



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

Les antithrombotiques dans la maladie coronaire à l'AHA 2007 : un grand cru!

■ TRITON : UNE ETUDE PIVOT

A ce jour, cinq grands essais randomisés totalisant plus de 70 000 patients ont permis de démontrer de façon consistante que le clopidogrel, en association avec l'aspirine, permettait de réduire la survenue d'événements cardiovasculaires graves (décès, décès ou infarctus, décès/infarctus/AVC) par rapport à l'aspirine seule dans les suites d'une angioplastie coronaire, à la phase aiguë des syndromes coronaires aigus, mais également dans leur prise en charge sur le plus long terme [1-5]. Les recommandations des Sociétés savantes (*tableau 1*) indiquent que l'administration d'une dose de charge de clopidogrel de 300 mg suivie d'une dose d'entretien de 75 mg/j pendant 9 à 12 mois en association avec l'aspirine doit être préconisée dans l'angioplastie coronaire [6].

De nombreux centres ont fait évoluer leurs pratiques vers des doses de charge et des doses d'entretien plus élevées (jusqu'à 900 mg pour la dose de charge et jusqu'à 150 mg pour les doses d'entretien), compte tenu de la moins bonne efficacité clinique des doses dites classiques à l'ère de la cardiologie moderne où la prise en charge des SCA est plus rapide et plus agressive.

Pour la maladie coronaire instable (SCA et/ou ATC)

1. Dose de charge d'aspirine (160 à 325 mg) suivie d'une dose d'entretien (75 à 100 mg) à vie (IA).
2. Dose de charge de clopidogrel de 300 mg suivie d'une dose d'entretien de 75 mg pendant 1 an (IA).
3. Durée minimale de traitement :
 - si stent nu, angioplastie stent nu ou ballon = 1 mois,
 - si sirolimus = 3 mois,
 - si paclitaxel = 6 mois.

Tableau 1 : Recommandations de l'European Society of Cardiology, mai 2007.

Le prasugrel est une thiéno-pyridine qui, comme le clopidogrel, inhibe le récepteur P2Y12 plaquettaire. Son principal avantage est une rapidité d'action biologique plus grande en raison d'un nombre plus restreint d'étapes intermédiaires nécessaires à l'obtention du métabolite actif.

L'étude TRITON (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel) avait pour but de tester l'hypothèse qu'une plus forte inhibition de l'agrégation plaquettaire permettrait de mieux prévenir la survenue d'événements ischémiques et d'évaluer sa tolérance. L'étude a ainsi comparé le prasugrel au clopidogrel chez des patients admis pour SCA avec un profil de risque élevé ou intermédiaire et devant bénéficier d'une angioplastie traitée [7]. Tous les patients recevaient bien évidemment de l'aspirine (*fig. 1*).

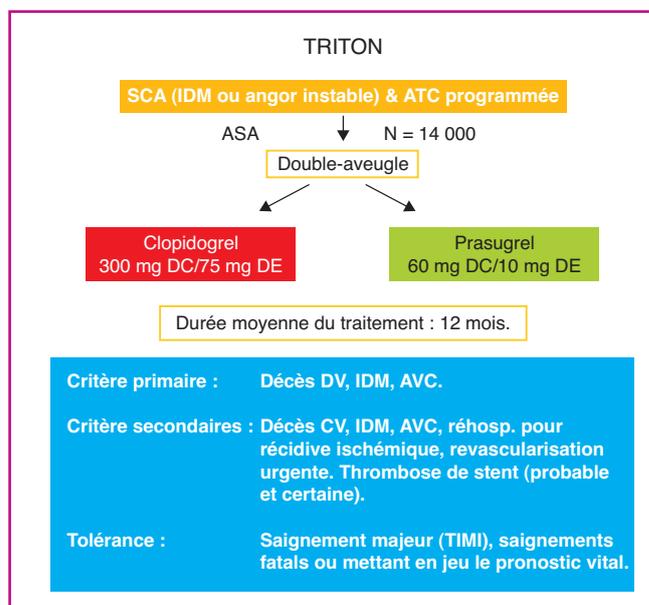


Fig. 1 : Dessin de l'étude TRITON.

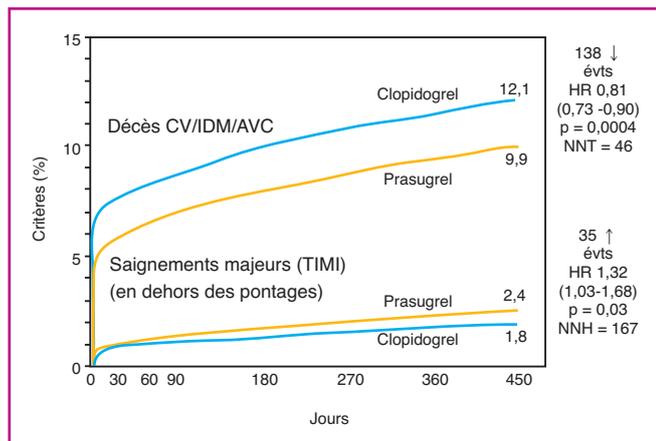


Fig. 2: Principal résultat de l'étude.

L'âge moyen de la population étudiée était de 61 ans, avec 75 % d'hommes, 23 % de diabétiques, 18 % d'antécédent d'infarctus du myocarde et 11 % d'insuffisance rénale sévère. La procédure d'angioplastie a comporté la mise en place d'un stent actif dans 1 cas sur 2 et a été multiple (> 2 vaisseaux) dans 14 % des cas.

Les résultats principaux de l'étude sont résumés dans la **figure 2**. L'hypothèse principale est validée avec une réduction d'environ 20 % du risque d'événement ischémique périangioplastie en faveur du prasugrel. De façon surprenante, une réduction de plus de 50 % du risque de thrombose de stent est rapportée en faveur du prasugrel (**fig. 3**). Le prix à payer est une augmentation du risque d'événement hémorragique majeur et en particulier des événements hémorragiques fatals (0,1 % vs 0,4 %).

Globalement, pour 1 000 patients traités par le prasugrel, 23 infarctus sont évités pour un surcroît de 6 complications hémorragiques majeures par rapport au clopidogrel.

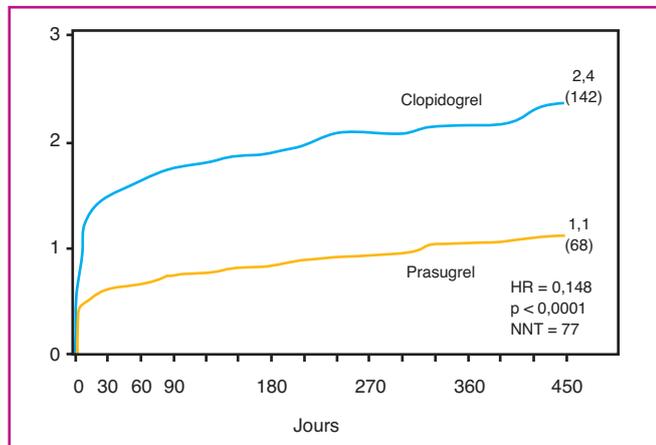


Fig. 3: Impact du prasugrel sur le risque de thrombose de stent.

Commentaires

Il s'agit d'une étude majeure qui valide une hypothèse importante à savoir que l'on peut encore réduire les événements ischémiques périangioplastie par l'utilisation d'antiplaquet-taires oraux plus puissants. Notons que **l'essentiel du gain est observé dans les jours suivant l'angioplastie alors que les complications hémorragiques surviennent progressivement tout au long du suivi**. Il est donc clair que le prasugrel pourrait devenir la thiényridine de choix de la période périangioplastie.

En revanche, il existe un doute quant à la dose d'entretien de prasugrel qui induit une inhibition de l'agrégation plaquet-taire, probablement trop importante notamment chez les patients les plus vulnérables (sujets âgés, femme, petit poids et patient ayant un antécédent d'AVC), alors que la dose de 75 mg de clopidogrel a toujours démontré un profil de tolérance remarquable.

Enfin, il convient de noter que c'est la première fois que l'on démontre l'intérêt d'une thiényridine en association avec l'aspirine chez le patient diabétique sans surcroît de complication hémorragique.

■ LES INHIBITEURS DE LA GP IIb/IIIa A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS: SUITE ET FIN?

Deux nouvelles études importantes ont été rapportées à l'AHA 2007 après la controverse de l'ESC sur l'intérêt du traitement préhospitalier par Réopro dans le contexte de l'infarctus traité par angioplastie primaire. Le registre EUROTRANSFERT avait rapporté une réduction de la mortalité lorsque le Réopro était administré précocement dans la phase préhospitalière par rapport à une administration en salle de cathétérisme. L'étude FINESSE n'avait rapporté aucun effet particulier et même une tendance à davantage de complications hémorragiques.

1. – APEX-AMI

L'étude APEX-AMI a été dessinée pour essayer de vérifier que l'anticorps monoclonal anti-complément, le pexelizumab, administré dans le contexte de l'angioplastie primaire, pourrait réduire la mortalité par rapport au placebo. Cette hypothèse n'a pas été vérifiée.

Près de 70 % des patients ont reçu l'administration concomitante d'un inhibiteur de la Gp IIb/IIIa dont 1/3 durant la phase

	AGP précoces (n = 1 125)	AGP en KT (n = 2 844)	Pas d'AGP (n = 1 575)	p
Flux TIMI initial.	27,8	21,0	34,4	< 0,001
Flux TIMI post-angioplastie	2,9	2,3	4,4	0,001
Saignements majeurs (pendant l'hospitalisation)	0,5	0,7	0,8	0,701
Mortalité à 90 jours	3,2	4,8	5,7	0,011

Tableau II : Effet sur la mortalité de l'administration préhospitalière d'un inhibiteur de la GP IIb/IIIa dans le contexte de l'angioplastie primaire avec stent.

préhospitalière. Les auteurs ont analysé l'effet de cette administration préhospitalière par rapport à une administration en salle de cathétérisme et par rapport à l'absence de traitement. Le Réopro a été administré chez la plus grande partie des patients.

Les trois groupes de patients étaient comparables sur les principales caractéristiques démographiques habituelles et les paramètres utilisés pour définir l'infarctus (localisation, statut hémodynamique, etc.). Plus d'un tiers de ces patients a été transféré et le délai entre l'administration du médicament et l'angioplastie a été évidemment raccourci d'environ 1 heure dans le groupe recevant le traitement préhospitalier. Plus de 90 % des patients ont reçu un stent intracoronaire sur le vaisseau coupable dans les deux groupes ayant reçu un inhibiteur de la Gp IIb/IIIa vs 80 % dans le groupe non traité.

Le principal résultat est résumé dans le **tableau II** et montre une réduction significative de la mortalité en faveur de l'administration précoce de l'inhibiteur de la Gp IIb/IIIa (**fig. 4**). Cet effet s'explique en partie par un taux d'artère ouverte plus important. Enfin, on observe un taux de complication hémorragique remarquablement bas.

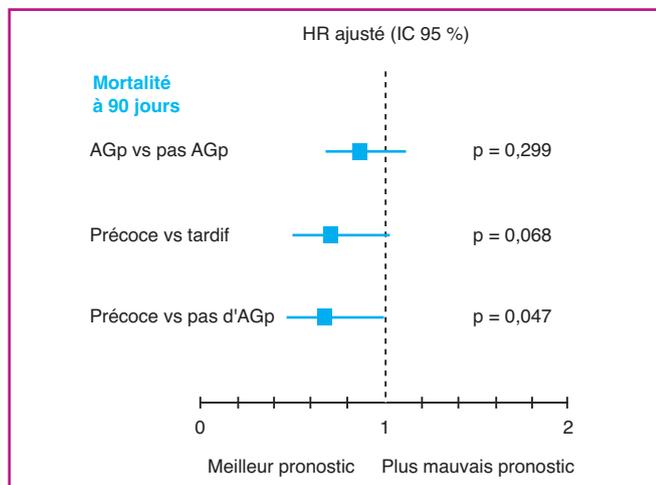


Fig. 4 : Effet sur la mortalité de l'administration d'un anti-Gp IIb/IIIa en fonction du délai d'administration.

On s'aperçoit donc que c'est avant tout le délai de l'administration du médicament qui va être déterminant sur l'efficacité clinique de cette molécule.

Commentaires

Ces données nouvelles confirment celles du registre EUROTRANSFERT. Clairement, les inhibiteurs de la Gp IIb/IIIa sont des médicaments de la phase préhospitalière car c'est leur administration précoce qui permet d'améliorer l'ouverture de l'artère occluse, la perfusion musculaire, et ainsi de réduire la mortalité avec des complications hémorragiques assez faibles. La décision de leur administration sur des critères angiographiques n'apparaît donc pas fondée ! Cela est d'autant plus pertinent que presque 2/3 des infarctus en France sont pris en charge par le SAMU dans les trois premières heures.

Ces données ne sont pas randomisées mais doivent être considérées dans la mesure où l'effectif de la population traitée est impressionnant et où les groupes comparés sont assez homogènes. La question de savoir quel agent administrer reste ouverte dans la mesure où ici un certain nombre de patients bénéficiait de l'administration d'eptifibatide, mais que cette molécule n'a jamais démontré d'effet sur la mortalité dans cette indication précise.

2. – EVA-AMI (Eptifibatide Versus Abciximab in primary PCI for Acute ST elevation Myocardial Infarction)

L'abciximab (Réopro) réduit la mortalité de l'angioplastie primaire par rapport au placebo alors que l'eptifibatide réduit les complications de l'angioplastie coronaire élective avec une même amplitude de bénéfice que l'abciximab. Mais ce médicament n'a jamais été évalué dans le contexte de l'angioplastie primaire.

L'étude EVA-AMI avait pour objectif principal de démontrer la non infériorité de l'eptifibatide administré en double bolus

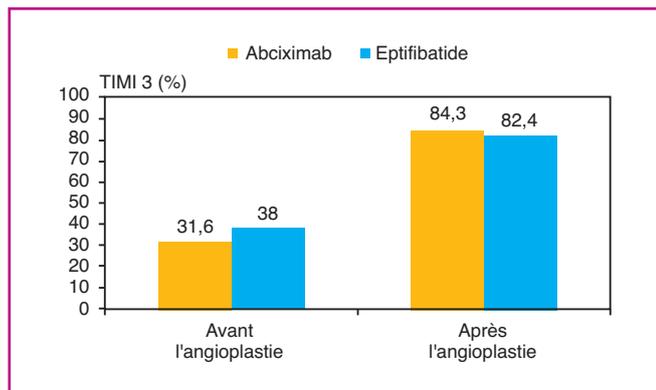


Fig. 5: Taux d'artère ouverte avant et après angioplastie en fonction du type d'inhibiteurs.

par rapport à l'abciximab dans l'angioplastie primaire pour l'IDM avec sus-décalage du ST datant de moins de 12 heures.

Au total, 400 patients ont été randomisés. Le critère principal de jugement était le taux de résolution complète du segment ST (> 70 %) une heure (45-75 min) après le geste de revascularisation. Il s'agit en fait d'un critère de substitution qui indique le succès de la reperfusion musculaire et qui est assez bien corrélé avec la mortalité. L'hypothèse de travail était qu'un taux de 60 % de résolution complète du ST, 60 minutes après l'angioplastie, serait obtenu avec les deux traitements. La marge de non infériorité fixée a été de 15 % et, pour avoir une puissance de 90 % de valider cette hypothèse, il fallait 181 patients par groupe.

Les caractéristiques de la population étudiée sont habituelles et le délai moyen de prise en charge était de 220 minutes après le début de la douleur. Il s'agissait d'une population à risque intermédiaire. L'angioplastie a pu être effectuée chez 90 % des patients. Les résultats montrent que les deux molécules font jeu égal et que l'eptifibatide n'est pas inférieur à l'abciximab pour ouvrir et maintenir ouvertes les artères responsables de l'infarctus (fig. 5).

Sur le critère primaire de jugement analysé en intention de traiter, on n'observe aucune différence entre les deux traitements avec un patient sur deux ayant un succès musculaire de l'angioplastie coronaire (tableau III). Un taux identique de mortalité intrahospitalière est rapporté (3,5 %) et le taux de complications hémorragiques majeures n'excède pas 2 %.

Commentaires

On peut donc conclure que l'eptifibatide administré en double bolus est une alternative à l'abciximab dans l'angioplastie

	Abciximab (n = 200)	Eptifibatide (n = 225)	p
Résolution complète du ST	47,5 %	50,2 %	NS
Résolution partielle du ST	24,5 %	22,2 %	NS
Absence d'effet	28,0 %	27,6 %	NS

Tableau III : Critère primaire de jugement analysé en intention de traiter.

primaire de l'infarctus avec sus-décalage de ST. Il faut rappeler que l'abciximab est le seul antiagrégant plaquettaire qui a démontré une réduction de la mortalité par rapport au placebo dans l'angioplastie primaire, avec des résultats toujours superposables d'une étude à l'autre [8]. Faut-il avoir la même exigence avec l'eptifibatide ?

Bibliographie

1. CHEN ZM, JIANG LX, CHEN YP, XIE JX, PAN HC, PETO R, COLLINS R, LIU LS. COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 1 607-21.
2. METHA SR, YUSUF S, PETERS RJS, BERTRAND ME, LEWIS BS, NATARAJAN MK, MALMBERG K, RUPPRECHT HJ, CHROLAVICIUS S, COPLAND I, FOX KAA. for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *The Lancet*, 2001; 358: 527-33.
3. SABATINE MS, CANNON CP, GIBSON CM, LOPEZ-SENDON JL, MONTALESCOT G, THEROUX P, LEWIS BS, MURPHY SA, MCCABE CH, BRAUNWALD E. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*, 2005; 294: 1 224-32.
4. STEINHUBL SR, BERGER S, MANN JT, FRY ETA, DELAGO A, WILMER C, TOPOL EJ. for the Credo Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2002; 288: 2411.
5. The CURE Investigators. 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.
6. BASSAND JP, HAMM CW, ARDISSINO D, BOERSMA E, BUDAJ A, FERNANDEZ-AVILES F, FOX KA, HASDAI D, OHMAN EM, WALLENTIN L, WIJNS W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1 598-60.
7. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MCCABE CH, MONTALESCOT G, RUZYLLO W, GOTTLIEB S, NEUMANN FJ, ARDISSINO D, DE SERVI S, MURPHY SA, RIESMEYER J, WEERAKKODY G, GIBSON CM, ANTMAN EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2001-15.
8. MONTALESCOT G, ANTONIUCCI D, KASTRATI A, NEUMANN FJ, BORENTAIN M, MIGLIORINI A, BOUTRON C, COLLET JP, VICAUT E. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J*, 2007; 28: 443-9.