

Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires : quelle place pour quels risques ?

Anne GODIER^{1,2}, Anne-Céline MARTIN^{2,3}

¹*Département d'anesthésie-réanimation, Université Paris Descartes, Groupe Hospitalier Cochin Hôtel-Dieu, Paris, France*

²*Inserm UMR S765, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France*

³*Département de cardiologie, Hôpital du Val-de-Grâce, Paris, France*

POINTS ESSENTIELS

- L'arsenal thérapeutique du SCA s'est étoffé avec un choix plus large en antithrombotiques, toujours utilisés en combinaison, en fonction de l'estimation concomitante des risques ischémiques et hémorragiques.
- Les agents antiplaquettaires ont différentes cibles et inhibent la cyclooxygénase 1 (aspirine), les récepteurs P2Y12 de façon soit irréversible (clopidogrel et prasugrel), soit réversible (ticagrelor) ou les récepteurs GPIIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban).
- Les anticoagulants incluent l'héparine, les HBPM, le fondaparinux et la bivalirudine.
- Pour le SCA ST-, la prise en charge initiale repose sur une association de deux antiplaquettaires oraux et d'un anticoagulant parentéral, choisis selon les risques ischémiques et hémorragiques.
- L'aspirine, systématique, est associée à un inhibiteur du récepteur P2Y12, parmi lesquels le clopidogrel devient un traitement de seconde intention. Les anti-GPIIb/IIIa ne sont plus administrés systématiquement avant une procédure invasive et sont réservés à un usage très ciblé.
- Le choix de l'anticoagulant dépend du risque ischémique du SCA ST- et du délai de l'exploration coronarographique. Seules l'énoxaparine et l'HNF sont disponibles en préhospitalier. En USIC, le clinicien peut préférer la bivalirudine voire le fondaparinux.
- Le SCA ST+ est une urgence dont le traitement est la reperfusion coronaire. L'aspirine, systématique, doit être associée en première intention au prasugrel ou au ticagrelor. Le clopidogrel n'est qu'un choix de 2e intention.
- Trois anticoagulants sont recommandés dans le SCA ST+: la bivalirudine, l'énoxaparine et l'HNF. Seules l'énoxaparine et l'HNF sont disponibles en préhospitalier. Le fondaparinux est contre-indiqué.
- Les anti-GPIIb/IIIa sont essentiellement réservés aux coronarographistes, et administrés selon les données angiographiques avant une dilatation complexe ou en traitement de sauvetage, bien qu'une administration en amont pendant le transfert vers la salle de cathétérisme puisse être théoriquement considérée chez les patients à haut risque ischémique en prenant en compte le risque hémorragique.

Le syndrome coronaire aigu (SCA) est la traduction clinique, électrocardiographique et biologique d'une thrombose coronaire provoquée le plus souvent par la rupture d'une plaque d'athérosclérose. Plaquettes et cascade de la coagulation sont impliquées dans la genèse du thrombus intrac coronaire, occlusif (SCA ST+) ou non (SCA ST-), et justifient un traitement pharmacologique antithrombotique. Si la désobstruction coronaire et la reperfusion myocardique par angioplastie primaire sont le traitement de référence du SCA ST+, le traitement initial de tout SCA, quelle que soit la prise en charge ultérieure, repose sur l'administration précoce de deux agents antiplaquettaires et d'un anticoagulant parentéral.

De nouvelles molécules antiplaquettaires ont été commercialisées, aux côtés de l'aspirine et du clopidogrel. Toutes aboutissent à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire mais par des mécanismes différents, dont la combinaison renforce l'efficacité du traitement. De nombreux anticoagulants concurrencent aujourd'hui l'héparine. Le choix de la meilleure combinaison médicamenteuse est complexe et parfois problématique. Il dépend du type de SCA, de la stratégie de reperfusion en cas de SCA ST+, et du niveau de risque thrombotique et hémorragique dans le SCA ST-.

L'objectif de ce texte est de décrire brièvement les antithrombotiques disponibles pour la prise en charge du SCA, leur mécanisme d'action, puis de présenter les options thérapeutiques issues des recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC)^{1,2}, en discutant les données publiées dans les suites.

AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES

Aspirine

L'aspirine est le chef de file des antiplaquettaires, agissant sur l'activation et le recrutement des plaquettes en inhibant la voie des prostaglandines. Elle inhibe de façon irréversible la cyclooxygénase 1 plaquettaire bloquant la synthèse de thromboxane A₂. Son action est rapide et prolongée, persistant toute la durée de vie de la plaquette (7 à 10 jours). Néanmoins, cette inhibition est incomplète et justifie d'associer à l'aspirine d'autres antiplaquettaires, d'autant qu'il n'y a pas de bénéfice sur la réduction des événements ischémiques à augmenter la dose d'aspirine (300 à 325 mg vs. 75 à 100 mg)³.

Clopidogrel

Le clopidogrel (Plavix®, Bristol-Meyers Squibb) appartient à la famille des thiényridines. Il inhibe l'activation des plaquettes en inhibant irréversiblement les récepteurs P2Y₁₂ à l'ADP situés à leur surface. C'est une prodrogue, qui doit donc être métabolisée pour être active. Après absorption intestinale, 85 % du clopidogrel est catabolisé par des estérases. Le reste subit un métabolisme complexe incluant deux oxydations successives et diverses enzymes hépatiques dont le CYP2C19 et une hydrolase, la paraoxonase 1. Ces transformations conduisent à un métabolite actif responsable de l'inhibition de P2Y₁₂.

Les études CURE⁴ et PCI-CURE⁵ menées chez des patients avec SCA ST- non traités ou traités par angioplastie, sont les premières à avoir démontré la supériorité de l'association aspirine-clopidogrel (300 mg dose de charge puis 75 mg par jour pendant 9 à 12 mois) sur l'aspirine en monothérapie avec une réduction des décès d'origine cardiovasculaire, des IDM non fatals et AVC (9.3 % vs. 11.4 %; RR 0.80; 95 % CI). L'augmentation observée des complications hémorragiques n'altérait pas le bénéfice clinique net. Son délai d'action est de 2 à 6 h, sa demi-vie de 8h et son effet persiste pendant 5 à 10 jours. L'effet antiplaquettaire est d'autant plus intense et rapide que la dose est élevée comme cela a été démontré dans les études ALBION⁶ et CURRENT-OASIS-7⁷, justifiant la dose de charge de 600 mg recommandée par l'ESC avant angioplastie.

Cependant, malgré un bénéfice clinique établi, l'efficacité du clopidogrel reste imparfaite. Elle dépend en effet de son métabolisme, qui est un processus lent nécessitant plusieurs heures voire plusieurs jours pour atteindre l'équilibre, mais surtout qui conduit à une efficacité variable. Les estérases sont un facteur limitant et sont augmentées chez le diabétique. La variabilité d'efficacité est aussi due à une hétérogénéité biologique de la réponse au clopidogrel, influencée par de nombreux facteurs, parmi lesquels des polymorphismes génétiques dominés par le polymorphisme du CYP2C19, fraction du cytochrome P450⁸. Certains patients sont donc hyporépondeurs au clopidogrel, et présentent un surcroît d'événements ischémiques⁹. Cette variabilité inter-individuelle responsable d'une efficacité inconstante a conduit au développement de nouvelles molécules permettant une inhibition plus rapide, plus intense et plus reproductible.

Prasugrel

Le prasugrel (Efient®, Eli Lilly and Compagny) est une thiényridine de troisième génération, inhibant de façon spécifique et irréversible les récepteurs P2Y₁₂ à l'ADP. Il est disponible par voie orale sous forme de prodrogue. Après absorption, le prasugrel est hydrolysé, puis rapidement métabolisé en sa forme active avec un nombre restreint d'étapes intermédiaires, comparé au clopidogrel. L'apparition de l'effet est donc plus rapide que celle du clopidogrel, obtenu en 30 à 40 min. Il est aussi plus intense avec une inhibition de l'agrégation plaquettaire de 87 % 2 h après la prise de 60 mg de prasugrel dans l'étude PRINCIPLE TIMI-44, alors qu'elle n'est que de 29 % après 600 mg de clopidogrel, moins variable et plus prédictible¹⁰. En particulier, le polymorphisme du CYP2C19 ne semble pas avoir d'impact sur l'inhibition plaquettaire induite par le prasugrel, contrairement au clopidogrel¹¹. L'effet du traitement persiste 5 à 10 jours.

La supériorité du prasugrel sur le clopidogrel en association avec l'aspirine sur la réduction des événements ischémiques chez des coronariens adressés pour une revascularisation lors d'un SCA (ST ou non ST) a été démontrée dans l'essai TRITON-TIMI 38 au prix d'une augmentation des saignements¹². Le bénéfice clinique net reste favorable au traitement par prasugrel mais l'analyse en sous-groupe fait ressortir trois populations à risque hémorragique : les sujets âgés de 75 ans ou plus, ceux pesant moins de 60 kg et surtout, les personnes ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT¹². Les hémorragies sont aussi augmentées chez les patients revascularisés par pontage aorto-coronaire. Ce surrisque hémorragique a poussé l'éditorialiste du NEJM à ajouter que, dans TRITON, pour chaque vie sauvée en évitant un décès d'origine cardiovasculaire avec le prasugrel comparativement au clopidogrel, on déplore environ un

accident hémorragique fatal supplémentaire¹³. En revanche, dans le sous-groupe des patients diabétiques, le prasugrel est supérieur au clopidogrel¹⁴. Enfin, le prasugrel est recommandé chez les patients déjà traités par clopidogrel et se présentant avec une thrombose de stent.

Le prasugrel a l'AMM en France depuis 2009. Il est aussi contre-indiqué chez les patients aux antécédents d'AVC et en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère et n'est pas recommandé chez ceux de plus de 75 ans ou de poids inférieur à 60 kg.

Ticagrelor

Le ticagrelor (Brilique®, Astra Zenaca) est le premier inhibiteur réversible des récepteurs P2Y₁₂ à l'ADP de la classe des cyclopentyltriazolopyrimidines. Il est directement actif par voie orale et ne nécessite pas de métabolisation. Il est rapidement absorbé, avec un pic de concentration atteint en 1h30. Sa biodisponibilité est estimée à 36 %. Il est métabolisé en un métabolite actif, l'AR-C124910XX, qui apparaît rapidement dans le plasma en 3 h environ et est responsable de 30 à 40 % de l'effet antiplaquettaire. Sa voie d'élimination principale est liée au métabolisme hépatique. La demi-vie moyenne est d'environ 7 h pour le ticagrelor et de 10 h (jusqu'à 12,8 h) pour l'AR-C124910XX¹⁵. Il entraîne une inhibition plaquettaire plus rapide et plus intense que le clopidogrel¹⁶. Son effet persiste 3 à 4 jours. Comme le prasugrel, la variabilité interindividuelle et l'impact du polymorphisme génétique sont faibles¹⁷.

L'efficacité du ticagrelor a été établie par l'étude PLATO (*PLATelet inhibition and patient Outcome*), un essai randomisé, multicentrique, en double aveugle dans lequel les patients présentant un SCA recevaient à l'admission, en plus de l'aspirine, soit du ticagrelor avec une dose de charge de 180 mg suivie de 90 mg deux fois par jour, soit du clopidogrel avec une dose de charge de 300 mg suivi d'une dose de 75 mg par jour, pour une durée de traitement de 6 à 12 mois. Comparé au clopidogrel, le ticagrelor a montré un bénéfice significatif sur la réduction d'un critère composite associant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral et sur la mortalité toute cause et cardiovasculaire. En termes de sécurité, il n'y avait pas de différence significative dans les saignements totaux majeurs mais les patients sous ticagrelor présentaient un taux plus élevé d'hémorragies majeures non liées aux pontages, essentiellement gastro-intestinales et d'hémorragies dites mineures. À l'inverse, les hémorragies liées aux pontages étaient moins fréquentes sous ticagrelor, probablement liées au métabolisme plus rapide de l'antiplaquettaire.

Le ticagrelor a l'AMM en France depuis 2011. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère. Les effets secondaires les plus fréquents en rapport avec un effet adénosine-like sont une dyspnée sine materia et une bradycardie.

Cangrelor

Le cangrelor (The Medicines Company) est un antagoniste des récepteurs P2Y₁₂ injectable par voie intraveineuse. Son action est quasi-immédiate et rapidement réversible du fait d'une demi-vie très courte (3 à 5 min) conduisant à une récupération des fonctions plaquettaires en moins d'une heure. Ces propriétés sont un atout théorique pour un traitement d'urgence ou en périopératoire, quand la voie orale n'est pas disponible. Cependant, le cangrelor a été évalué dans 3 essais de phase III dont 2 sont négatifs : CHAMPION-PCI¹⁸ et CHAMPION-PLATFORM ont été interrompus prématurément après que des analyses intermédiaires aient

montré que le cangrelor n'était pas plus efficace que le clopidogrel. À l'inverse, dans CHAMPION-PHOENIX menée chez des patients présentant un SCA (ST- et ST+) traité par angioplastie, le cangrelor diminue le taux d'évènements ischémiques, incluant les thromboses aiguës de stent en comparaison au clopidogrel. La sécurité vis à vis du risque de saignement est en revanche discutable puisque selon les critères de jugement le cangrelor augmente significativement (ACUITY) ou pas (GUSTO) le taux de complications hémorragiques sévères¹⁹. Des études supplémentaires sont nécessaires et notamment comparant le cangrelor aux traitements de référence actuels (prasugrel ou ticagrelor). À ce jour, il n'a pas d'AMM en France et sa place dans la stratégie thérapeutique n'est pas établie.

Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa

Les inhibiteurs des glycoprotéines IIb/IIIa sont de puissants antiagrégants plaquettaires qui inhibent la voie finale commune de l'agrégation plaquettaire, quelle que soit la voie de stimulation de l'activation plaquettaire. Un effet est obtenu quand plus de 80 % des sites sont occupés par un anti-GPIIb/IIIa. Trois molécules sont commercialisées, toutes administrées par voie intraveineuse. On distingue schématiquement l'abciximab d'une part et les petites molécules, tirofiban et eptifibatide d'autre part.

- L'abciximab (ReoPro®, Eli Lilly) est le produit pionnier. C'est une immunoglobuline G chimère, composée d'un fragment Fab anti GPIIb/IIIa murin et d'un fragment Fc humain. Sa demi-vie est de 10 min, la restauration des fonctions plaquettaires est obtenue à 48 h.
- Le tirofiban (Agrastat®, Iroko Cardio) est un peptidomimétique de synthèse. Sa demi-vie est de 2h, les paramètres de la coagulation restaurés en 4 à 8 h après l'arrêt du traitement.
- L'eptifibatide (Integrilin®, GlaxoSmithKline) est un heptapeptide cyclique appartenant à la classe des RGD (arginine-glycine-aspartate)-mimétiques. Il se lie de façon irréversible aux plaquettes. Sa demi-vie est de 2,5 h, et la restauration des paramètres biologiques rapide.

Les anti-GPIIb/IIIa ont largement été utilisés depuis les années 1990 dans le SCA comme traitement adjuvant associé à une réduction de la mortalité et des infarctus, au prix d'une augmentation des évènements hémorragiques. Les études faites à cette époque étaient menées en association avec l'héparine non fractionnée et l'aspirine, sans thiényridine systématique. Chez les patients prétraités par aspirine et clopidogrel, le bénéfice est plus nuancé et n'est retrouvé que chez les patients à haut risque. Le moment de leur prescription (dès le préhospitalier ou en salle de cathétérisme) a longtemps fait débat. On s'oriente désormais vers un usage provisionnel, uniquement au moment du geste de revascularisation. Cependant, à l'ère des antiplaquettaires oraux puissants et des anticoagulants à action antiplaquettaire, la place de ces molécules est de nouveau rediscutée.

Inhibiteurs de PAR-1

Cette nouvelle classe thérapeutique bloque le récepteur PAR-1 (protease-activated receptor), l'un des 4 récepteurs plaquettaires à la thrombine, entraînant ainsi l'inhibition de l'agrégation plaquettaire thrombine dépendante. Les chefs de file sont aujourd'hui le vorapaxar et l'atopaxar. Le vorapaxar, disponible par voie orale, a été étudié dans deux essais de phase III, l'un en prévention secondaire chez les patients athéromateux²⁰, l'autre dans le SCA ST- à haut risque en plus du traitement standard²¹. Malgré leur efficacité, ils exposent à un surrisque

hémorragique. Une méta-analyse incluant 41 647 patients issus de 8 essais randomisés a confirmé le bénéfice et le surrisque hémorragique associés aux anti-PAR-1²². Ces nouveaux inhibiteurs ne sont pas encore commercialisés. La FDA vient d'accepter d'examiner l'indication du vorapaxar en prévention secondaire.

ANTICOAGULANTS

Le rôle de l'anticoagulation dans la prise en charge du SCA est aujourd'hui indiscutable. Différentes molécules ciblant des enzymes clé de la cascade de la coagulation ont été étudiées. Certaines inhibent préférentiellement la thrombine, d'autres, le facteur Xa, selon des mécanismes d'action faisant intervenir, ou non, l'antithrombine. L'héparine et les HBPM ont un effet anti-thrombine par un mécanisme indirect; la bivalirudine et le dabigatran en sont des inhibiteurs directs. Les héparines et le fondaparinux sont des anti-Xa indirects; le rivaroxaban, l'apixaban sont des inhibiteurs directs.

Héparines

L'HNF est une chaîne polysaccharidique qui potentialise l'effet de l'antithrombine en facilitant le rapprochement à son substrat, la thrombine. Elle inhibe donc de façon indirecte la thrombine libre, et limite l'activité du facteur Xa. Elle est en revanche inactive sur la thrombine liée au thrombus formé. Elle a longtemps été le seul anticoagulant utilisé dans la prise en charge du SCA et est toujours considérée comme la référence alors que sa supériorité n'a pas été solidement validée dans des essais contre placebo. Néanmoins, elle souffre d'une pharmacocinétique non linéaire, d'une variabilité de la dose réponse et d'une fenêtre thérapeutique étroite. De plus, elle expose au risque de thrombopénie induite à l'héparine. Enfin, elle aurait un effet activateur plaquettaire qui potentialiserait la formation et l'embolisation d'agrégats notamment perprocéduraux justifiant l'administration concomitante dans certains cas de puissants antiplaquettaires (antiGPIIb/IIIa)²³.

Les HBPM combinent des actions anti-Xa prédominante et anti-IIa avec un rapport anti-Xa/anti-IIa caractéristique de chacune. Trois HBPM ont obtenu une AMM pour le SCA ST- (enoxaparine, daltéparine et nadroparine) mais seule l'énoxaparine, historiquement, a été supérieure à l'HNF suite aux études ESSENCE²⁴ et TIMI 11B²⁵. Une seule étude dans le SCA ST- réalisée à l'ère de la cardiologie interventionnelle contemporaine supporte l'utilisation de l'enoxaparine comme une alternative efficace et sûre à l'HNF. (SYNERGY). L'enoxaparine est aussi la seule à avoir l'AMM dans le SCA ST+. Dans la récente étude ATOLL menée dans le SCA ST+, il n'existe pas de différence significative entre l'enoxaparine IV et l'HNF sur les critères de jugement thrombotiques et hémorragiques mais un bénéfice clinique net en faveur de l'enoxaparine. D'élimination essentiellement rénale, les HBPM ont une demi vie est plus longue que l'HNF avec une variabilité inter-individuelle moindre. Elles sont donc une alternative séduisante dans la prise en charge des SCA.

Fondaparinux

Le fondaparinux (Arixtra® GSK) est un pentasaccharide synthétique, injectable par voie sous-cutanée, qui inhibe de façon indirecte, sélective et exclusive le facteur Xa. Il se lie à

l'antithrombine induisant un changement conformationnel de celle-ci qui potentialise par un facteur 300 la neutralisation naturelle du Xa, bloquant ainsi la génération de thrombine. Après une injection sous-cutanée, l'absorption du fondaparinux est rapide et complète, il n'est pas métabolisé et sa biodisponibilité est proche de 100 %. Son effet anticoagulant est prédictible et ne nécessite pas de monitoring biologique. Le pic plasmatique est atteint en 1,7 h versus 3 à 5 h avec les HBPM. L'élimination est exclusivement rénale. La demi-vie est plus longue que celle de l'HNF et des HBPM, évaluée à 17 heures chez le sujet sain mais pouvant atteindre 30 heures chez le sujet âgé. Ces propriétés pharmacologiques permettent l'administration de doses fixes en une injection quotidienne. La synthèse chimique du fondaparinux prémunit du risque de contamination par un agent pathogène d'origine animale et des variations d'un lot à l'autre.

Ces caractéristiques font du fondaparinux un anticoagulant séduisant pour la prise en charge des SCA. Le bénéfice clinique net du fondaparinux par rapport à l'énoxaparine lié à la réduction de moitié des complications hémorragiques, a été démontré dans le SCA ST- dans OASIS-5 malgré l'incidence élevée de thromboses aiguës de stent. Le fondaparinux est le seul traitement anticoagulant à améliorer la survie à 30 et 180 jours. Mais dans le SCA ST+ traité par angioplastie primaire, le taux de mortalité et de récurrence d'infarctus à 30 jours ainsi que les complications aiguës (thrombus intra-luminal, occlusion coronaire aiguë...) font perdre tout bénéfice au fondaparinux. Une hypothèse mécanistique a été avancée pour expliquer ces différences. L'effet anti-Xa du fondaparinux (2,5 mg) est deux fois moins important que celui d'une dose standard d'énoxaparine. Par conséquent l'inhibition de la thrombine et l'effet anticoagulant sont deux fois moins importants. Les résultats d'OASIS-5 suggèrent qu'un faible niveau d'anticoagulation est suffisant, dans le contexte du SCA ST-, pour prévenir les événements ischémiques et réduire les complications hémorragiques mais devient insuffisant dans un environnement prothrombotique (procédure invasive) pour prévenir les thromboses sur cathéters. Ces dernières pourraient être plus efficacement inhibées par des anti-IIa, notamment l'HNF. Ainsi tout patient traité par fondaparinux devra bénéficier au moment de la coronarographie d'un bolus d'HNF.

Bivalirudine

La bivalirudine (Angiox®, the Medicines Company) est un peptide synthétique analogue de l'hirudine, qui se lie de façon directe et réversible à la thrombine qu'elle soit libre ou liée à la fibrine. À cette action anticoagulante s'ajoute une action antiplaquettaire par inhibition de l'activation plaquettaire thrombine-dépendante. Elle s'administre par voie intraveineuse (bolus et perfusion continue). Sa demi-vie est courte, de l'ordre de 25 min, elle ne nécessite pas de monitoring biologique et les fonctions hémostatiques sont restaurées 1h après administration. Son élimination est essentiellement par protéolyse et non par voie rénale qui n'en représente que 20 %²⁶. Néanmoins, la bivalirudine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les patients dialysés. Enfin elle n'a pas de réactivité croisée avec les héparines, ce qui en fait un traitement de choix chez les patients ayant une thrombopénie induite par l'héparine ou un antécédent.

La place de la bivalirudine dans la stratégie thérapeutique actuelle du SCA repose essentiellement sur les résultats de deux études, l'une menée dans le SCA ST-, l'étude ACUITY²⁷ et l'autre dans le SCA ST+, HORIZONS AMI²⁸. Dans la première, la bivalirudine

en monothérapie n'est pas inférieure à l'association HNF/anti-GPIIb/IIIa sur le critère d'efficacité mais est associée une nette réduction des complications hémorragiques. À noter une augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde attribuée à un effet rebond des anti-IIa directs et qui n'altère pas le bénéfice. L'étude HORIZONS-AMI réalisée dans le SCA ST+ traité par angioplastie primaire a établi la supériorité de la bivalirudine comparée à l'association héparines/HBPM + anti-GPIIb/IIIa²⁸. La bivalirudine était associée à une diminution des hémorragies majeures, des événements graves ischémiques et hémorragiques et, de surcroît, de la mortalité cardiaque à 30 jours et à 1 an²⁹.

Anticoagulants oraux directs

Les anticoagulants oraux directs, anti-IIa (dabigatran) et anti-Xa (rivaroxaban, apixaban) aujourd'hui validés dans la prévention et/ou le traitement des complications thrombo-emboliques veineuses et dans la fibrillation atriale, ont été évalués dans le post SCA, mais uniquement en prévention secondaire. Ils n'ont pas de place à la phase aiguë.

SCA ST-

Les modalités de prise en charge de tout SCA ST- reposent sur la stratification du risque ischémique et la mise en balance avec le risque hémorragique. De nombreux scores de risque, ischémique et hémorragique, ont été validés dans des populations d'intérêt avec des résultats et délais différents. S'ils sont un outil précieux dans la démarche décisionnelle, ils sont pour la plupart difficilement applicables en pratique clinique quotidienne. L'ESC suggère d'utiliser pour évaluer le risque ischémique, le score GRACE³⁰, prédictif de la mortalité intra hospitalière et à 6 mois, ou le score TIMI³¹. Cependant, l'ESC propose une liste de critères primaires et secondaires, anamnestiques, cliniques, électrocardiographiques et/ ou échocardiographiques pour stratifier le risque ischémique (**tableau 1**)

Tableau 1.- Critères de risques ischémiques

Critères primaires
Élévation de la troponine
Modifications dynamiques du ST ou onde T (symptomatiques ou silencieuses)
Critères secondaires
Diabète
Insuffisance rénale (MDRD < 60 mL/min/1.73 m ²)
Altération FEVG < 40 %
Post infarctus précoce
Angioplastie récente
Antécédent de pontage
Score GRACE intermédiaire ou élevé

Ainsi, un patient est à **très haut risque** ischémique, s'il présente un angor réfractaire au traitement médical, une insuffisance cardiaque sévère, une arythmie ventriculaire menaçant le pronostic vital ou une instabilité hémodynamique. Un patient est à risque **élevé** si le score

GRACE est supérieur à 140 ou s'il présente au moins un critère primaire. Le risque est **modéré** si le score GRACE est inférieur à 140 mais si au moins un critère primaire est présent. Enfin le risque est **faible** pour un score GRACE inférieur à 140 sans critère primaire ni récurrence angineuse.

L'ESC propose d'utiliser le score CRUSADE pour évaluer le risque hémorragique³². Il prend en compte l'hématocrite, la fonction rénale, la fréquence cardiaque à l'admission, la pression artérielle systolique à l'admission, les antécédents de maladie vasculaire, de diabète, des signes d'insuffisance cardiaque à l'admission et le sexe. Mais il se heurte à l'évolution des pratiques puisqu'aujourd'hui l'abord angiographique fémoral, alors prépondérant, n'est plus la règle. Dans le registre GRACE, l'âge, le sexe féminin, un petit poids, l'altération de la fonction rénale, l'anémie, les traitements invasifs récents, les doses élevées ou la durée du traitement antithrombotique, les associations d'antithrombotiques ou le changement récent d'anticoagulants sont autant de facteurs qui majorent le risque hémorragique.

Les traitements antithrombotiques doivent être choisis en fonction de l'estimation concomitante du risque ischémique et hémorragique. La prise en charge initiale d'un SCA ST- repose sur une association de deux antiplaquettaires oraux et d'un anticoagulant parentéral. Un risque ischémique plus élevé incite à intensifier la puissance des traitements, et à orienter le patient d'autant plus rapidement en salle de cathétérisme.

Antiplaquettaires

L'aspirine, systématique, est administrée à la posologie de 150–300 mg per os suivi d'une prise quotidienne de 75–100 mg per os³³. Elle permet de réduire les événements cardiovasculaires et son bénéfice est bien établi. Son effet doit être renforcé par l'association à un inhibiteur du récepteur P2Y12. Depuis l'avènement des « nouveaux » antiplaquettaires, le clopidogrel devient un traitement de seconde intention réservé aux patients qui ne peuvent bénéficier de prasugrel ou ticagrelor. Ces derniers constituent aujourd'hui le traitement de référence du SCA ST-. Ainsi, les recommandations de l'ESC préconisent l'administration de prasugrel à tout patient naïf d'inhibiteur de P2Y12 (particulièrement s'il est diabétique), exploré sur le plan coronaire et relevant d'une angioplastie. L'alternative est le ticagrelor recommandé chez tout patient à risque ischémique modéré à sévère, quel que soit le traitement initial et notamment la prise antérieure de clopidogrel.

Anticoagulants

Plusieurs anticoagulants peuvent être administrés. Le choix dépend du risque ischémique :

- Les patients à **très haut risque** doivent bénéficier d'une prise en charge invasive sans délai (<2h). La bivalirudine est proposée en première intention avec recours possible aux anti GPIIb/IIIa pendant la procédure, et préférée à l'association HNF/HBPM-anti GPIIb/IIIa. Cette stratégie est d'autant plus adaptée que le patient est à risque hémorragique²⁷.

Chez les patients à risque ischémique **élevé**, une exploration coronarographique doit être proposée dans les 24h. Le clinicien a alors le choix du traitement anticoagulant : bivalirudine en monothérapie à préférer à l'association HNF/HBPM-anti GPIIb/IIIa, fondaparinux (2,5 mg/j) avec bolus d'HNF au moment de la coronarographie, enoxaparine si le fondaparinux

n'est pas disponible ou bien HNF si le fondaparinux ou l'énoxaparine ne sont pas disponibles. Le schéma d'administration de la bivalirudine consiste en un bolus de 0,1 mg/kg suivi d'une perfusion de 0,25 mg/kg/h en attendant l'angiographie. En cas d'angioplastie, tout patient doit recevoir un nouveau bolus de 0,5 mg/kg suivi d'une perfusion de 1,75 mg/kg/h à maintenir jusqu'à la fin de la procédure.

Enfin en cas de risque ischémique **modéré**, une exploration invasive différée jusqu'à 72 h est recommandée. Le fondaparinux ou l'énoxaparine sont alors les options thérapeutiques privilégiées en attendant la coronarographie. Le même régime est proposé aux patients à faible risque, exploré de façon non invasive en première intention.

Il est important de noter que seules l'énoxaparine et l'HNF sont disponibles en préhospitalier. En USIC, le clinicien peut préférer la bivalirudine. Un délai de 30 min doit être respecté entre l'arrêt de l'HNF et le début de la bivalirudine. De même avec l'énoxaparine, la dernière injection doit remonter à plus de 8h.

Lors des procédures invasives différées, les traitements initiés en USIC sont poursuivis. Le chevauchement des molécules, notamment HNF et HBPM, est contre-indiqué. L'HNF est poursuivie, avec une cible d'ACT à 250-300 s, ou 200-250 s lorsqu'elle est associée aux anti-GPIIb/IIIa. Un bolus supplémentaire d'HNF peut être administré selon les résultats de l'ACT. Les HBPM nécessitent une réinjection de 0,3 mg/kg si la dernière administration remonte à plus de 8h. Un bolus de 85 UI/kg d'HNF adapté à l'ACT ou 60 UI/kg en cas d'usage additionnel d'anti GPIIb/IIIa est administré lors de la coronarographie chez les patients traités par fondaparinux pour prévenir les thromboses sur cathéter. La bivalirudine à la dose de 1,75 mg/kg/h est interrompue à la fin de la procédure mais peut être poursuivie à faible dose (0,25 mg/kg/h) jusqu'à 12 h après la procédure en cas de risque ischémique persistant.

Ainsi, l'anticoagulant de première intention en cas de patient à risque thrombotique élevé et risque hémorragique élevé est la bivalirudine en monothérapie (+ anti-GPIIb/IIIa en perprocédure) et en cas de risque ischémique modéré ou faible et de risque hémorragique élevé, le fondaparinux a le meilleur profil efficacité-sécurité. À noter qu'un récent registre suédois SCAAR ne prône pas le remplacement de l'HNF par la bivalirudine en monothérapie dans le SCA ST- traité par angioplastie, en l'absence d'anti-GPIIb/IIIa. La portée des résultats étant limitée par le caractère observationnel de l'étude. Il n'y a pas d'indication à poursuivre le traitement anticoagulant après revascularisation. En revanche en cas de stratégie conservatrice exclusive, il doit être maintenu jusqu'à la sortie de l'hôpital.

Anti-GPIIb/IIIa

La place des anti-GPIIb/IIIa dans la prise en charge des SCA ST- a évolué et les dernières recommandations européennes n'en préconisent plus qu'un usage ciblé. Historiquement associés à une réduction de la mortalité et des infarctus chez les patients admis pour SCA ST- bénéficiant d'une stratégie invasive, il est bien établi qu'aucun bénéfice n'est observé avec les anti-GPIIb/IIIa chez les patients traités conservativement par deux antiplaquettaires oraux. Ils sont contre-indiqués dans ce contexte ^{34,23}. Leur administration systématique avant une procédure invasive n'est pas non plus recommandée. En effet, dans l'étude EARLY ACS, le

recours systématique à l'éptifibatide avant l'angiographie n'améliore pas les critères ischémiques par rapport à une prescription sélective et augmente les saignements.

Le choix d'ajouter au traitement standard (2 antiplaquettaires et un anticoagulant) un anti-GPIIb/IIIa doit reposer sur l'évaluation individuelle de la balance bénéfique antithrombotique/risque hémorragique. Les données disponibles sont peu nombreuses. Avec le clopidogrel, l'étude ISAR-REACT 2 a montré que l'abciximab administré lors de la coronarographie chez des patients à haut risque permettait une réduction de 25 % des décès, infarctus ou revascularisation en urgence sans augmentation des hémorragies majeures³⁵. Aucun essai n'a été spécifiquement mené avec les nouveaux antiplaquettaires oraux. Dans TRITON et PLATO, les anti-GPIIb/IIIa sont utilisés respectivement dans 55 et 27 % des cas. Le prasugrel et du ticagrelor sont plus efficaces que le clopidogrel, que les patients reçoivent ou non des anti-GPIIb/IIIa, sans augmentation du risque hémorragique. Ainsi, chez les patients admis pour SCA ST- bénéficiant d'une stratégie invasive, il apparaît raisonnable d'ajouter avant l'angioplastie, selon les données angiographiques (thrombus intracoronaire) et le risque d'infarctus procédural (élévation de la troponine), un anti-GPIIb/IIIa à la double antiagrégation plaquettaire, si le risque hémorragique est faible.

L'essai ISAR-REACT 4, publié peu après les recommandations de l'ESC, conforte les résultats de l'étude ACUITY. En effet, il n'y a pas de différence sur le critère d'efficacité entre l'association abciximab/HNF et la bivalirudine chez des patients avec SCA ST- qui bénéficient d'une exploration coronaire mais les anti-GPIIb/IIIa exposent à un surrisque hémorragique. Cette récente étude décourage l'utilisation systématique d'anti-GPIIb/IIIa dans le SCA ST-. Enfin, aucune étude n'a établi la supériorité d'une molécule anti GPIIb/IIIa par rapport à une autre. L'abciximab est aussi efficace que le tirofiban à forte dose.

SCA ST+

Le SCA ST+ est une urgence coronaire. Le traitement est la reperfusion coronaire. Le choix de la combinaison antithrombotique dépend davantage de la stratégie de reperfusion. Les recommandations de l'ESC retiennent l'angioplastie primaire comme le traitement de choix. Dans tous les cas, tout patient pris en charge pour un infarctus du myocarde en voie de constitution doit bénéficier au plus vite de l'association de deux antiplaquettaires, incluant de l'aspirine et un inhibiteur des récepteurs à l'ADP, ainsi qu'un anticoagulant parentéral. L'administration doit être aussi précoce que possible.

Antiplaquettaires

L'aspirine, systématique, est administrée idéalement par voie orale, sinon en bolus intraveineux chez les patients qui ne peuvent pas avaler² (**tableau 2**). Elle doit être associée en première intention au prasugrel ou au ticagrelor. Le clopidogrel ne représente une alternative que si ces 2 antiplaquettaires sont contre-indiqués ou non disponibles. L'administration de cette bithérapie antiplaquettaire doit être aussi précoce que possible. L'ESC 2012² propose que l'administration préhospitalière puisse être préférée à l'administration intrahospitalière. Cette pratique est soutenue par les habitudes européennes et la pharmacocinétique qui suggère que plus l'administration est précoce plus rapide sera l'effet.

Tableau 2.- Posologie des antiplaquettaires pour les interventions coronaires percutanées du SCA ST+²

	dose de charge	dose d'entretien
aspirine	150–300 mg PO ou 80-150 mg IVD	75–100 mg PO
clopidogrel	600 mg	75 mg
prasugrel	60 mg	10 mg
ticagrelor	180 mg	90 mg x 2

Anticoagulants

Trois anticoagulants sont recommandés : la bivalirudine, l'énoxaparine et l'HNF (**tableau 3**).

- Le recours à la bivalirudine recueille le niveau de preuve le plus élevé dans les recommandations de l'ESC depuis l'étude HORIZONS AMI qui démontre la supériorité de la bivalirudine en monothérapie sur l'association héparine-antiGPIIb/IIIa dans les SCA ST+ revascularisés par angioplastie primaire. Le bénéfice clinique net obtenu est porté par la réduction des complications hémorragiques et ce malgré une augmentation des thromboses aiguës de stent (dans les 24 premières h). À noter que l'incidence des thromboses de stent subaiguës (entre la 24e h et le 30e jour) n'est pas différente dans les deux groupes. Le bénéfice observé se traduit par une réduction de la mortalité toute cause et cardiovasculaire à j30 qui se maintient à 3 ans²⁹. L'ESC préconise donc l'utilisation préférentielle de la bivalirudine en monothérapie en alternative à l'association HNF et anti-GPIIb/IIIa. Aujourd'hui, le traitement est initié en salle de cathétérisme. La question de son administration précoce en préhospitalier se pose. L'essai randomisé EUROMAX a ainsi pour but de comparer la bivalirudine embarquée à l'association HNF-anti-GPIIb/IIIa, à l'ère des nouveaux antiplaquettaires tandis que l'étude britannique HEAT-PPCI compare la bivalirudine à l'HNF seule dans le SCA ST+ admis pour angioplastie primaire.

- Les HBPM, par leur simplicité d'utilisation et de leur efficacité anti-ischémique, sont souvent préférées à l'HNF en France, et encore davantage depuis la publication d'ATOLL³⁶. Cet essai a comparé l'énoxaparine et l'HNF, administrées par voie IV sur un critère primaire de jugement associant les décès, les complications de l'infarctus, les échecs de la procédure et les hémorragies majeures, non liées au pontage, à 30 jours. Ce critère était de 33,7 % sous HNF et de 28 % sous enoxaparine, sans que la réduction ne soit significative. Néanmoins, l'énoxaparine s'associait à une réduction significative du critère secondaire, combinant décès, récurrences ischémiques et revascularisations en urgence, du critère de sécurité correspondant aux hémorragies majeures et du bénéfice clinique net. Les recommandations de l'ESC proposent que l'énoxaparine puisse être préférée à l'HNF².

- L'HNF reste largement utilisée malgré les résultats de publications récentes et est recommandée avec un niveau de preuve élevé chez les patients qui ne reçoivent ni enoxaparine ni bivalirudine. Elle s'administre en bolus de 70-100 IU/kg IVD, réduit à 50-60 IU/kg IVD si elle est associée aux anti-GPIIb/IIIa.

- Le fondaparinux est contre-indiqué dans le SCA ST+ avec angioplastie primaire. L'essai OASIS-6 corrobore ceux de OASIS-5 sur le risque de thromboses sur cathéter dans le bras fondaparinux vs. HNF, qui se traduit par une augmentation de la mortalité et des récives d'infarctus à j30³⁷.

En préhospitalier, l'énoxaparine et l'HNF sont les seuls anticoagulants disponibles. La bivalirudine peut être administrée en relai de l'HNF mais un délai de 30 min doit être respecté entre l'arrêt de l'HNF et le début de la bivalirudine.

Tableau 3.- Posologie des anticoagulants pour les interventions coronariennes percutanées du SCA ST+²

	dose de charge
HNF	50-60 IU/kg ivd si anti GPIIb – IIIa 70-100 IU/kg ivd sinon
énoxaparine	0,5 mg/kg IVD puis 1 mg/kg x2/j SC
bivalirudine	bolus de 0,75 mg/kg suivi d'une perfusion de 1,75 mg/kg/h

Anti-GPIIb/IIIa

Les anti-GPIIb/IIIa sont aujourd'hui rediscutés avec l'avènement de « nouveaux » antithrombotiques. En effet, aucune étude n'a démontré un bénéfice à leur utilisation en routine et l'administration précoce en pré hospitalier est toujours débattue. Selon l'ESC, les anti-GPIIb/IIIa doivent être administrés préférentiellement pendant la coronarographie en tant que « traitement de sauvetage », en présence de thrombus massif, de low ou no-reflow, ou de complication thrombotique aiguë malgré un régime antithrombotique bien mené. Il est néanmoins prévu, bien que l'efficacité ne soit pas établie, la possibilité de les utiliser en complément de l'angioplastie primaire chez les patients traités par HNF en l'absence de contre-indication. Une administration en amont, pendant le transfert vers la salle de cathétérisme peut être considérée chez les patients à haut risque ischémique en prenant en compte le risque hémorragique. L'abciximab, dans cette indication, recueille le niveau de preuve le plus élevé. L'administration intracoronaire d'anti-GPIIb/IIIa peut être considérée au vu des données des études INFUSE-AMI³⁸ et AIDA-4³⁹ qui mettent en évidence une diminution de la taille de l'infarctus et une réduction du critère composite associant décès, insuffisance cardiaque et récive d'infarctus, respectivement. Cependant, l'administration IV reste la voie de référence. En pratique, s'ils font toujours partie de l'arsenal thérapeutique, les anti-GPIIb/IIIa sont aujourd'hui réservés aux coronarographistes, et administrés selon les données angiographiques avant une dilatation complexe ou en traitement de sauvetage.

CONCLUSION

L'arsenal thérapeutique s'est étoffé avec un choix plus large en antiplaquettaires comme en anticoagulants. Chacun trouve peu à peu sa place au sein de combinaisons ayant montré un bénéfice clinique global, mettant en balance le risque thrombotique et le risque hémorragique du patient. La prise en charge préhospitalière du SCA fait l'objet d'un intérêt soutenu avec un recours croissant à des protocoles pharmacologiques formalisés intégrant ces molécules. La

recherche clinique, active dans cette pathologie encore trop souvent mortelle, permettra de mieux définir à l'avenir la place des nouveaux antithrombotiques.

RÉFÉRENCES

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D: 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
2. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D: ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33:2569-619
3. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S: Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363:930-42
4. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK: 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
5. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmborg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-33
6. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet JP, Henry P, Beygui F, Drouet L: A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:931-8
7. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Rupprecht HJ, Widimsky P, Yusuf S: Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J* 2008; 156:1080-8 e1
8. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ: Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:246-51
9. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS: Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607-21
10. Frelinger AL, 3rd, Michelson AD, Wiviott SD, Trenk D, Neumann FJ, Miller DL, Jakubowski JA, Costigan TM, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E: Intrinsic platelet reactivity before P2Y12 blockade contributes to residual platelet reactivity despite high-level P2Y12 blockade by prasugrel or high-dose clopidogrel. Results from PRINCIPLE-TIMI 44. *Thromb Haemost* 2011; 106:219-26
11. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias WL, Braunwald E, Sabatine MS: Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009; 119:2553-60
12. 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: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15
13. Bhatt DL: Intensifying platelet inhibition--navigating between Scylla and Charybdis. *N Engl J Med* 2007; 357:2078-81

14. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM: Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118:1626-36
15. Teng R, Oliver S, Hayes MA, Butler K: Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug Metab Dispos* 2010; 38:1514-21
16. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF: Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009; 120:2577-85
17. Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, Husted S, Katus H, Steg PG, Shah SH, Becker RC: Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010; 376:1320-8
18. Angiolillo DJ, Schneider DJ, Bhatt DL, French WJ, Price MJ, Saucedo JF, Shaburishvili T, Huber K, Prats J, Liu T, Harrington RA, Becker RC: Pharmacodynamic effects of cangrelor and clopidogrel: the platelet function substudy from the cangrelor versus standard therapy to achieve optimal management of platelet inhibition (CHAMPION) trials. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 34:44-55
19. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PW, Widimsky P, Tousek F, Tauth J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DJ, Genereux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA: Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013; 368:1303-13
20. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, De Ferrari GM, Isaza D, Lewis BS, Mehrhof F, Merlini PA, Murphy SA, Sabatine MS, Tendera M, Van de Werf F, Wilcox R, Morrow DA: Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2 degrees P-TIMI 50 trial. *Lancet* 2012; 380:1317-24
21. Leonardi S, Tricoci P, White HD, Armstrong PW, Huang Z, Wallentin L, Aylward PE, Moliterno DJ, Van de Werf F, Chen E, Providencia L, Nordrehaug JE, Held C, Strony J, Rorick TL, Harrington RA, Mahaffey KW: Effect of vorapaxar on myocardial infarction in the thrombin receptor antagonist for clinical event reduction in acute coronary syndrome (TRA.CER) trial. *Eur Heart J* 2013; 34:1723-31
22. Capodanno D, Bhatt DL, Goto S, O'Donoghue ML, Moliterno DJ, Tamburino C, Angiolillo DJ: Safety and efficacy of protease-activated receptor-1 antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Haemost* 2012; 10:2006-15
23. Xiao Z, Theroux P: Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998; 97:251-6
24. Fox KA, Antman EM, Cohen M, Bigonzi F: Comparison of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with unstable angina pectoris/non-ST-segment elevation acute myocardial infarction having subsequent percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2002; 90:477-82
25. Spinler SA, Mahaffey KW, Gallup D, Levine GN, Ferguson JJ, 3rd, Rao SV, Gallo R, Ducas J, Goodman SG, Antman E, White HD, Biasucci L, Becker RC, Col JJ, Cohen M, Harrington RA, Califf RM: Relationship between renal function and outcomes in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from SYNERGY. *Int J Cardiol* 2010; 144:36-41
26. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A: Bivalirudin. *Thromb Haemost* 2008; 99:830-9
27. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM: Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355:2203-16
28. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R: Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358:2218-30

29. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Wong SC, Nikolsky E, Gambone L, Vandertie L, Parise H, Dangas GD, Stone GW: Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1149-59
30. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA, Jr., Granger CB: Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333:1091
31. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E: The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835-42
32. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV, Jr., Peterson ED, Alexander KP: Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119:1873-82
33. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirllet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D: Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31:2501-55
34. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heeschen C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Theroux P, White HD, Topol EJ: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* 2002; 23:1441-8
35. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A: Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295:1531-8
36. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, Ecollan P, Combes X, Huber K, Pollack C, Jr., Benezet JF, Stibbe O, Filippi E, Teiger E, Cayla G, Elhadad S, Adnet F, Chouhied T, Gallula S, Greffet A, Aout M, Collet JP, Vicaut E: Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011; 378:693-703
37. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA: Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295:1519-30
38. Gibson CM, Maehara A, Lansky AJ, Wohrle J, Stuckey T, Dave R, Cox D, Grines C, Dudek D, Steg G, Parise H, Wolff SD, Cristea E, Stone GW: Rationale and design of the INFUSE-AMI study: A 2 x 2 factorial, randomized, multicenter, single-blind evaluation of intracoronary abciximab infusion and aspiration thrombectomy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2011; 161:478-86 e7
39. Thiele H, Wohrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, Neuhaus P, Brosteanu O, Sick P, Wiemer M, Kerber S, Kleinertz K, Eitel I, Desch S, Schuler G: Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2012; 379:923-31