contexte de l'arrêt du clopidogrel, en particulier chez les patients ayant eu un stent actif.

L'étude ARMOS a évalué la prévalence de la résistance à l'aspirine chez 496 patients admis pour SCA ST- à haut risque. Le test utilisé était le PFA-100, qui est un temps de saignement automatisé, utilisé essentiellement pour le dépistage des anomalies de l'hémostase primaire et en particulier la maladie de Willebrand (***fig. 1***). La résistance à l'aspirine est le plus souvent définie par un temps d'occlusion supérieur à 180 secondes.

Les auteurs ont identifié 121 patients résistants à l'aspirine. Tous les patients ont bénéficié d'une prise en charge similaire avec un taux de revascularisation par angioplastie de 72 % des cas et par pontage dans 13 % des cas. La prise en charge pharmacologique était identique, avec 99 % de patients sous aspirine et 70 % des patients sous clopidogrel. Après 1 an de suivi, il existait une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire (20,7 % chez les sujets résistants vs 8,8 % chez les répondeurs) ($p < 0,001$).

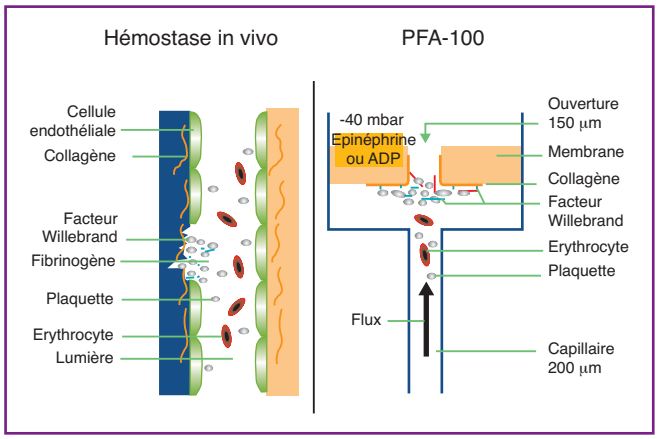

Fig. 1 : *Principe du PFA-100.*

Commentaires : La technique de référence pour établir le diagnostic de résistance à l'aspirine reste l'agrégométrie optique en plasma riche en plaquettes avec une stimulation par l'acide arachidonique. Le grand biais du PFA-100 est qu'en l'absence de mesure à l'état basal on peut qualifier des patients de répondeurs alors qu'ils ne le sont pas et inversement. Ainsi, avec la technique de référence, la prévalence de la résistance à l'aspirine chez le coronarien stable est faible (environ 2 %) et le plus souvent liée à une mauvaise compliance ou à un dosage insuffisant. Le dosage insuffisant est fréquent, notamment dans le contexte de l'angioplastie, et il a été récemment rapporté qu'une dose de charge de 500 mg d'aspirine au moment de l'angioplastie permettrait de réduire la mortalité. Enfin, le traitement concomitant par clopidogrel permet de réduire la prévalence de la résistance à l'aspirine par une voie indépendante de la cyclo-oxygénase (*Circulation*, 2006 ; 113 : 2 888-96).

Même si elle n'identifie pas les causes de la résistance, cette étude suggère donc un net effet délétère de celle-ci dans le pronostic après SCA, mais elle nécessite encore davantage d'investigation clinique.

REPONSE BIOLOGIQUE AU CLOPIDOGREL ET EVENEMENTS CLINIQUES APRES STENTING

Plusieurs communications ont été consacrées à ce sujet devenu une préoccupation majeure depuis la controverse sur la sécurité des stents actifs.

L'étude RECLOSE (low REsponsiveness to CLOpidogrel and sirolimus or paclitaxel eluting StEnt thrombosis (RECLOSE) trial) est à ce jour la plus grande série prospective ayant évalué la réponse biologique au clopidogrel et le risque de thrombose de stent actif. Le dessin de l'étude est très proche de celui de l'étude EXCELSIOR récemment publiée. Tous les patients ont reçu une dose de charge de 600 mg de clopidogrel au moins 2 heures avant le geste d'angioplastie coronaire. La réponse au clopidogrel a été évaluée par un test d'agrégométrie optique en plasma riche en plaquettes avec 20 μMol d'ADP avant l'angioplastie. Les mauvais répondeurs étaient définis comme ceux ayant un taux maximum d'agrégation plaquettaire > 50 %. Les patients recevaient ensuite un traitement d'entretien associant 325 mg d'aspirine et 75 mg de clopidogrel.

Le critère primaire de jugement était la prévalence des thromboses de stents certaines ou hautement probables selon les définitions ARC (certaine, probable ou possible).

Un total de 804 patients ont participé à cette étude dont 105 ont été identifiés comme des mauvais répondeurs. Le taux de survenue du critère primaire de jugement était de 8,6 % chez les hypo-répondeurs vs 2,3 % chez les patients ayant une réponse appropriée. Aucune thrombose aiguë n'a été rapportée et la différence entre les deux groupes de patients était surtout liée à la différence de prévalence entre les thromboses dites tardives.

Commentaires : Ces données confirment une prévalence non négligeable de la réponse inadaptée au clopidogrel, toutefois moins importante que celle rapportée dans EXCELSIOR qui avoisinait 40 % des patients. Dans cette même étude EXCELSIOR, la réponse inadaptée au clopidogrel était un facteur prédictif indépendant d'événement cardiovasculaire précoce, ce qui n'est pas rapporté ici.

RECLOSE pose deux questions majeures :
– la première est celle de la poursuite ou non du traitement antiagrégant plaquettaire au long cours. Ces résultats devront être réévalués à la lumière de la publication. En effet, il faut savoir si les patients ont interrompu leur traitement durant la phase chronique et d'autre part quel était le délai exact entre l'arrêt du clopidogrel et la survenue de l'accident thrombotique aigu,
– la deuxième question est celle de la surveillance biologique systématique. Il faut ici rappeler deux points essentiels : le test d'agrégation en PRP n'est pas utilisable en routine et la définition utilisée est assez large. Il faudra absolument proposer d'autres définitions sur cette même série de patients afin d'évaluer quelle est la meilleure.

Enfin, il faut souligner que le critère dur de thrombose de stent avérée et certaine n'est pas retrouvé dans cette étude. Il s'agit donc d'une affaire à suivre.

ENCORE UN NOUVEL ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE ORAL

Le laboratoire Schering-Plough vient d'annoncer le développement d'un nouvel antiagrégant oral, le TRA-SCH 530348. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif du récepteur à la thrombine, PAR-1, qui permet d'inhiber l'activation plaquettaire via la thrombine. Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique. Deux essais de phase III sont prévus, l'un sur la prise en charge des syndromes coronaires aigus, l'autre sur la prévention secondaire chez des patients ayant des antécédents neurovasculaires, coronaires, ou une artérite symptomatique. Ces deux essais seront conduits dans 30 pays différents au travers de 800 centres.

L'essais sur les SCA enrôlera 10 000 patients randomisés pour recevoir soit le placebo, soit le TRA-SCH 530348 administré par une dose de charge de 40 mg, suivi soit d'une dose d'entretien de 2,5 mg, soit d'un placebo. Le critère primaire de jugement évalué après un an de suivi est l'incidence des décès cardiovasculaires, des infarctus du myocarde ou des réhospitalisations pour SCA ou pour revascularisations urgentes. L'essai de prévention secondaire (TRA 2P-TIMI 50) enrôlera quant à lui 19 500 patients et comparera une dose d'entretien de 2,5 mg de l'inhibiteur avec le placebo sur le critère primaire de jugement associant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et revascularisation coronaire urgente à 1 an.

Les premiers résultats de l'étude clinique de phase 2 (TRA-PCI) ont été communiqués lors de ces sessions. Ils ont permis de démontrer une diminution de l'incidence des événements ischémiques, sans augmentation des événements hémorragiques lorsque TRA-SCH est associé à l'aspirine et

au clopidogrel chez des patients allant bénéficier d'une angioplastie coronaire. Un total de 1 031 patients admis pour angioplastie ont été randomisés pour recevoir le placebo ou le traitement actif selon un ratio 3/1. Tous les patients étaient traités par une association aspirine et clopidogrel en sus d'un traitement anticoagulant par l'héparine non fractionnée ou la bivalirudine. Ils étaient randomisés pour recevoir l'une des trois doses de charge (10, 20 ou 40 mg) avant l'angiographie et les 573 patients qui ont eu effectivement l'angioplastie ont été randomisés pour recevoir une dose d'entretien (0,5, 1,0, ou 2,5 mg quotidiennement) sur une durée de 2 mois. Le critère primaire de jugement associait les événements hémorragiques à 2 mois et le critère secondaire associait les événements ischémiques majeurs. Les résultats préliminaires n'ont pas montré d'augmentation du risque hémorragique ni chez les patients ayant bénéficié d'une angioplastie, ni chez les pontés.

Une tendance à la réduction des événements ischémiques a même été rapportée. Les auteurs suggèrent que le blocage de la voie d'activation plaquettaire thrombine-dépendante n'impacte pas celle du collagène qui joue un rôle majeur dans le développement du clou hémostatique. Cette étude n'était pas dessinée pour démontrer une différence en termes d'événements ischémiques majeurs, malgré une réduction de 46 % dans le groupe forte dose (***tableau I***). C'est d'ailleurs cette dose qui a été choisie pour l'essai de phase III. Il s'agit en tout cas d'une affaire à suivre de près, notamment dans le contexte du stent actif.

FORTES DOSES DE STATINES AVANT ANGIOPLASTIE CORONAIRE

L'étude ARMYDA-ACS (*J Am Coll Cardiol*, 2007 ; 49 : 1 272-8) a comparé l'administration d'une forte dose de charge d'atorvastatine comprenant 80 mg 12 heures avant et 40 mg 2 heures avant (n = 86) une angioplastie à du placebo (n = 85) chez des patients admis pour syndrome coronaire aigu. Aucun des patients ne prenait de statines auparavant et tous ont bénéficié d'une forte dose de charge en clopidogrel de 600 mg.

L'analyse des résultats montre une baisse significative de l'incidence du critère combiné à 30 jours associant décès/infarctus et revascularisation de la lésion cible dans le groupe atorvastatine vs placebo (5 % vs 17 %, p = 0,01). Ce bénéfice à 1 mois s'explique essentiellement par la diminution de l'incidence des infarctus post-procédure (5 % contre 15 %, p = 0,04). Les auteurs suggèrent qu'un tel effet pourrait résulter d'effets pléiotropes de la molécule. En analyse multivariée, le prétraitement par atorvastatine était associé à une réduction de 88 % du risque relatif d'événement cardiovasculaire.

Commentaires : Ces résultats confirment le rôle pivot du traitement médical dans les interventions et en particulier dans l'angioplastie. Le fait que dans le groupe atorvastatine soit également observée une réduction de la libération de la CRP plaiderait en faveur d'un effet pléiotrope des statines. En effet, la reconnaissance d'un effet pléiotrope des statines pourrait expliquer un certain nombre des bénéfices de cette classe thérapeutique sur l'hé-

Evénements	Placebo (n = 151)	Toutes doses de SCH 530348 confondues (n = 422)	SCH 530348 10 mg (n = 129)	SCH 530348 20 mg (n = 120)	SCH 530348 40 mg (n = 173)
Décès/MACE/AVC (%)	8,6	6,2	9,3	5,0	4,6
Décès/MACE* (%)	8,6	5,9	8,5	5,0	4,6
Décès/IDM (%)	7,3	4,5	5,4	4,2	4,0
Décès (%)	0	0,5	0,8	0	0,6
MACE (%)	8,6	5,7	8,5	5,0	4,0
IDM (%)	7,3	4,3	5,4	4,2	3,5
Récidive ischémique (%)	0,7	0,2	0,8	0	0
Revascularisation (%)	0,7	1,2	2,3	0,8	0,6
AVC (%)	0	0,2	0,8	0	0

Tableau I : *Evénements ischémiques dans la cohorte angioplastie.*

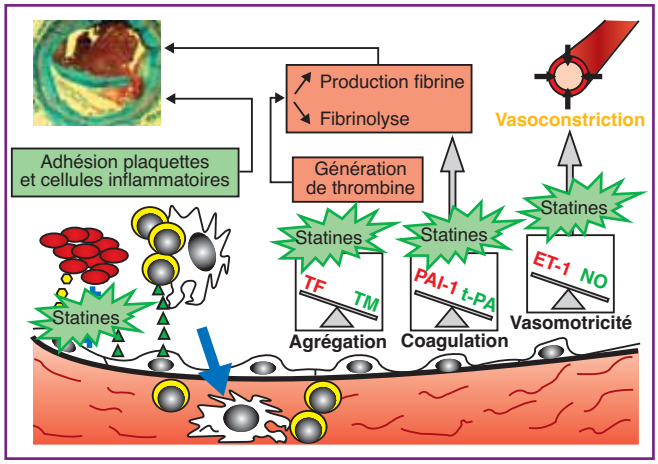

Fig. 2: *Effets pléiotropes des statines (d'après Am Coll Cardiol, 2005; 46: 1425-33).*

mostase (effet profibrinolytique par la réduction de PAI-1), l'endothélium (donneur de NO) et les plaquettes (***fig. 2***).

ARMYDA-ACS confirme donc le bénéfice clinique des fortes doses de statines dans la maladie coronaire instable tel qu'il avait été préalablement établi dans les études A-to-Z, MIRACL et PROVE-IT. De façon plus générale, ARMYDA-ACS confirme l'effet bénéfique des statines dans le contexte périopératoire (Hindler, *Anesthesiology*, 200 ; 105 : 1 260-72). Il reste à démontrer que les statines réduisent les événements cliniques durs, telle la mortalité, qui devra être évaluée dans des études randomisées plus larges dans le contexte spécifique de l'angioplastie coronaire.

ENDOPROTHESES CORONAIRES ACTIVES : UN DEBAT TOUJOURS AUSSI NOURRI

1. – Thrombose tardive de stent actif : une réalité qui semble se confirmer

Après les résultats inquiétants du registre suédois SCAAR suggérant un risque tardif accru de décès et d'IDM après stent actif, les données du Danish DES Registry étaient attendues avec beaucoup d'intérêt.

De janvier 2002 à juin 2005, trois centres à haut volume d'activité, couvrant environ 3 millions d'habitants, ont inclus 12 405 patients dont 8 847 ayant reçu un stent nu et 3 548 un stent actif. Les caractéristiques des deux populations étaient très proches en dehors du nombre de diabétiques plus important dans le groupe ayant reçu le stent actif. La durée du traitement antiagrégant plaquettaire combiné était de 12 mois dans les deux groupes.

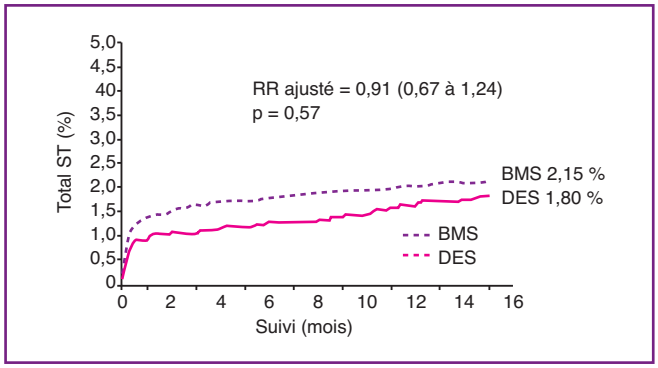

Fig. 3: *Danish DES Registry. Thromboses de stent (certaine, probable et possible).*

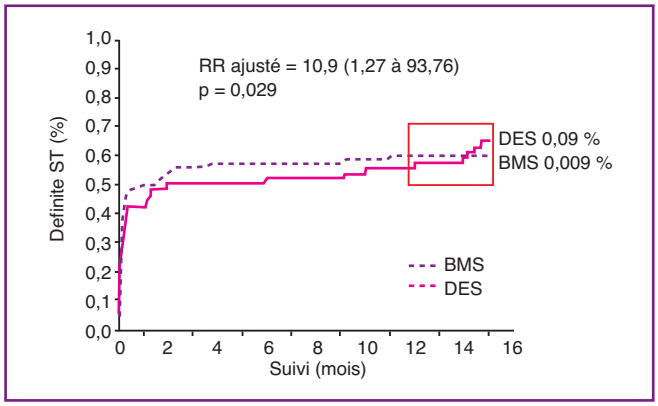

Fig. 4: *Thrombose tardive de stent 12 à 15 mois après l'angioplastie.*

Sur le critère thrombose de stent défini selon l'ARC (certaine, probable ou possible), aucune différence n'est mise en évidence après 14 mois de suivi (2,15 % pour le stent nu vs 1,80 % pour le stent actif ; p = 0,57) (***fig. 3***). De façon attendue, la mortalité totale et le taux d'infarctus sont superposables, alors qu'une réduction significative du risque de revascularisation itérative de la lésion dilatée (7,1 % vs 4,6 %, p < 0,01) a été rapportée en faveur du stent actif.

Comme dans les études randomisées, il a été retrouvé une augmentation significative du risque de thrombose tardive de stent dans le groupe stent actif par rapport au groupe stent nu lorsque l'analyse porte sur la période spécifique suivant l'arrêt du clopidogrel (le plus souvent) (***fig. 4***) (0,09 % vs 0,009 %, p = 0,029). Le même constat peut être fait en analysant le taux d'infarctus.

L'impact pronostique paraît moindre que dans le registre suédois SCAAR, probablement en raison d'une moindre utilisation off-label et d'une durée du traitement étendue à 12 mois. **Le Danish DES Registry confirme qu'une utilisation ciblée on-label et une durée du traitement antiagrégant à un an semblent limiter le risque et l'impact clinique de la thrombose tardive de stent actif.**

2. – Le monde réel du stent Cypher en utilisation off-label

Le registre MATRIX a inclus plus de 1 522 patients implantés avec un stent actif Cypher dont 86 % en ont bénéficié en dehors des indications validées. L'association du clopidogrel et de l'aspirine était maintenue pendant 1 an. A 1 an, alors qu'un tiers des patients ne prenait plus le clopidogrel, la mortalité cardiovasculaire était de 0,8 % alors que 3,1 % avaient présenté un syndrome coronaire aigu et 7,3 % avaient nécessité une nouvelle revascularisation sur l'artère initialement dilatée. Une thrombose de stent certaine était rapportée chez 0,4 % des patients sans différence entre l'usage on-label ou off-label.

L'utilisation off-label était essentiellement associée à un risque plus élevé d'infarctus à un an (4,4 % vs 0,9 % on-label, p = 0,048). A 2 ans, alors que 60 % des patients ne prenaient plus le clopidogrel, la mortalité totale a atteint 3,3 % et le taux combiné des décès, infarctus et revascularisation redux était de 15,6 %. Le taux de thromboses de stent était alors de 1,1 % en usage off-label contre 0,5 % en usage on-label, mais la différence n'était pas significative (p = 0,649). En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de thrombose de stent étaient l'âge, l'insuffisance rénale, le diabète et la plus grande longueur de stent implanté.

Ces résultats sont concordants avec la publication princeps de Iacovou et avec les données du registre REWARDS rapporté au TCT 6 mois plus tôt. Ce registre rapportait la même différence en termes de thrombose de stent en fonction des modalités de son utilisation (***fig. 5***). Par ailleurs, 50 % des thromboses de stent survenaient chez des patients encore sous bithérapie antiagrégante plaquettaire.

3. – Le stent biorésorbable est-il la solution ?

Le risque accru de thrombose tardive de stent actif est multifactoriel, associant un défaut d'endothélialisation, une persistance du polymère et des phénomènes de remodelage tardifs du vaisseau. La conception d'un stent biorésorbable délivrant un médicament pourrait permettre de lutter contre chacun de ces facteurs et rendre le stent actif sûr sur le long terme.

L'étude ABSORB, rapportée par P. Serruys en Hotline, est la première étude chez l'Homme évaluant la mise en place d'un stent bioabsorbable recouvert d'everolimus. La plateforme est constituée d'un polymère d'acide polylactique disposé en 2 couches distinctes, l'une assurant une force radiaire suffisante pour éviter le recoil élastique de la paroi, l'autre permettant de délivrer l'everolimus selon une cinétique proche de celle du

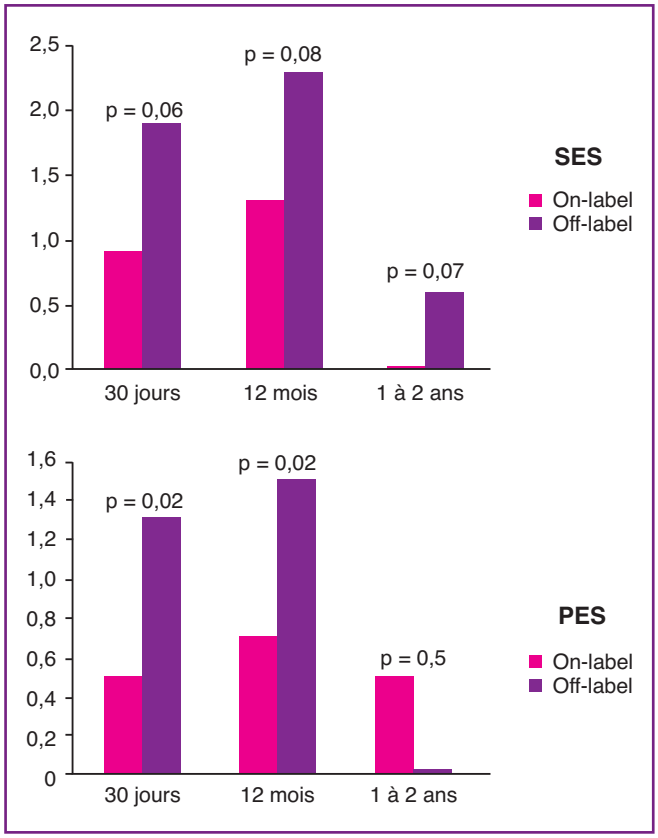

Fig. 5 : *Registre REWARDS. Thrombose de stent off-label vs on-label*

stent Cypher. Chez l'animal, le polymère se résorbe en 12 à 18 mois (sous forme d'eau et de CO_2), permettant au vaisseau de recouvrer ses propriétés élastiques natives.

Dans cette étude ouverte, parmi 30 patients sélectionnés, 26 ont bénéficié de l'implantation d'un stent de 3 mm de diamètre et de 12 mm de longueur et 26 ont pu être analysés. A 6 mois, l'angiographie révèle une perte tardive moyenne de 0,44 ± 0,5 mm, ce qui constitue une valeur intermédiaire entre celle d'un stent nu de référence et celle d'un stent actif à l'everolimus. Aucune thrombose de stent n'a été rapportée et le taux d'événements ischémiques majeurs a été de 3,8 % à 6 mois, lié à un unique infarctus sans onde Q. En définition binaire, le taux de resténoses rapporté était de 11,5 %. Le défaut d'apposition tardive évaluée par échographie endocoronaire a été rapporté chez 7 des 26 patients. Le suivi clinique à long terme sera capital pour évaluer l'impact espéré favorable vis-à-vis du risque de thrombose de stent.

Cette étude va se poursuivre jusqu'à l'enrôlement de 60 patients avec un suivi prévu jusqu'à 5 ans. Un suivi angiographique et par d'autres méthodes d'imagerie performantes (OCT) est prévu à 6 mois et à 1 an. ■