

# Peut-on gagner la bataille de la mortalité cardio-vasculaire après un SCA ?

Nicolas DANCHIN  
HEGP, Paris

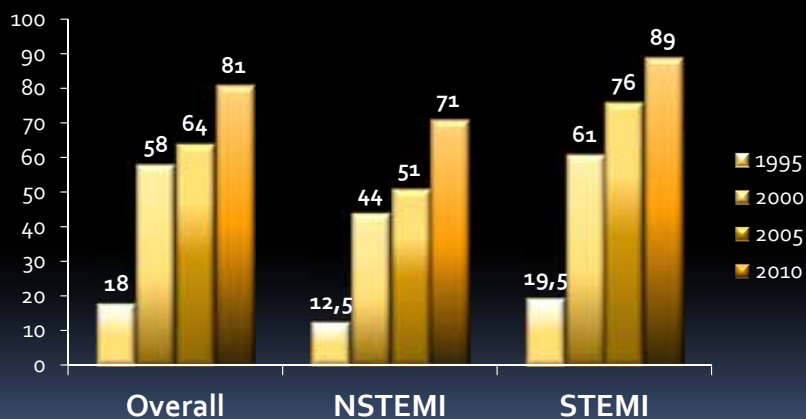


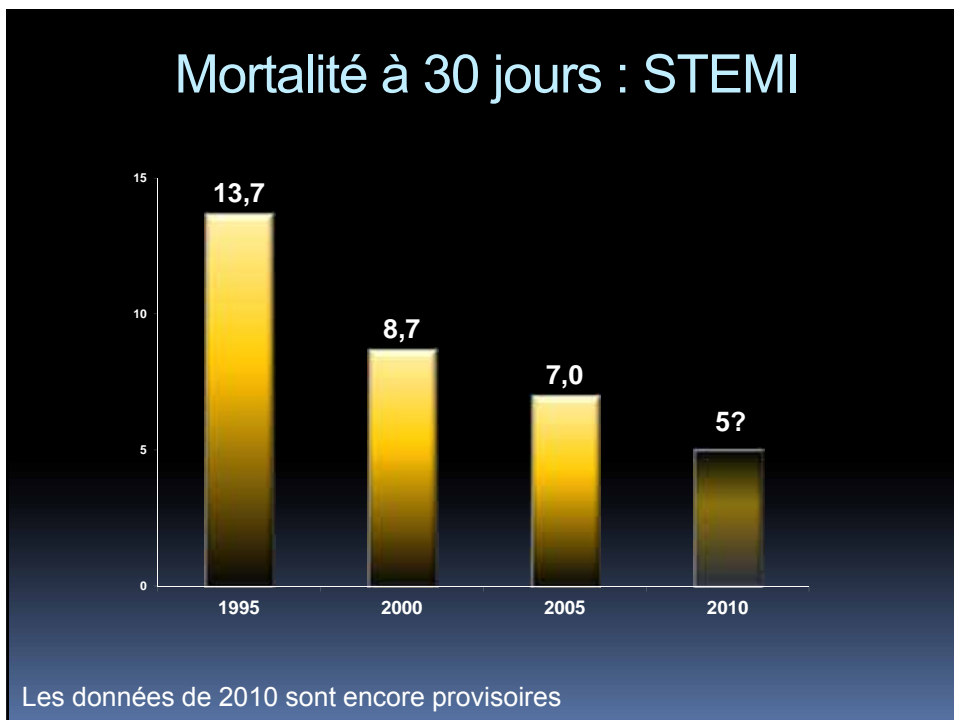
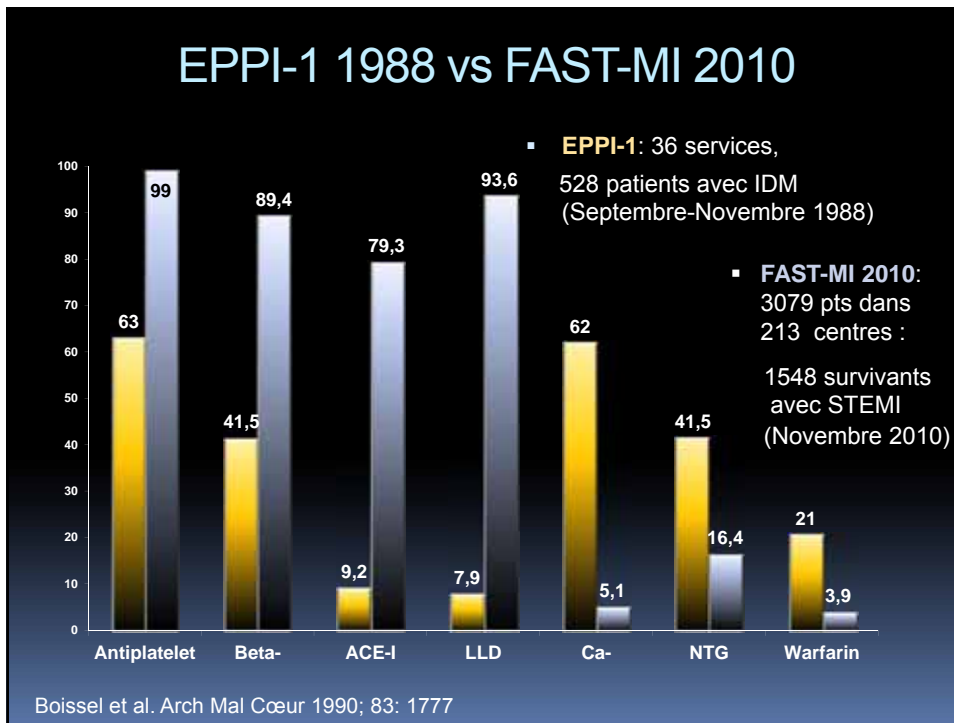
## Relations avec l'industrie

- Subventions de recherche : Astra-Zeneca, Daïchi-Sankyo, Eli-Lilly, GSK, MSD-Schering, Pfizer, sanofi-aventis, Servier, The MedCo
- Honoraires pour conférences ou consultantat ponctuel :  
Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, GSK, Menarini, MSD-Schering, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Pierre Fabre, sanofi-aventis, Servier, The MedCo

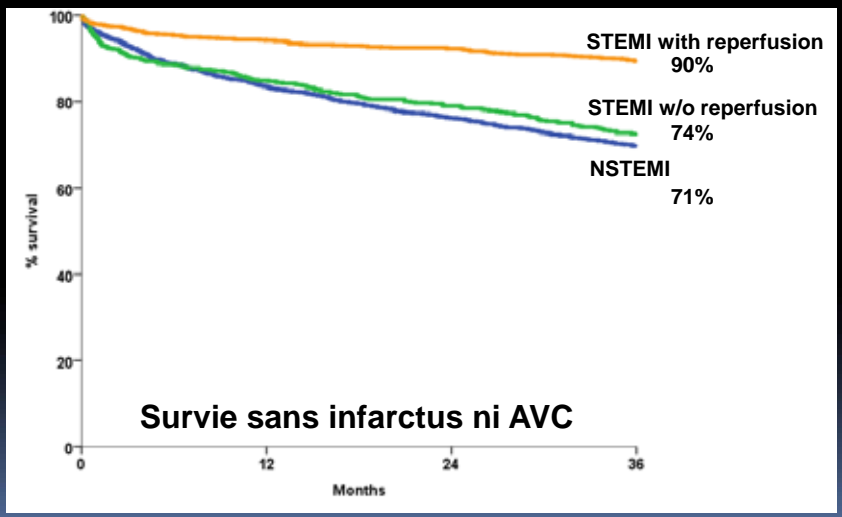
## Le risque résiduel après SCA : Quel progrès ? Où en est on en 2011 ?

### Registres français infarctus : utilisation de l'angioplastie 1995 - 2010

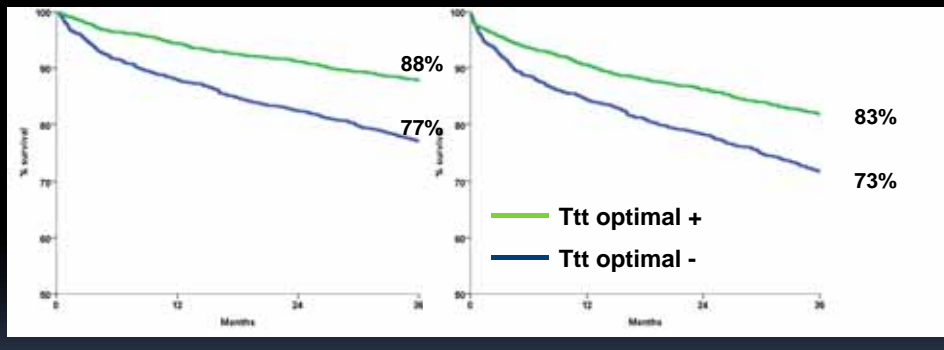




### FAST-MI 2005: pronostic à 3 ans des survivants de la phase aiguë



### FAST-MI 2005 : pronostic à 3 ans selon le traitement de sortie



Survie globale

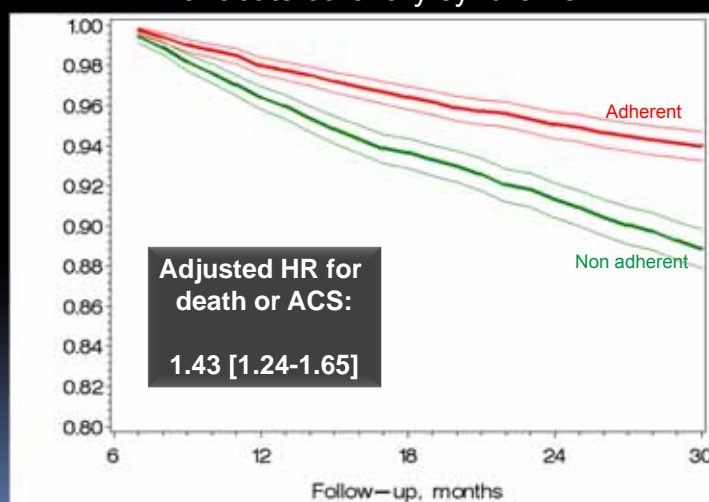
Survie sans IDM ni AVC

## Peut-on encore faire mieux ?

- Optimiser le traitement recommandé
- Améliorer les classes thérapeutiques disponibles
- Rechercher de nouvelles classes thérapeutiques

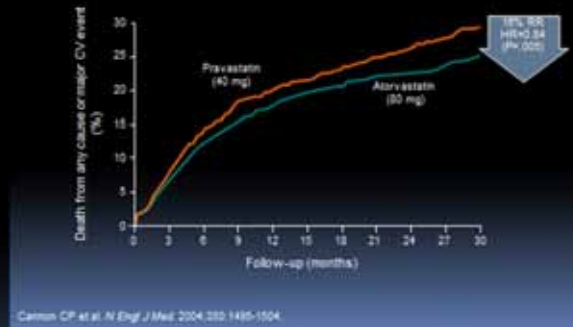
## Le rôle de l'observance

Adherence to quadruple therapy and death or readmission for acute coronary syndrome



## Optimiser les doses : statines à haute dose

PROVE IT: High-dose atorvastatin vs pravastatin  
All-cause death or major CV event



Méta-analyse mortalité globale

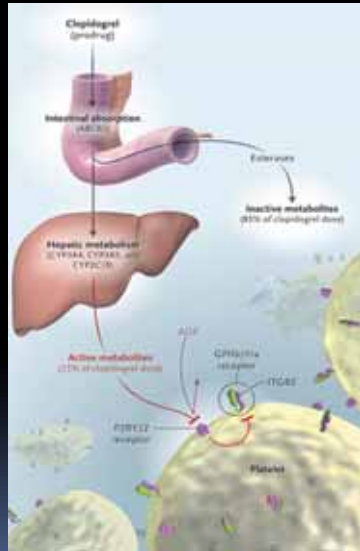
OR=0.75 [0.61-0.93]

NEJM 2004, NEJM 2005, Heart 2007

## Peut-on encore faire mieux ?

- Optimiser le traitement recommandé
- Améliorer les classes thérapeutiques disponibles
- Rechercher de nouvelles classes thérapeutiques

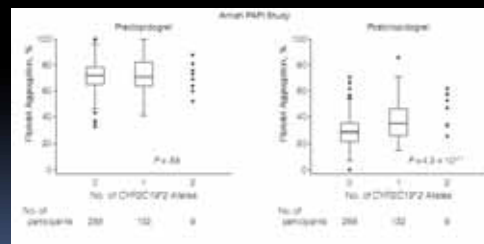
# Le clopidogrel est une prodrogue



Simon et al. NEJM 2009

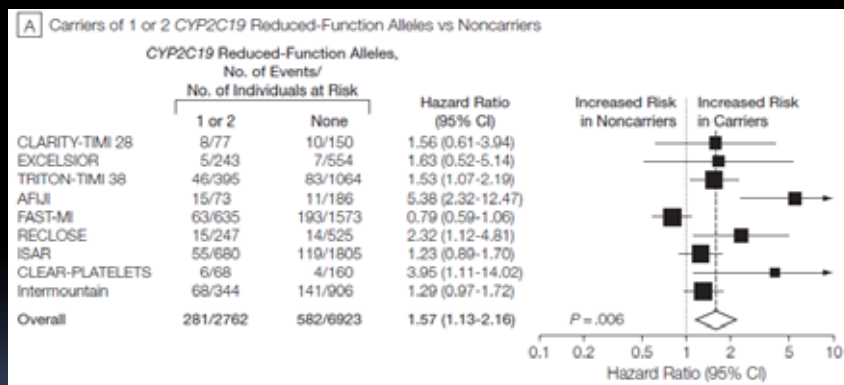
## Variations génétiques du CYP2C19

- Sauvages : 70 %
- Hétérozygotes : 25 %
- Homozygotes : 3 %



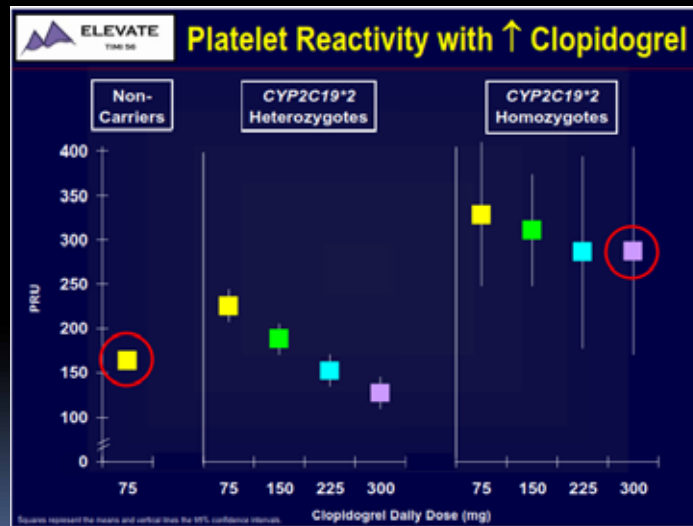
Shuldiner et al. JAMA 2009

# L'action inhomogène du clopidogrel est liée à des variations génétiques du CYP2C19: méta-analyse des études cliniques



Mega et al. JAMA 2010

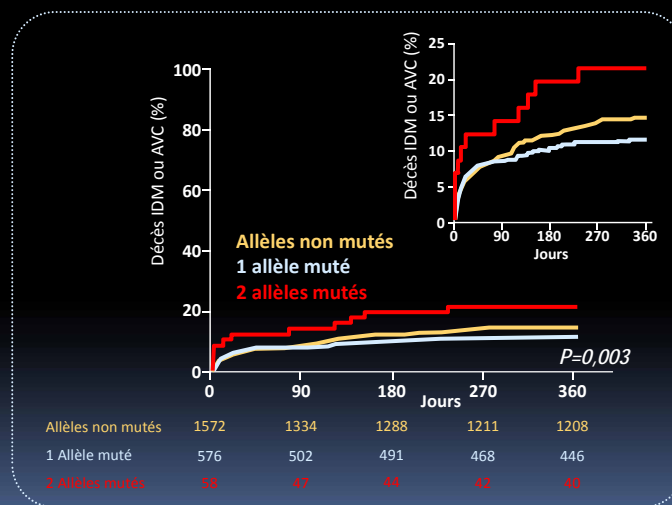
# ELEVATE : augmenter les doses de clopidogrel selon le profil génétique



AHA 2011

## Polymorphismes CYP2C19

**FAST-MI** : Registre Français des Syndromes Coronaires Aigus avec ou sans sus décalage du segment ST (Angor instable non inclus)



Simon T et al. N Engl J Med. 2009;360(4):363-75



## CURRENT-OASIS 7

- 25,086 patients with NSTEMI-ACS or STEMI assigned to an invasive strategy (17,263 patients underwent PCI).
- Randomisation:
  - Clopidogrel 300 / 75 mg
  - Clopidogrel 600 / 150 (d2-d7) / 75 mg

	Standard clopidogrel	Double clopidogrel	HR (95% CI)
CV death, MI, stroke : all cohort	4.4	4.2	<b>0.94 (0.83-1.06)</b>
- PCI cohort	4.5	3.9	0.86 (0.74-0.99)
- No PCI cohort (*)	4.3	4.9	1.14 (0.92-1.40)
Stent thrombosis (definite)	1.2	0.7	0.54 (0.39-0.74)
TIMI major bleed	0.95	1.04	1.26 (1.03-1.54)
- PCI cohort	0.7	1.0	1.36 (0.97-1.90)
CURRENT major bleed	2.0	2.5	<b>1.24 (1.05-1.46)</b>
- PCI cohort	1.1	1.6	<b>1.41 (1.09-1.83)</b>

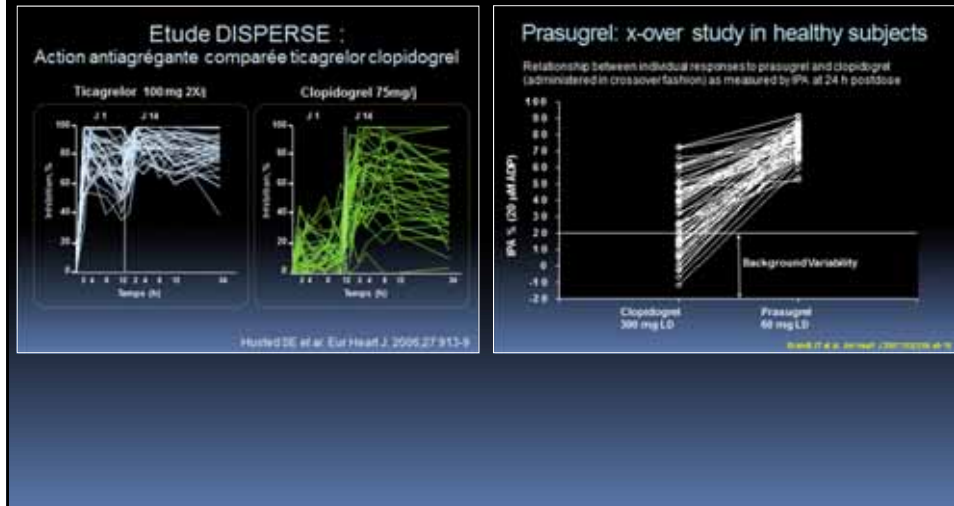
NEJM 2010; Lancet 2010; ESC 2009

\*: 45% without significant CAD

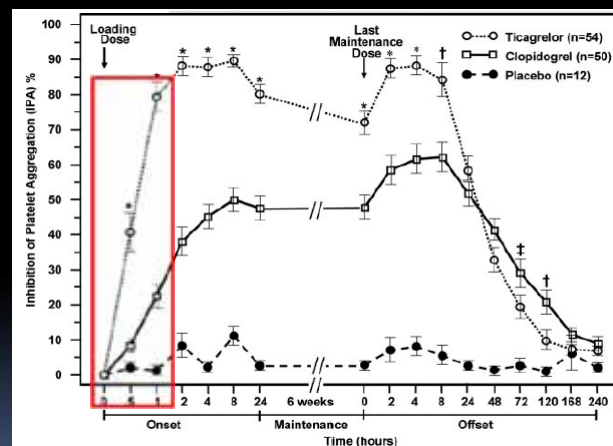
## Peut-on encore faire mieux ?

- Optimiser le traitement recommandé
- Améliorer les classes thérapeutiques disponibles
- Rechercher de nouvelles classes thérapeutiques

## Nouveaux inhibiteurs du P2Y12 : un effet antiagrégant plus homogène



## Rapidité de l'effet antiagrégant : ONSET/OFFSET trial

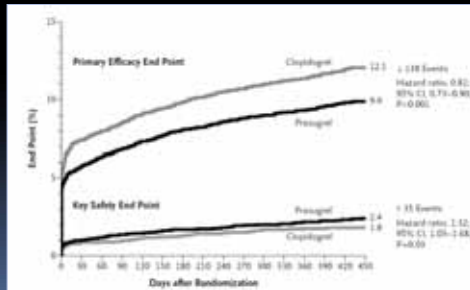


Circulation 2009

## Améliorer encore les résultats : nouveaux antiagrégants inhibiteurs du P2Y12

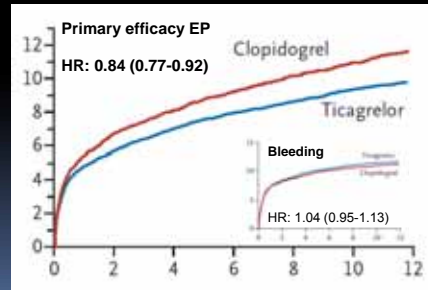
### TRITON

13,608 pts  
Randomisation après  
la coronarographie, si  
décision d'angioplastie



### PLATO

18,624 pts  
Randomisation à  
l'admission, indépendante  
de la stratégie de prise en charge



## Critères d'efficacité

### TRITON

	Rates (%) Hr (95%CI)	P value
CV death, MI, stroke	9.9 vs 12.1% 0.81 (0.73-0.90)	<0.001
CV death	2.1 vs 2.4% 0.89 (0.70-1.12)	0.31
Non fatal MI	7.3 vs 9.5% 0.76 (0.67-0.85)	<0.001
Stroke	1.0 vs 1.0% 1.02 (0.71-1.45)	0.93
Stent thrombosis	1.1 vs 2.4% 0.48 (0.36-0.64)	<0.001
Any death	3.0 vs 3.2% 0.95 (0.78-1.16)	0.64

### PLATO

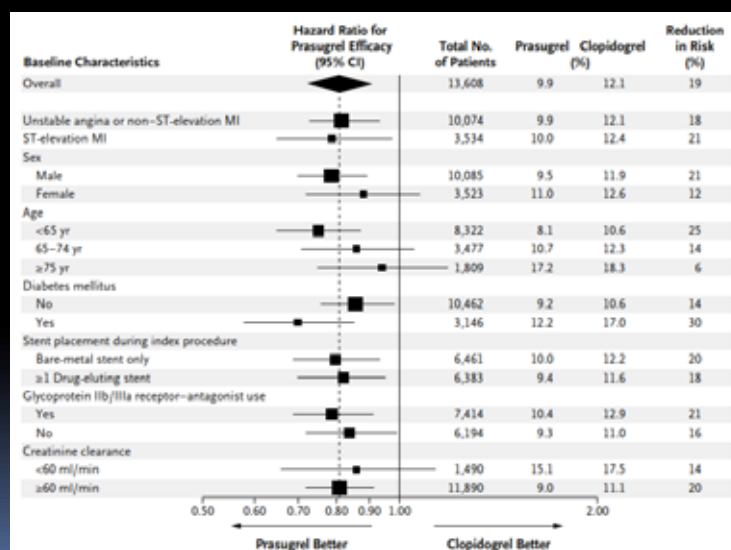
	Rates (%) Hr (95%CI)	P value
CV death, MI, stroke	9.8 vs 11.7% 0.84 (0.77-0.92)	<0.001
CV death	4.0 vs 5.1% 0.79 (0.69-0.91)	0.001
Non fatal MI	5.8 vs 6.9% 0.84 (0.75-0.95)	0.005
Stroke	1.5 vs 1.3% 1.17 (0.91-1.52)	0.22
Stent thrombosis	1.3 vs 1.9% 0.67 (0.50-0.91)	0.009
Any death	4.5 vs 5.9% 0.78 (0.69-0.89)	<0.001

# TRITON

End Point	Prasugrel (N=6813) <i>no. of patients (%)</i>	Clopidogrel (N=6795) <i>no. of patients (%)</i>	Hazard Ratio for Prasugrel (95% CI)	P Value <sup>†</sup>
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, or nonfatal stroke (primary end point)	643 (9.9)	781 (12.1)	0.81 (0.73–0.90)	<0.001
Death from cardiovascular causes	133 (2.1)	150 (2.4)	0.89 (0.70–1.12)	0.31
Nonfatal MI	475 (7.3)	620 (9.5)	0.76 (0.67–0.85)	<0.001
Nonfatal stroke	61 (1.0)	60 (1.0)	1.02 (0.71–1.45)	0.93
Death from any cause	188 (3.0)	197 (3.2)	0.95 (0.78–1.16)	0.64
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, or urgent target-vessel revascularization	652 (10.0)	798 (12.3)	0.81 (0.73–0.89)	<0.001
Death from any cause, nonfatal MI, or nonfatal stroke	692 (10.7)	822 (12.7)	0.83 (0.75–0.92)	<0.001
Urgent target-vessel revascularization	156 (2.5)	233 (3.7)	0.66 (0.54–0.81)	<0.001
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, nonfatal stroke, or rehospitalization for ischemia	797 (12.3)	938 (14.6)	0.84 (0.76–0.92)	<0.001
Stent thrombosis <sup>‡</sup>	68 (1.1)	142 (2.4)	0.48 (0.36–0.64)	<0.001

NEJM 2007

## Etude TRITON : sous-groupes



## Etude PLATO : sous-groupes

Caractéristiques Effets tous traitements	Hazard ratio (95% IC)	Nbre total de patients	KM % au mois 12		HR (IC 95 %)	P valeur (interaction)
			ticagrelor	clopidogrel		
<b>Population globale</b>		18624	9.8	11.7	0.84 (0.77, 0.92)	
<b>Antécédents d'IDM</b>						0.94
Non		14800	8.6	10.2	0.85 (0.76, 0.94)	
Oui		3824	14.6	17.2	0.84 (0.71, 0.99)	
<b>Antécédents de revascularisation par intervention coronarienne percutanée</b>						0.13
Non		16312	9.1	11.2	0.82 (0.74, 0.90)	
Oui		2492	14.1	14.6	0.98 (0.79, 1.22)	
<b>Antécédents de revascularisation par pontage coronaire</b>						0.76
Non		17518	9.2	11.0	0.84 (0.77, 0.93)	
Oui		1106	19.5	21.7	0.88 (0.67, 1.15)	
<b>Antécédents d'AIT/AVC non hémorragique</b>						0.84
Non		17462	9.2	11.1	0.84 (0.76, 0.93)	
Oui		1152	19.0	20.8	0.87 (0.66, 1.13)	
<b>Groupe d'âge</b>						0.86
< 65 ans		10643	7.2	8.5	0.85 (0.74, 0.97)	
≥ 65 ans		7979	13.2	16.0	0.83 (0.74, 0.94)	
< 75 ans		15744	8.6	10.4	0.82 (0.74, 0.91)	0.22
≥ 75 ans		2878	16.8	18.3	0.94 (0.78, 1.12)	
<b>Sexe</b>						0.82
Homme		13336	9.2	11.1	0.85 (0.76, 0.95)	
Femme		5288	11.2	13.2	0.83 (0.71, 0.97)	
<b>Groupe de poids</b>						0.36
< 60 kg		1312	13.1	17.3	0.75 (0.60, 0.99)	
≥ 60 kg		17256	9.5	11.2	0.86 (0.78, 0.94)	
< 80 kg		9055	11.4	12.8	0.90 (0.79, 1.01)	0.17
≥ 80 kg		9513	8.3	10.5	0.79 (0.69, 0.90)	
<b>Antécédents de diabète</b>						0.49
Non		13962	8.4	10.2	0.83 (0.74, 0.92)	
Oui		4662	14.1	16.2	0.88 (0.76, 1.03)	

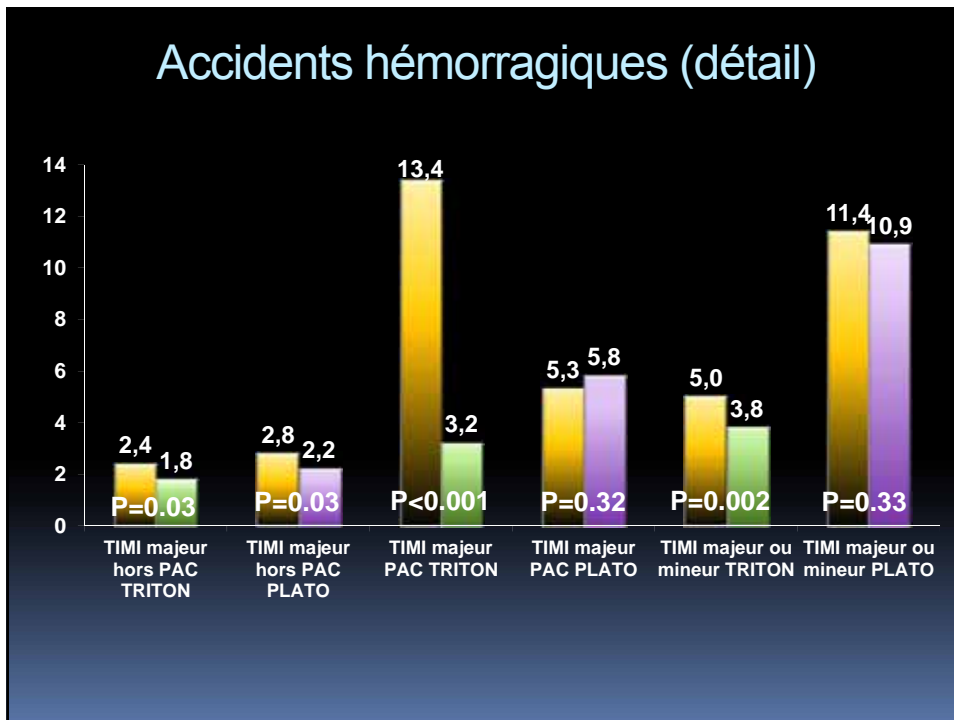
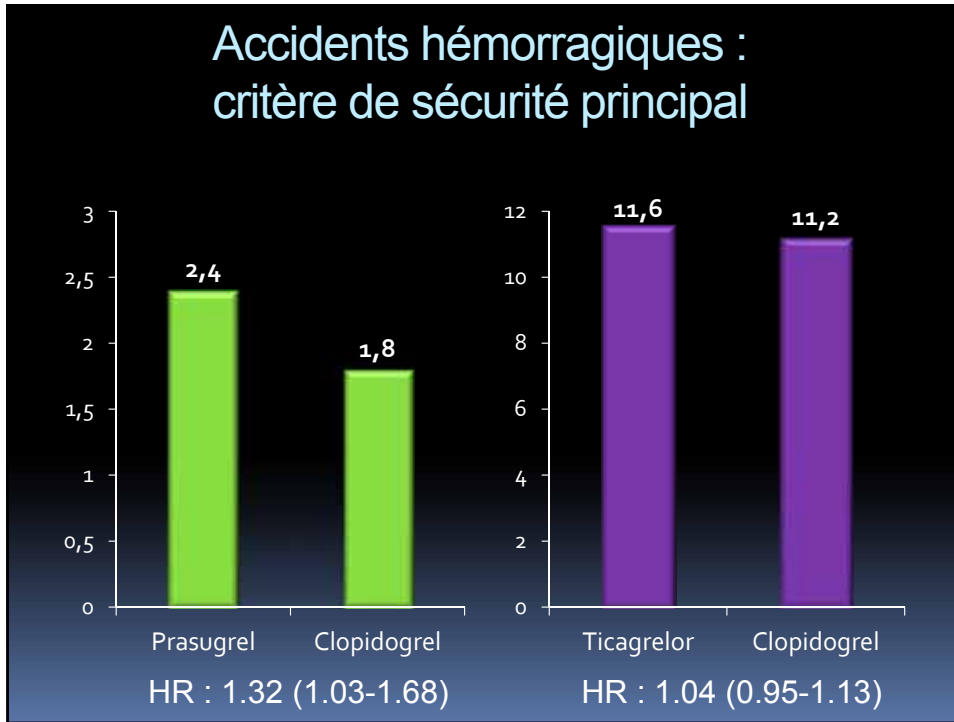
Appendix Wallentin et al. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-57

## Etude PLATO : sous-groupes

Caractéristiques Effets tous traitements	Hazard Ratio (95% IC)	Nbre total de patients	KM % au mois 12		HR (IC 95 %)	P valeur (interaction)
			ticagrelor	clopidogrel		
<b>Population globale</b>		18624	9.8	11.7	0.84 (0.77, 0.92)	
<b>STEMI / bloc de branche gauche à la randomisation</b>						0.68
Non		11074	10.1	12.3	0.83 (0.74, 0.93)	
Oui		7544	9.4	10.8	0.87 (0.75, 1.01)	
<b>1<sup>ère</sup> Troponine I</b>						0.29
Positive		15089	10.3	12.3	0.85 (0.77, 0.94)	
Négative		2968	7.0	7.0	1.00 (0.75, 1.32)	
<b>Délai entre l'événement t et la 1<sup>ère</sup> dose d'AAP*</b>						0.17
< 12 heures		9556	8.2	10.4	0.79 (0.69, 0.90)	
≥ 12 heures		8954	11.4	12.9	0.90 (0.79, 1.01)	
<b>Traitement planifié</b>						0.88
Invasif		13408	8.9	10.6	0.84 (0.75, 0.94)	
Médical		5216	12.0	14.3	0.85 (0.73, 1.00)	
<b>Score TIMI angor instable/IDM non ST+</b>						0.27
0-2		730	4.2	4.1	1.11 (0.53, 2.31)	
3-4		5488	8.2	10.9	0.77 (0.64, 0.92)	
5-7		4649	14.4	15.6	0.92 (0.79, 1.07)	
<b>Score TIMI IDM ST+</b>						0.32
0-2		3889	4.7	6.2	0.76 (0.58, 1.01)	
≥ 3		3137	13.1	15.2	0.86 (0.71, 1.04)	

\* AAP = Antiagrégants plaquettaires

Appendix Wallentin et al. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-57



# TRITON

End Point	Prasugrel (N=6741) no. of patients (%)	Clopidogrel (N=6716) no. of patients (%)	Hazard Ratio for Prasugrel (95% CI)	P Value
Non-CABG-related TIMI major bleeding (key safety end point)	146 (2.4)	111 (1.8)	1.32 (1.03–1.68)	0.03
Related to instrumentation	45 (0.7)	38 (0.6)	1.18 (0.77–1.82)	0.45
Spontaneous	92 (1.6)	61 (1.1)	1.51 (1.09–2.08)	0.01
Related to trauma	9 (0.2)	12 (0.2)	0.75 (0.32–1.78)	0.51
Life-threatening†	85 (1.4)	56 (0.9)	1.52 (1.08–2.13)	0.01
Related to instrumentation	28 (0.5)	18 (0.3)	1.55 (0.86–2.81)	0.14
Spontaneous	50 (0.9)	28 (0.5)	1.78 (1.12–2.83)	0.01
Related to trauma	7 (0.1)	10 (0.2)	0.70 (0.27–1.84)	0.47
Fatal‡	21 (0.4)	5 (0.1)	4.19 (1.58–11.11)	0.002
Nonfatal	64 (1.1)	51 (0.9)	1.25 (0.87–1.81)	0.23
Intracranial	19 (0.3)	17 (0.3)	1.12 (0.58–2.15)	0.74
Major or minor TIMI bleeding	303 (5.0)	231 (3.8)	1.31 (1.11–1.56)	0.002
Bleeding requiring transfusion§	244 (4.0)	182 (3.0)	1.34 (1.11–1.63)	<0.001
CABG-related TIMI major bleeding¶	24 (13.4)	6 (3.2)	4.73 (1.90–11.82)	<0.001

Interaction avec antécédents d'AVC ou AIT, poids (<60 Kg) et âge (≥ 75 ans)

## Etude PLATO

SCA non ST + [AI/NSTEMI] (risque modéré à élevé)  
SCA ST+ [STEMI] (uniquement si ICP\* <sup>jaire</sup>)

- Patients âgés de 18 ans et plus
- Traités ou non par clopidogrel
- Randomisés dans les 24 heures suivant l'événement (N=18 624)

Analyse en Intention de Traiter

clopidogrel + AAS\*\* (n= 9291)

- *Pré-traités* : pas de dose de charge
- *Naïfs* : dose de charge 300 mg puis 75 mg/j (300 mg supplémentaires autorisés si angioplastie)

ticagrelor + AAS\*\* (n= 9333)

- Dose de charge 180 mg puis 90 mg 2x/j en entretien (dose de charge supplémentaire de 90 mg en pré-angioplastie si plus de 24h depuis la randomisation)

6–12 mois de traitement

*Critère primaire d'efficacité*

Délai de survenue du 1<sup>er</sup> événement du critère composite :

- Décès cardiovasculaire + IDM + AVC

*Critère primaire de tolérance*

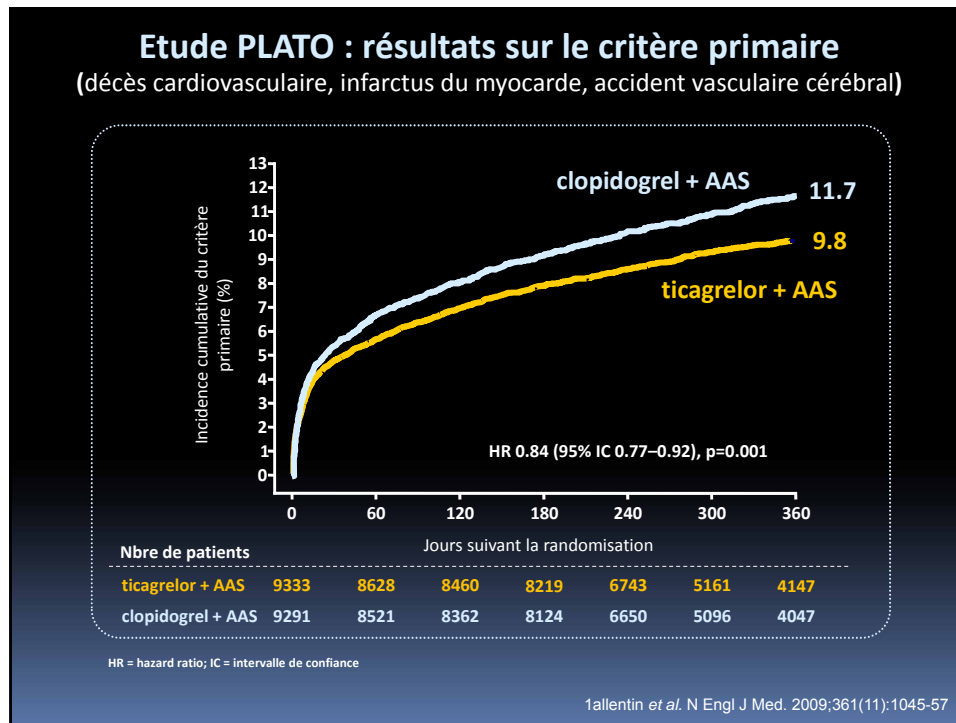
1<sup>ère</sup> survenue d'un saignement « total majeur » incluant (selon la classification PLATO) :

- Saignements majeurs, fatals, engageant le pronostic vital
- Ou autre saignement majeur

\*Intervention coronaire percutanée

\*\* Acide Acétylsalicylique (75 à 100 mg/j)

Wallentin et al. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-57



### Etude PLATO

Tous patients	ticagrelor (n=9 333)	clopidogrel (n=9 291)	HR (95% IC)	p
Critère primaire, n (%)				
<b>Décès d'origine CV + IDM + AVC</b>	<b>864 (9.8)</b>	<b>1,014 (11.7)</b>	<b>0.84 (0.77 - 0.92)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Critères secondaires, n (%) (sur l'ensemble de la population de l'étude)				
Décès toutes causes confondues + IDM + AVC	901 (10.2)	1,065 (12.3)	0.84 (0.77 - 0.92)	<0.001
Décès d'origine CV + IDM + AVC + ischémie récurrente, ischémie récurrente grave + AIT + autres événements athéro-thrombotiques	1,290 (14.6)	1,456 (16.7)	0.88 (0.81 - 0.95)	<0.001
IDM	504 (5.8)	593 (6.9)	0.84 (0.75 - 0.95)	0.005
<b>Décès d'origine CV</b>	<b>353 (4.0)</b>	<b>442 (5.1)</b>	<b>0.79 (0.69 - 0.91)</b>	<b>0.001</b>
AVC	125 (1.5)	106 (1.3)	1.17 (0.91 - 1.52)	0.22

Evaluation « hiérarchique » des critères d'efficacité composites secondaires, jusqu'à obtention d'une première différence non significative entre les deux groupes.

Wallentin *et al.* N Engl J Med. 2009;361(11):1045-57



## Etude PLATO : bénéfice relatif et bénéfice absolu

	ticagrelor (%) N= 9 333	clopidogrel (%) N=9 291	RAR (%/an)	RRR (%) [IC 95%]	p	HR	NNT
Critère primaire composite (Décès CV, IDM, AVC)	9,8	11,7	1,9	16 [8-23]	0,001	0.84	54
Décès CV	4.0	5.1	1,1	21 [9-31]	0,001	0.79	91

RAR = réduction absolue du risque  
RRR = réduction relative du risque  
HR = Hazard Ratio  
NNT = nombre de patients à traiter

1. Wallentin *et al.* N Engl J Med. 2009;361(11):1045-57  
2. Résumé des caractéristiques du produit BRILIQUE™

## Etude PLATO : autres événements

	Ticagrelor (n=9333)	Clopidogrel (n=9291)	HR (95% IC)	P
<b>Mortalité toute cause</b>	<b>399 (4.5)</b>	<b>506 (5.9)</b>	<b>0.78 (0.69-0.89)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Thrombose de stent (définition ARC)</b>	(n=5 640)	(n=5 649)		
Certaine	71 (1,3)	106 (1,9)	0,67 (0,50 - 0,91)	0,009
Probable ou certaine	118 (2,2)	158 (2,9)	0,75 (0,59 - 0,95)	0,02
Possible, probable, certaine	155 (2,9)	202 (3,8)	0,77 (0,62 - 0,95)	0,01

\*ARC : Academy Research Consortium

Wallentin *et al.* N Engl J Med. 2009;361(11):1045-57  
Cutlip DE *et al.* Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation 2007;115:2344-51.

## Echelles de saignement TIMI et PLATO

### Définition des saignements

**PLATO (1)**

**Saignement majeur engageant le pronostic vital**  
Mortel, intracranien, intra-péricardique avec tamponnade, choc hypovolémique, hypotension sévère due à des saignements nécessitant des vasopresseurs ou une intervention chirurgicale, toutes manifestations cliniques de saignements associées à une diminution de l'Hb > 5 g/dL, transfusion ≥ 4 U

**Autres saignements majeurs**  
Saignements entraînant une invalidité (ex. intraoculaire avec la perte permanente de la vue), toutes manifestations cliniques de saignements associées à une diminution de l'hémoglobine de 3 à 5 g/dL, une transfusion de 2 à 3 U

**Saignements mineurs**  
Saignements nécessitant une intervention médicale pour arrêter ou traiter l'hémorragie (ex. épistaxis exigeant une visite médicale)

**Saignements minimes**  
Tous les autres saignements ne nécessitant ni intervention, ni traitement

**TIMI (2)**

**Saignement majeur**  
Intracranien, toutes manifestations cliniques de saignements associées à une réduction de l'hémoglobine de plus de 5 g/dL (si le dosage de l'hémoglobine n'est pas possible, une réduction de l'hématocrite de plus de 15%)

**Saignement majeur engageant le pronostic vital**  
Mortel, entraînant une hypotension exigeant un traitement IV de substances inotropes, nécessitant une intervention chirurgicale pour hémorragie continue, nécessitant une transfusion > 4 U dans les 48 heures, hémorragie intracrânienne symptomatique

**Saignements mineurs**  
Toutes manifestations cliniques de saignements (incluant les saignements décelés par imagerie) associées à une diminution de l'hémoglobine de 3 à 5 g/dL (si le dosage de l'hémoglobine n'est pas possible, une réduction de l'hématocrite de 9 à 15%)

**Saignements minimes**  
Toutes manifestations cliniques de saignements (incluant les saignements décelés par imagerie) associées à une réduction d'hémoglobine inférieure à 3 g/dL (si le dosage de l'hémoglobine n'est pas possible, une réduction de l'hématocrite inférieure à 9%)

1. James *et al.* Am Heart J. 2009;157:599-605  
2. Score de TIMI défini d'après Wiviott *et al.* 2006 sur <http://www.timi.org>

## Etude PLATO : critère primaire de tolérance

### Hémorragie majeure (définition de l'étude)

Traitement	Taux estimé K-M (% par année)
Ticagrelor	11.6%
Clopidogrel	11.2%

HR 1.04 (IC 95% 0.95-1.13), p=NS

\*Total Majeurs : incluant saignement majeur, fatal, engageant le pronostic vital et autres saignements majeurs (selon la classification de PLATO).

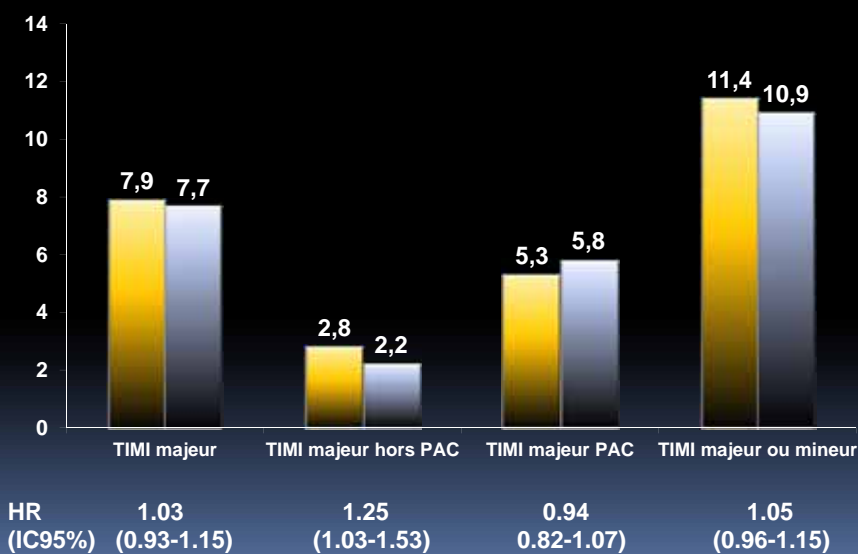
Wallentin *et al.* N Engl J Med. 2009;361(11):1045-57

## Etude PLATO : autres critères de tolérance

	ticagrelor + AAS (n=9 235)	clopidogrel + AAS (n=9 186)	P	HR (IC 95%)
Critère principal de tolérance (détails)				
Hémorragie nécessitant une transfusion de globules rouges	8,9%	8,9%	NS	1.00 [0,91-1,11]
Hémorragie fatale ou mettant en jeu le pronostic vital	5,8%	5,8%	NS	1.03 [0,90-1,16]
Hémorragie fatale	0,3%	0,3%	NS	0.87 [0,48-1,59]
Hémorragie fatale non intracrânienne	0,1%	0,3%	0,03	0.87 [0,48-1,59]
Hémorragie intracrânienne	0,3%	0,2%	NS	1.87 [0,98-3,58]
Fatale	0,1%	0,01%	0,02	
Non fatale	0,2%	0,2%	NS	
Critères secondaires de tolérance				
Hémorragie majeure non liée à un pontage aorto-coronarien	4,5%	3,8%	0,03	1.19 [1,02-1,38]
Hémorragie majeure liée à un pontage aorto-coronarien	7,4%	7,9%	NS	0.95 [0,85-1,06]
Hémorragie majeure ou mineure	16,1%	14,6%	0,008	1.11 [1,03-1,20]

1. Résumé des caractéristiques du produit BRILIQUE™.  
2. Wallentin *et al.* N Engl J Med. 2009;361(11):1045-57

## PLATO : saignements



## Etude PLATO : tolérance

- Augmentation significative de l'incidence des dyspnées dans le groupe ticagrelor
- Pas d'augmentation des nouveaux cas de cancer dans le groupe ticagrelor

Tous patients	ticagrelor (n= 9 235)	clopidogrel (n= 9 186)	p value*	HR ** (IC 95%)
Dyspnée, %				
Toute	13,8	7,8	<0,001	1.84 [1,68-2,02]
Avec arrêt du traitement de l'étude	0,9	0,1	<0,001	6.12 [3,41-11,01]
Néoplasie(s) survenant au cours du traitement, %				
Aucune	1,4	1,7	0,17	/
Maligne	1,2	1,3	0,69	/
Bénigne	0,2	0,4	0,02	/

\*p values ont été calculées à partir du test de Fisher

\*\* HR = Hazard Ratio

Wallentin *et al.* N Engl J Med. 2009;361(11):1045-57

## Etude PLATO : tolérance

- Augmentation significative de l'incidence des pauses ventriculaires dans le groupe ticagrelor
- Pauses ventriculaires transitoires\* et non compliquées\*\* dans le groupe ticagrelor

Holter ECG à la 1 <sup>ère</sup> semaine	ticagrelor (n= 1 451)	clopidogrel (n= 1 415)	p value***
Pauses ventriculaires ≥ 3 secondes, %	5.8	3.6	0.01
Pauses ventriculaires ≥ 5 secondes, %	2.0	1.2	0.10
Holter ECG à 30 jours			
	ticagrelor (n= 985)	clopidogrel (n= 1 006)	p value
Pauses ventriculaires ≥ 3 secondes, %	2.1	1.7	0.52
Pauses ventriculaires ≥ 5 secondes, %	0.8	0.6	0.60
Evénements relatifs à une bradycardie, %			
	ticagrelor (n= 9 235)	clopidogrel (n= 9 186)	p value
Mise en place d'un Pacemaker	0.9	0.9	0.87
Syncope	1.1	0.8	0.08
Bradycardie	4.4	4.0	0.21
Bloc auriculo-ventriculaire	0.7	0.7	1.00

\* Différences non significatives à 30j \*\* sans manifestations cliniquement significatives \*\*\* p values ont été calculées à partir du test de Fisher

Wallentin *et al.* N Engl J Med. 2009;361(11):1045-57

## Etude PLATO : tolérance

- Elévation de la créatininémie et de l'uricémie sans retentissement clinique dans le groupe ticagrelor
- Elévation de courte durée, spontanément réversible ou à l'arrêt du traitement dans le groupe ticagrelor

Tous patients	ticagrelor (n= 9 235)	clopidogrel (n= 9 186)	Valeur p*
Pourcentage d'augmentation de la créatinine par rapport à l'inclusion			
A 1 mois	10 ± 22	8 ± 21	<0.001
A 12 mois	11 ± 22	9 ± 22	<0.001
Visite de suivi 1 mois après fin du traitement	10 ± 22	10 ± 22	0.59
Pourcentage d'augmentation de l'acide urique par rapport à l'inclusion			
A 1 mois	14 ± 46	7 ± 44	<0.001
A 12 mois	15 ± 52	7 ± 31	<0.001
Visite de suivi 1 mois après fin du traitement	7 ± 43	8 ± 48	0.56

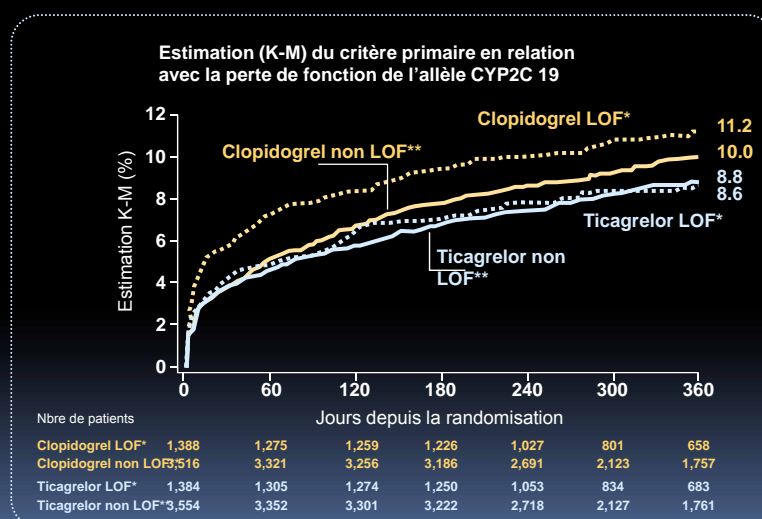
Valeurs moyennées % ± SD;

\*p valeurs ont été calculées en utilisant le test exact de Fisher

Wallentin *et al.* N Engl J Med. 2009;361(11):1045-57

## Etude PLATO

### Effets en fonction des polymorphismes du CYP2C19



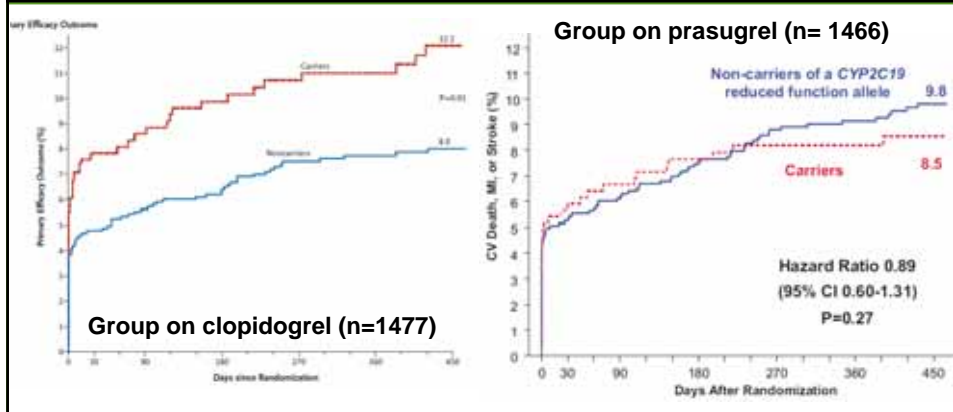
\* Avec perte de fonction de l'allèle CYP2C19

\*\* Sans perte de fonction de l'allèle CYP2C19

Wallentin *et al.* Lancet 2010

## TRITON:

### Efficacité du prasugrel selon le profil génétique du CYP2C19 : comparaisons indirectes



Age moyen 60 ans ; 29% femmes, 29 % STEMI    Age moyen 60 ans ; 27 % femmes, 30 % STEMI

NEJM 2009

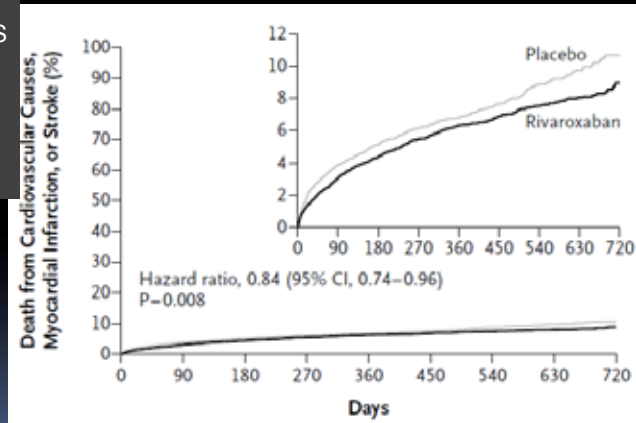
Circulation 2009

## Peut-on encore faire mieux ?

- Optimiser le traitement recommandé
- Améliorer les classes thérapeutiques disponibles
- Rechercher de nouvelles classes thérapeutiques : nouveaux antithrombotiques

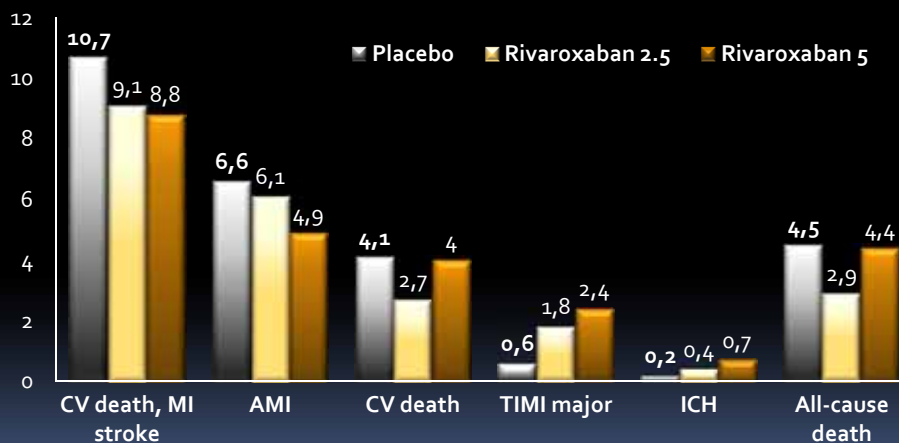
## ATLAS-TIMI 51 : rivaroxaban dans les suites d'un SCA

- 15,526 pts
- STEMI, NSTEMI-ACS
- R'dom < 7days (median 4.7 days)
- 2 doses:  
2.5 or 5 mg bid
- F/U: 13 months



AHA 2011; NEJM 2011

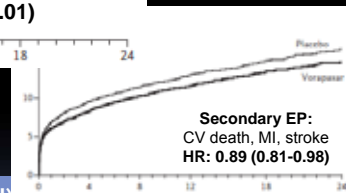
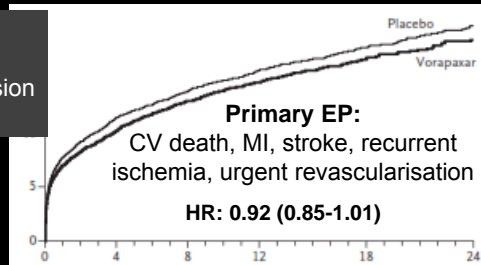
## ATLAS-TIMI 51 : rivaroxaban dans les suites d'un SCA



## TRACER :

### vorapaxar, inhibiteur des récepteurs à la thrombine

- 12,944 pts
- NSTEMI-ACS
- R'dom at admission
- F/U: 17 months



	Placebo	Vorapaxar	HR (95%CI)
TIMI major	2.1	3.2	1.53 (1.24-1.90)
Fatal bleeding	0.1	0.2	1.89 (0.80-4.45)
ICH	0.2	0.6	3.39 (1.78-6.45)
All-cause death	4.9	5.2	1.05 (0.90-1.23)

AHA 2011; NEJM 2011

## Conclusion

- Malgré les progrès considérables réalisés dans la prise en charge des SCA, il reste de la marge pour faire encore mieux.
- Les nouveaux antithrombotiques, et en particulier les inhibiteurs du P2Y12, ont permis d'améliorer le pronostic des patients par rapport à l'association aspirine-clopidogrel, avec des effets distinct sur le risque hémorragique et la mortalité.



## Recommandations ESC 2011 NSTEMI-ACS Traitement antiagrégant

	Classe	Niveau
L'aspirine est indiquée chez tous les patients sans contreindication avec une dose de charge de 150-300 mg, et une dose d'entretien de 75-100 mg par jour à long terme, quelle que soit la stratégie de traitement initiale	I	A
L'association d'aspirine avec un autre AINS (inhibiteurs sélectifs de COX-2 ou AINS non sélectif) n'est pas recommandée	III	C
Un inhibiteur du P2Y12 doit être associé à l'aspirine dès que possible et maintenu 12 mois, sauf en cas de contreindication comme un risque hémorragique trop élevé.	I	A
Le ticagrelor (180 mg en dose de charge, 90 mg deux fois/jour) est recommandé chez tous les patients à risque ischémique modéré ou élevé (par ex. Troponines élevées), quelle que soit la stratégie initiale, et même lorsqu'ils ont été pré-traités par clopidogrel (il faut alors arrêter le clopidogrel quand le ticagrelor est commencé)	I	B
Le prasugrel (60 mg en dose de charge, puis 10 mg en dose d'entretien) est recommandé chez les patients non pré-traités par inhibiteur du P2Y12 dont l'anatomie coronaire est connue et chez lesquels une angioplastie va être réalisée, en l'absence de contreindications ou de risque hémorragique élevé.	I	B
Le clopidogrel (300 mg en dose de charge, puis 75 mg en dose d'entretien) est recommandé chez les patients qui ne peuvent pas recevoir de ticagrelor ou de prasugrel	I	A