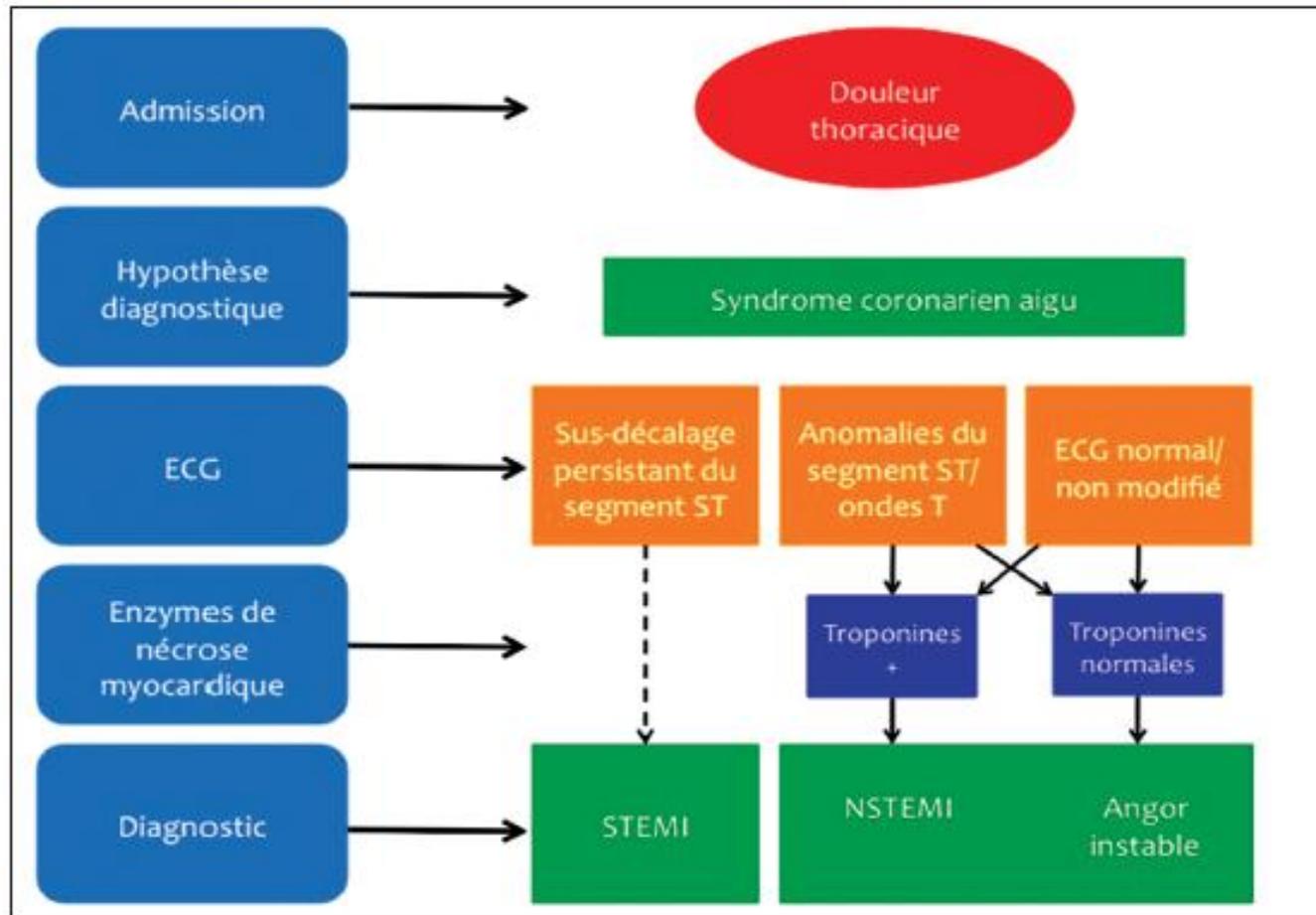


# Anticoagulation des syndromes coronariens aigus

Journées de  
Printemps - 2012

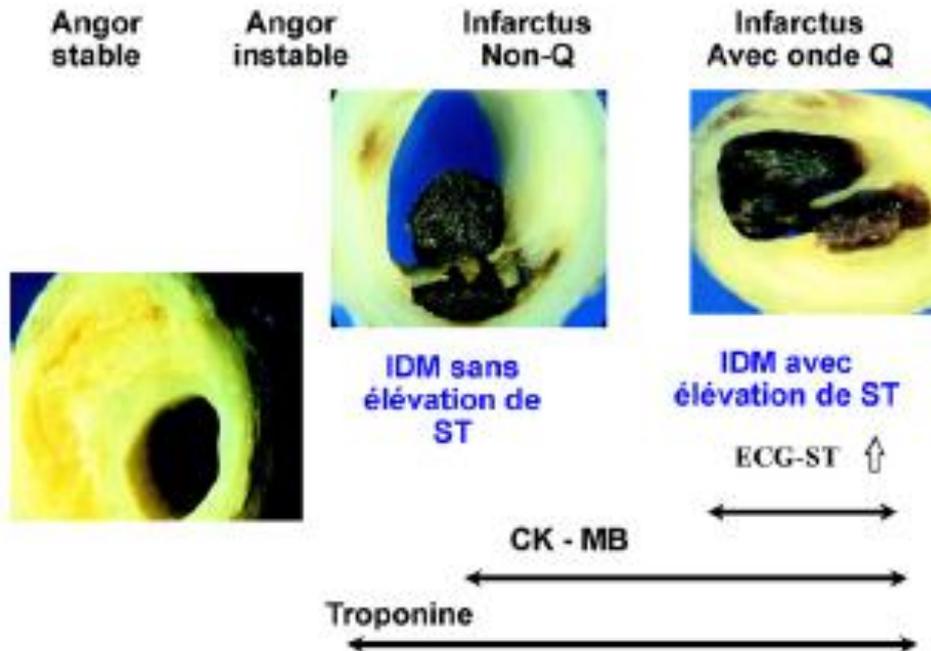
Dr Mohamed Boussarsar  
Réanimation médicale – Sousse

# Introduction / SCA diagnostic

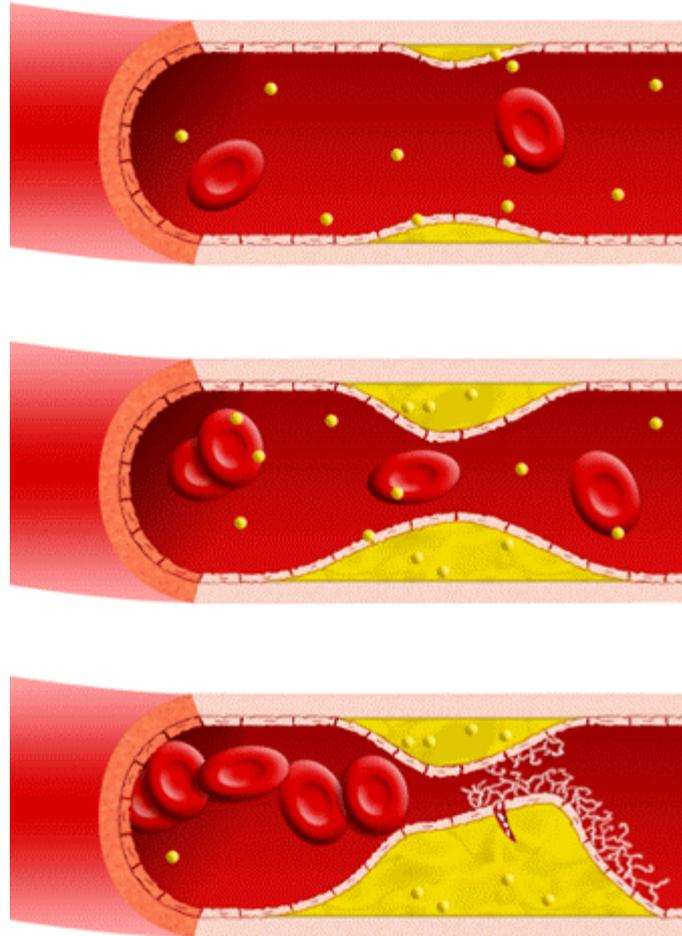


# Introduction / SCA

## Prise en charge pharmacologique du syndrome coronarien aigu



# Rupture de la « plaque »



# Introduction / Enjeux



- Pronostic fonctionnel
- Pronostic vital

# Objectifs thérapeutiques

---

- Revascularisation
- **Prévention des récives**

# Moyens thérapeutiques

## □ Antiagrégants

- Aspirine
- Anti-P2Y<sub>12</sub> (*récepteurs ADP*)
- Anti-GP IIb/IIIa

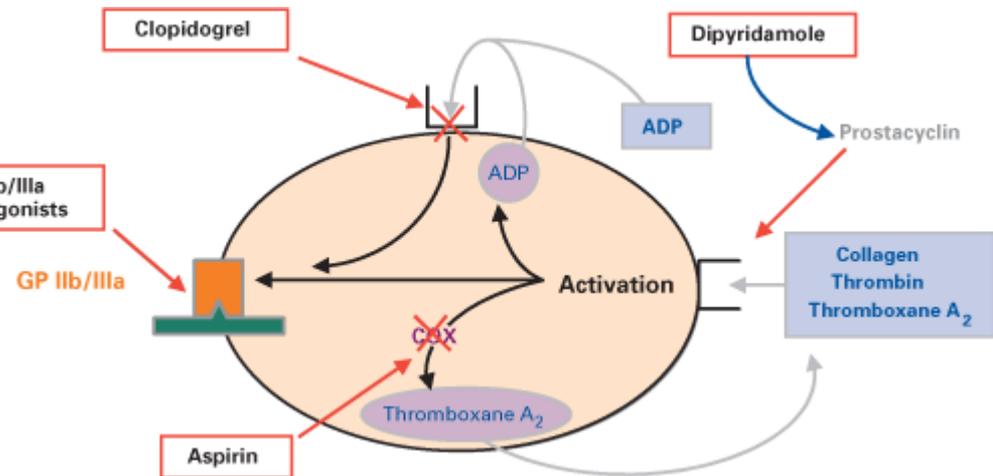
## □ Anticoagulants

- HNF
- HBPM
- Anti-Xa
- Dérivés de l'hirudine

# Moyens thérapeutiques

## □ Antiagrégants

- Aspirine
- Anti-P2Y<sub>12</sub> (récepteur)
- Anti-GP IIb/IIIa



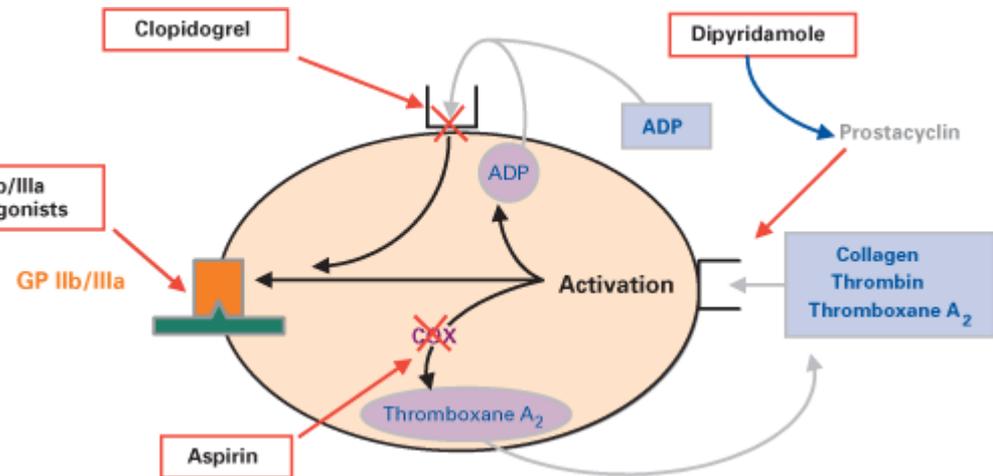
## □ Anticoagulants

- HNF
- HBPM
- Anti-Xa
- Dérivés de l'hirudine

# Moyens thérapeutiques

## □ Antiagrégants

- ▣ Aspirine
- ▣ Anti-P2Y<sub>12</sub> (récepteur)
- ▣ Anti-GP IIb/IIIa



## □ Anticoagulants

- ▣ HNF
- ▣ HBPM
- ▣ Anti-Xa
- ▣ Dérivés de l'hirudine

# Moyens thérapeutiques

## □ Antiagrégants

- Aspirine
- Anti-P2Y12 (*récepteur*)
- Anti-GP IIb/IIIa

## □ Anticoagulants

- HNF
- HBPM
- Anti-Xa
- Dérivés de l'hirudine

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
<b>Classe</b> <b>Réversibilité</b> <b>Activation</b>	Thiénopyridine Irréversible Prodrogue, limitée par la métabolisation	Thiénopyridine Irréversible Prodrogue, non limitée par la métabolisation	Triazolopyrimidine Réversible Droque active
<b>Atteinte d'une inhibition plaquettaire de 50%</b>	2-4 heures	30 minutes	30 minutes
<b>Durée de l'effet</b>	3-10 jours	5-10 jours	3-4 jours
<b>Délai d'interruption du traitement avant chirurgie majeure</b>	5 jours	7 jours	5 jours

# Moyens thérapeutiques

## □ Antiagrégants

- ▣ Aspirine
- ▣ Anti-P2Y<sub>12</sub> (*récepteurs ADP*)
- ▣ **Anti-GP IIb/IIIa**

## □ Anticoagulants

- ▣ HNF
- ▣ HBPM
- ▣ Anti-Xa
- ▣ Dérivés de l'hirudine

# Anti-GP IIb/IIIa

- **ANTICORPS MONOCLONAL**
  - **Abciximab, c7E Fab (Reopro®) :**  
**anticorps chimérisé murin/humain**
- **PEPTIDES SYNTHETIQUES CYCLIQUES**
  - **Séquence KGD : Integrelin® (Eptifibatide)**
- **MOLECULES SYNTHETIQUES NON PEPTIDIQUES**
  - **Tirofiban (Aggrastat®)**
  - **Lamifiban**

# Moyens thérapeutiques

## □ Antiagrégants

- ▣ Aspirine
- ▣ Anti-P2Y<sub>12</sub> (*récepteurs ADP*)
- ▣ Anti-GP IIb/IIIa

## □ Anticoagulants

- ▣ HNF
- ▣ HBPM
- ▣ Anti-Xa
- ▣ Dérivés de l'hirudine

# HNF

- Potentialise l'activité de l'antithrombine circulante.
- Limite l'activité des facteurs IIa (thrombine), IXa et Xa.
- L'héparine prévient l'extension du thrombus, elle ne le lyse pas.
- Son activité anticoagulante est hétérogène.
  
- L'héparine est le traitement anticoagulant historique du syndrome coronaire aigu.
- N'a pas été solidement validée dans des études contre placebo, en particulier dans le syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST.

Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004 ; 110 : 588-636.

# HNF

- Dans le SCA non STEMI, quelques études et méta-analyses anciennes ont suggéré que le traitement par héparine non fractionnée (associé à l'aspirine) était associé à une réduction significative des événements ischémiques. Il s'agissait d'un bénéfice à court terme, suivi d'un rebond à l'arrêt du traitement.

Cohen M., Adams P.C., Parry G. et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. *Circulation* 1994 ; 89 : 81-8.

Oler A., Whooley M.A., Oler J., Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996 ; 276 : 811-5.

# HBPM

- Alternative séduisante à l'héparine.
- Moins de liaisons aux protéines plasmatiques et une meilleure biodisponibilité que l'HNF.
- Pouvoir anticoagulant supérieur, davantage prévisible, associé une plus grande facilité d'emploi et à une sécurité accrue.

# HBPM vs HNF

**Tableau 1** – Résultats des études ASSENT 3 et ASSENT 3+. D'après (16, 17)

Étude	Critère d'inclusion	Critère jugement principal	Résultat (principal)
ASSENT 3 (16)	SCA ST $\geq$ 6 h Traitement par fibrinolyse Pas clopidogrel	Décès + ischémie + hémorragie à J30	HNF IV : 15,4 % Enoxaparine IV + SC : 11,4 % p = 0,0002
ASSENT 3+ (17)	SCA ST $\geq$ 6 h Traitement par fibrinolyse Pas clopidogrel ni anti GP IIb/IIIa	Décès + ischémie + hémorragie cérébrale + hémorragie > 75 ans à J30	HNF IV : 14,2 % Enoxaparine IV + SC : 17,4% p = 0,08

HNF : héparine non fractionnée ; IV : intra-veineuse ; SC : sous-cutanée

# HBPM vs HNF

**Tableau 2** – Résultats de l'étude ATOLL. D'après (19)

Évaluation à J30	Enoxaparine	HNF	p
Critère de jugement principal	28 %	34 %	RRR : 17 ; p = 0,07
Critère de jugement secondaire	7 %	11 %	RRR : 41 % ; p = 0,02
Critère de sécurité	4,9 %	4,5 %	NS
Décès + complications infarctus	7,8 %	12,4 %	RRR : 37 % ; p = 0,02
Bénéfice clinique net	10 %	15 %	p = 0,03

HNF : Héparine non fractionnée

# Moyens thérapeutiques

## □ Antiagrégants

- ▣ Aspirine
- ▣ Anti-P2Y<sub>12</sub> (*récepteurs ADP*)
- ▣ Anti-GP IIb/IIIa

## □ Anticoagulants

- ▣ HNF
- ▣ HBPM
- ▣ **Anti-Xa**
- ▣ Dérivés de l'hirudine

# Anti-Xa

- Le **fondaparinux** est un analogue synthétique de la séquence pentasaccharidique de l'héparine se liant de façon réversible à l'antithrombine.
- Il a une activité anti-Xa exclusive.
- L'avantage théorique du fondaparinux, par rapport à l'énoxaparine, est d'avoir une élimination dose-dépendante, une demi-vie plus longue, une anticoagulation davantage prévisible et prolongée permettant l'utilisation de doses fixes en une injection sous-cutanée quotidienne.
- Son utilisation ne requiert pas de suivi biologique.
- Le fondaparinux a une élimination rénale.

# Anti-Xa

**Tableau 4** – Étude OASIS 6. 12 092 patients avec syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST

	Fondaparinux (%)	Contrôle (%)	RR	p
Décès, IM et AVC	8,0	7,2	0,91	0,030
Décès	4,3	3,8	0,89	0,052
IDM	3,8	3,5	0,92	0,196
AVC	1,0	0,8	0,82	0,143

# Moyens thérapeutiques

## □ Antiagrégants

- ▣ Aspirine
- ▣ Anti-P2Y<sub>12</sub> (*récepteurs ADP*)
- ▣ Anti-GP IIb/IIIa

## □ Anticoagulants

- ▣ HNF
- ▣ HBPM
- ▣ Anti-Xa
- ▣ Dérivés de l'hirudine

# Dérivés de l'hirudine

- La **bivalirudine** (Angiox®) est un analogue synthétique de l'hirudine.
- Effet antithrombine direct.
- Ses avantages théoriques sont de ne pas agir par l'intermédiaire de l'antithrombine III, d'être efficace sur les thrombus organisés et de ne pas nécessiter de surveillance.
- La bivalirudine a une demi-vie de 25 minutes.

# Dérivés de l'hirudine

**Tableau 3** – Résultats de l'étude ACUITY. D'après (21)

	Héparine ou enoxaparine + anti GP IIb/IIIa	Bivalirudine + anti GP IIb/IIIa	Bivalirudine seule	p
Critère composite ischémique (J 30)	7,3 %	7,7 %	7,8 %	0,32
Mortalité	1,3 %	1,5 %	1,6 %	0,34
Infarctus	4,9 %	5,0 %	5,4 %	0,35
Revascularisation non programmée	2,3 %	2,7 %	2,4 %	0,78
Tout saignement majeur	5,7 %	5,3 %	3,0 %	< 0,001

**Tableau 5** – Principales circonstances associées à un risque hémorragique lors d'un traitement anticoagulant en cas de syndrome coronaire aigu. D'après (27)

Variable	OR (IC 95%)
Thrombolyse et anti GP IIb/IIIa	4,2 (1,7-10,4)
Antécédent hémorragique	2,2 (1,1-4,1)
Traitement diurétique	1,9 (1,5-2,5)
Inotropes IV	1,9 (1,3-2,6)
Anti GP IIb/IIIa	1,8 (1,4-2,4)
Antécédent d'insuffisance rénale	1,5 (1,1-2,0)
Sexe féminin	1,4 (1,1-1,7)
Age (par décade)	1,2 (1,1-1,3)
Héparine de bas poids moléculaire seule	0,7 (0,5-0,9)

# Stratégie SCA STEMI, fibrinolyse

	Dosage	Etudes	Composite	Mortalité
<b>Antiplaquettaires</b>				
<b>Aspirine</b>	250mg	ISIS-2		↓23%
<b>Clopidogrel</b>	300mg b – 75mg/j	CLARITY COMMIT	11,7vs18,7%	15vs21,7% 7,5vs8,1%
<b>Anti-GP IIb/IIIa</b>		ASSENT 3 GUSTO V ENTIRE- TIMI 23 FINESSE		
<b>Anticoagulants</b>				
<b>HNF HBPM</b>	60UI/kg b – 12UI/kg/h			
Réviparine		CREATE ASSENT-2		9,8vs11,3
Enoxaparine	30mg iv b – 1mg/kg/12h	EXTRACT- TIMI	↓33%	↓8%
<b>Fondaparinux Bivaluridine</b>	2,5mg/j sc	HERO-2	9,7vs11,2 3,5vs4,5	7,8-8,9

# Stratégie SCA STEMI, ACT < 90'

	Dosage	Etudes	Composite	Mortalité
<b>Antiplaquettaires</b>				
<b>Aspirine</b>	250mgiv – 160mg/j			
<b>Clopidogrel</b>	600mgb – 75mg/j	TRITON- TIMI38 PLATO	↓ECV ↑H	4,5vs5,9%
Prasugrel	60mgb – 10mg/j			
Ticagrelor	180mgb – 90mgx2/j			
<b>Anti-GP IIb/IIIa</b>				
Abciximab				2,4vs3,4%
Tirofiban				
Eptifibatide				
<b>Anticoagulants</b>				
<b>HNF</b>				
<b>HBPM</b>				
<b>Fondaparinux</b>	2,5mg/j sc	ATOLL OASIS-6 OASIS-8		
<b>Bivaluridine</b>	0,75mg/kgb 1,75mk/kg/h fin ACT 0,25mg/kg/h x 4h	HORIZON  EUROMAX	9,2vs12,1 H4,9vs8,3  Préhosp	1,8vs2,9

# Stratégie SCA nonSTEMI,

- ABOARD
- Traitement antithrombotique sauf :
  - instabilité hémodynamique,
  - douleur persistante,
  - fluctuations ECG,
  - arythmie ventriculaire
- Stratégie thrombotique fonction d'un score de risque ischémique (TIMI, PURSUIT, GRACE)

# Stratégie SCA nonSTEMI,

	Dosage	Etudes	Composite	Mortalité
<b>Antiplaquettaires</b>				
<b>Aspirine</b>	250mgiv – 160mg/j			
<b>Clopidogrel</b>	300mgb – 75mg/j	CURE	9,3vs11,4 H3,7vs2,7	
<b>Anti-GP IIb/IIIa + asp</b> Abciximab (Reopro)		CAPTURE	10,8vs11,8% H2,4vs1,4	
Tirofiban (Aggrastat) Eptifibatide (Integrilin)		PRISM PLUS PURSUIT		
<b>Anti-GP IIb/IIIa + asp + clop</b>		ISAR REACT2	Effet plus nuance (tropo+) Effet – (tropo-)	
<b>Anti-GP IIb/IIIa + asp + clop</b> Prasugrel /Ticagrelor	Avant ACT	EARLY ACS TRITON-TIMI38 PLATO	Ok	
<b>Anticoagulants</b>				
<b>HNF</b>				
<b>HBPM</b>				
Dalteparine (Fragmine) Enoxaprine (Lovenox)		FRISC ESSENCE	1,8vs4,8	
Nadroparine (Fraxiparine)		FRAXIS		
<b>Fondaparinux vs enoxa</b>	2,5mg/j sc	OASIS-5	5,8vs5,7 H2,2vs4,1	
<b>Bivaluridine vs HNF + GP</b>	0,75mg/kgb 1,75mk/kg/h fin ACT 0,25mg/kg/h x 4h	OASIS-8 ACUITY	7,8vs7,3 H3,0vs5,7	

**Tableau 6** – Recommandations pour la prise en charge anticoagulante des syndromes coronaires, avec niveau de recommandation et niveau preuve sont résumées.  
D'après (13)

<b>SCA sans sus décalage du segment ST</b>			
		Reco	Preuve
Risque ischémique très élevé	HNF (+ anti GP IIb/IIIa) ou	I	C
	Bivalirudine (monothérapie)	I	B
Risque ischémique modéré à élevé	HNF	I	C
	Bivalirudine	I	B
	Fondaparinux	I	B
	Enoxaparine	IIa	B
Faible risque ischémique	Fondaparinux	I	B
	Enoxaparine	IIa	B
<b>SCA avec sus décalage du segment ST</b>			
	Bivalirudine	I	B
	HNF	I	C
	Fondaparinux	III	B

Reco : niveau de recommandation ; Preuve : niveau de preuve.

