



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Antiagrégant et anticoagulant en association dans la maladie coronaire chronique : rationnel d'une double voie d'inhibition

Combination of antiplatelet and oral anticoagulation for chronic coronary artery disease: what is the rationale?

M. Zeitouni, J. Silvain, M. Kerneis, G. Montalescot, J.-P. Collet*

ACTION Study Group, Sorbonne Universités - université Paris 06 (UPMC), INSERM UMRS 1166, institut de cardiologie, hôpital Pitié-Salpêtrière (AP-HP), 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

MOTS CLÉS

Anticoagulants oraux directs ;
Maladie coronaire stable ;
Antiagrégant plaquettaire

Résumé

La prescription des antithrombotiques en prévention secondaire de la maladie coronaire a considérablement évolué. Avant l'ère de la revascularisation et des statines, l'aspirine et le traitement anticoagulant par antivitamine K (AVK), seules ou associées, étaient la règle. L'angioplastie coronaire par voie percutanée est devenue la technique de référence de la revascularisation myocardique à la phase aiguë des syndromes coronaires aigus (SCA) mais aussi de la maladie coronaire chronique. Cette technique doit son salut au développement des inhibiteurs du récepteur plaquettaire P2Y12 qui en association avec l'aspirine préviennent la thrombose de stent et les récides de SCA. C'est l'ère de la bithérapie antiagrégante plaquettaire depuis 1990. L'année 2017 a été marquée par le retour des anticoagulants dans la prévention secondaire de la maladie coronaire chronique. L'étude COMPASS a montré l'intérêt de l'association de l'aspirine et d'un anticoagulant oral direct pour prévenir la mortalité cardiovasculaire et des récides ischémiques comparativement à l'aspirine seule.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Auteur correspondant :

Adresse e-mail : jean-philippe.collet@aphp.fr (J.-P. Collet).

KEYWORDS

Novel Oral
Anticoagulant;
Stable coronary artery
disease;
Antiplatelet agent

Summary

Antithrombotic prescription for the secondary prevention of coronary artery disease has evolved considerably. Before the era of revascularization and statins, aspirin and vitamin K antagonists, alone or in combination, were the rule. Percutaneous coronary angioplasty has become the standard technique for myocardial revascularization for acute coronary syndromes (ACS), but also for chronic coronary disease. This technique owes its salvation to the development of P2Y₁₂ inhibitors, which, in combination with aspirin, prevent stent thrombosis and recurrent ACS. The era of dual antiplatelet therapy started in 1990, but 2017 was marked by the return of anticoagulants in the secondary prevention of stable coronary disease. The COMPASS study demonstrated the value of combining aspirin with a direct oral anticoagulant, versus aspirin alone to prevent cardiovascular mortality and recurrent ischaemic events.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Cet article fait partie du numéro supplément *Vers de nouvelles pratiques pour la prise en charge des patients coronariens chroniques* réalisé avec le soutien institutionnel de Bayer.

Abréviations

AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antivitamine K
AOD	Anticoagulants oraux directs
DAP	Double antiagrégation plaquettaire
SCA	Syndrome coronaire aigu

Rationnel clinique et biologique d'une double voie d'inhibition

La thrombose coronaire est avant tout un phénomène médié par les plaquettes principalement en raison des forces de cisaillement élevées qui favorisent leur activation (Fig. 1a). Au début de l'angioplastie avec stent, la question du meilleur traitement antithrombotique en prévention secondaire s'est posée. Le traitement anticoagulant oral par AVK, efficace dans la prévention secondaire de l'athéromatose coronaire, a

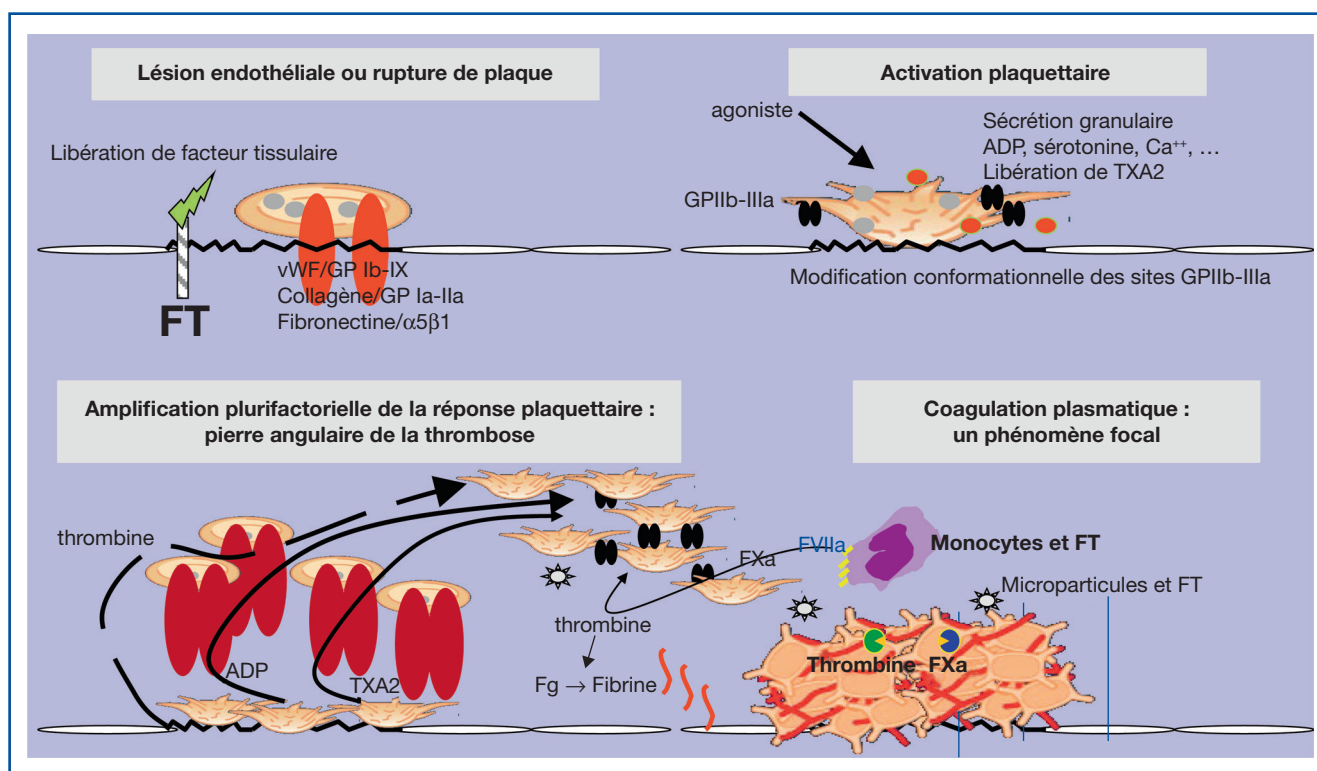


Figure 1a. Physiopathologie de la formation de thrombus à la suite d'une rupture de plaque.

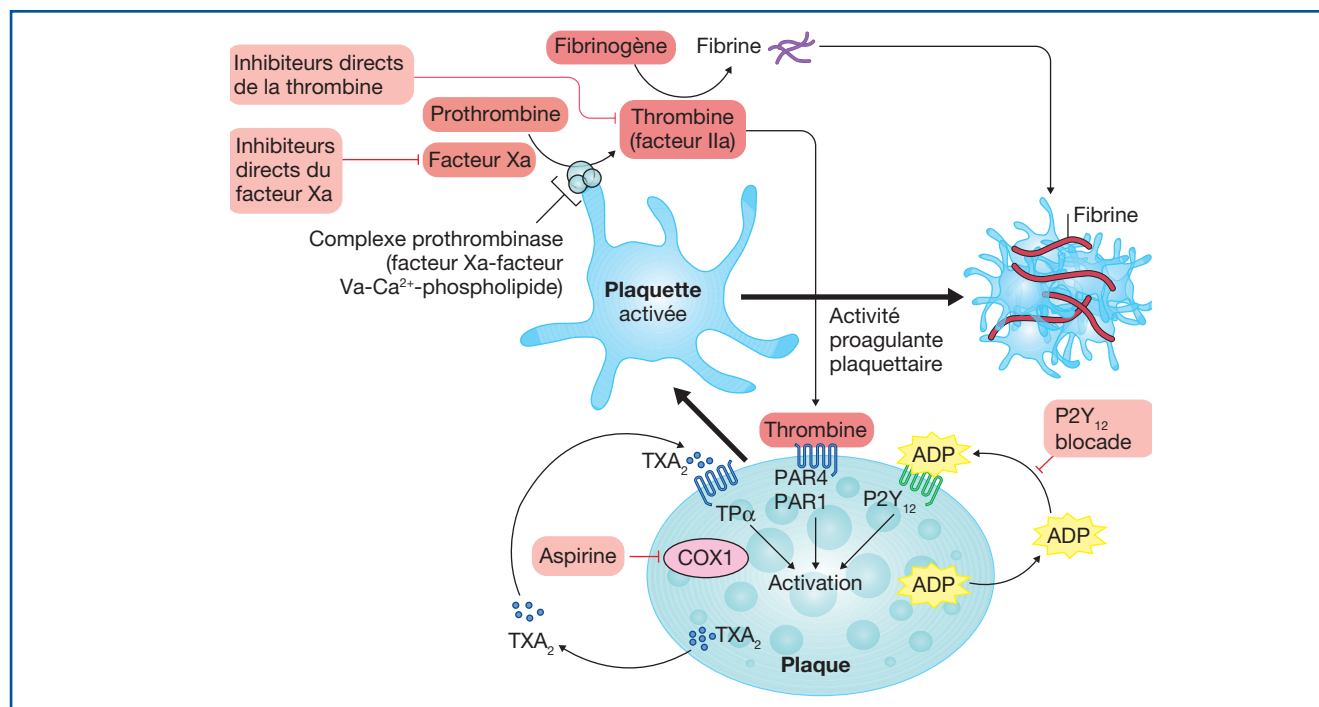


Figure 1b. Rationnel de l'association entre anticoagulants oraux directs et aspirine. Synergie entre les inhibiteurs directs du facteur Xa et les antiplaquettaires qui désactivent les deux voies majeures de l'athéromatose.

ADP : adénosine diphosphate ; COX1 : cyclo-oxygénase 1 ; PAR : récepteur de la protéase activée ; TXA2 : thromboxane A2 ; TPα : TXA2 Receptor Isoform α. Adaptée d'après [22].

initialement été testée pour prévenir la thrombose de stent en association avec l'aspirine (Fig. 1b) avec le rationnel suivant [1,2] :

- l'inhibition de la prothrombine (facteur II) prévient l'activation du fibrinogène en fibrine, charpente du thrombus coronaire ;
- l'inhibition du facteur VII, lié au facteur tissulaire endothélial coronaire lésé, prévient l'activation de la formation de la thrombine, puissant activateur plaquettaire ;
- l'inhibition du facteur IX, activé par le complexe VIIa - facteur tissulaire, prévient l'activation du facteur X qui convertit la prothrombine en thrombine ;
- l'inhibition du facteur X, activateur de la prothrombine (facteur II) en thrombine, prévient la génération de traces de thrombine et l'activation plaquettaire.

L'utilisation des AVK seuls ou en association avec l'aspirine dans la prévention des événements athéromatose chez les patients revascularisés par angioplastie a été très décevante. La nécessaire surveillance biologique et le risque hémorragique accru sont à l'origine d'une interruption précoce des traitements chez un tiers des patients [3]. À l'inverse des AVK, les anticoagulants oraux directs (AOD) ciblent directement le facteur Xa, enzyme clé de la génération de thrombine.

Cette action synergique avec l'activité antiplaquettaire de l'aspirine a été testée chez les patients athéromatose les plus à risque (Fig. 2) vs la monothérapie antiplaquettaire, recommandée au long cours chez le coronarien chronique [4-6]. En effet, le risque résiduel d'événement ischémique reste élevé notamment en cas d'atteinte polyartérielle [5-7].

AVK et prévention secondaire de la maladie coronaire chronique

L'ajout des AVK en sus de l'aspirine après un infarctus du myocarde a été une première réponse pour mieux prévenir la récurrence d'événements ischémiques chez les patients stentés pour une maladie coronaire stable ou après un infarctus du myocarde. L'objectif était de déterminer la bonne intensité de l'anticoagulation orale et de trouver un équilibre entre les risques ischémique et hémorragique.

L'essai WARIS-II (*The Warfarin-Aspirin Reinfarction-II Study*) conduit en Scandinavie en 1998 a randomisé 3 600 patients admis pour un infarctus du myocarde traités par : 1/ de l'aspirine seule ; 2/ de la warfarine seule avec INR supérieur > 3 ; 3/ ou une association d'aspirine avec de la warfarine avec INR entre 2 et 3 [6] (Fig. 2). Les groupes traités par warfarine ont bénéficié d'une réduction de 29 % des événements ischémiques au prix d'un risque hémorragique multiplié par 5. L'étude ASPECT II (*The Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis*) conduite en 2000 a randomisé 1 000 patients admis pour un syndrome coronaire aigu pour recevoir des AVK en monothérapie avec un INR cible entre 3 et 4, de l'aspirine seule et une association aspirine + AVK avec un INR entre 2 et 3 [7]. Après 26 mois de suivi, les événements cardiovasculaires majeurs étaient réduits de moitié dans le bras AVK + aspirine au prix d'un doublement des hémorragies (2,1 % vs 0,9 %). Ces résultats étaient confirmés la même année par l'étude BAAS, comparant warfarine et aspirine à aspirine seule ; la particularité de cette étude est que les patients étaient prétraités avant l'angioplastie.

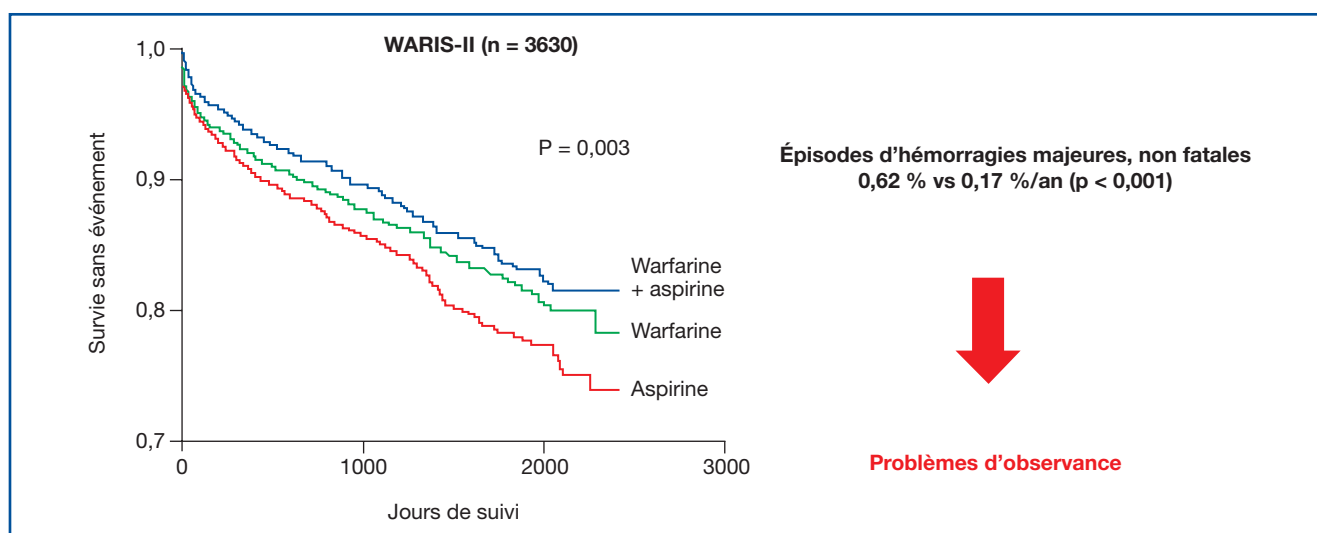


Figure 2. Résultats sur la survie observée dans l'étude WARIS-II (courbes de Kaplan-Meier). D'après [6].

En 2002, l'étude CHAMP (*Combination Hemotherapy and Mortality Prevention*) délivrait des résultats contrastés. Au total, 5 000 patients admis pour un infarctus du myocarde étaient randomisés pour bénéficier de l'aspirine soit seule, soit en association à une anticoagulation orale [8]. Le doublement du risque hémorragique du traitement aspirine + AVK (1,28 % vs 0,72 %) n'était pas associé à une réduction de la mortalité, du risque d'infarctus myocardique ou du risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC). Enfin, l'étude OASIS-II ($n = 3\,712$) montrait des résultats comparables, avec l'absence de bénéfice sur les événements ischémiques (mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC : 7,6 % vs 8,3 %), et un excès d'événements hémorragiques (2,7 % vs 1,3 %) [9].

Années 1990 : succès de la bithérapie antiagrégante plaquettaire

L'échec de l'association des AVK avec l'aspirine mettait en cause directement l'intérêt clinique de l'angioplastie avec stents métalliques [10,11]. C'est P. Barragan qui le premier a eu l'idée novatrice d'ajouter un deuxième antiplaquettaire, la ticlopidine (une découverte française), à l'aspirine pour prévenir la thrombose de stent. Sa première série publiée en 1994 portait sur plus de 900 patients [11]. À cette époque, le mécanisme d'action de la ticlopidine était encore inconnu et il ne sera découvert qu'en 2006 ! Plusieurs essais pivots ont alors suivi (Fig. 3) :

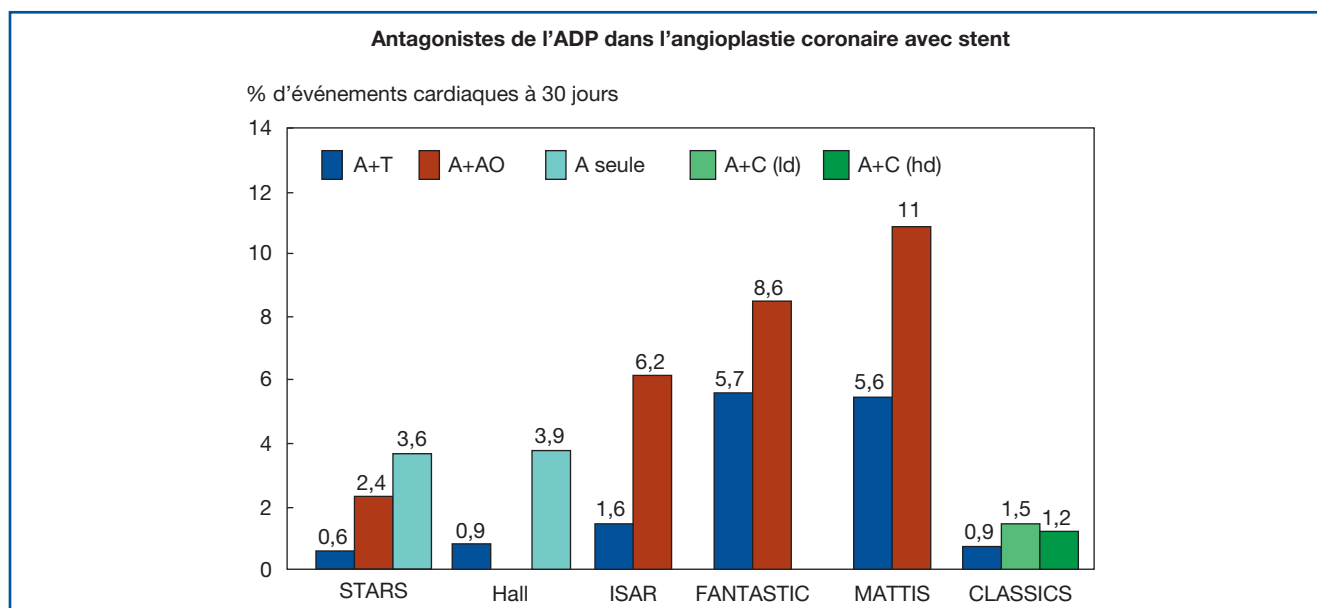


Figure 3. Essais randomisés avec la bithérapie dans l'angioplastie coronaire avec stent dans la maladie coronaire stable. A : aspirine ; ADP : adénosine diphosphate ; AO : anticoagulation orale ; C : clopidogrel ; hd : dose élevée ; ld : dose faible ; T : ticlopidine

- En 1996, Schömig et al. sont les premiers à montrer la supériorité d'une double antiagrégation plaquettaire aspirine-ticlopidine contre aspirine et anticoagulant chez des patients traités par angioplastie toutes indications : baisse de 85 % des événements ischémiques et de 90 % d'événements hémorragiques [12].
- L'étude STARS parue en 1998 incluait 1 800 patients stentés pour les randomiser entre aspirine, anticoagulation + aspirine, et aspirine + ticlopidine. L'association aspirine + ticlopidine montrait le bénéfice sur les événements ischémiques (aspirine seule : 3,6 %, aspirine + warfarine : 3,0 %, aspirine + ticlopidine : 0,5 %) et le risque hémorragique (aspirine : 1,8 %, aspirine + warfarine : 6,2 %, aspirine + ticlopidine : 5,5 %).
- En 1998, l'étude randomisée française multicentrique FANTASTIC (*The Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine*) randomisait 500 patients traités par angioplastie et stent dans un groupe bi-antiagrégation plaquettaire contre anticoagulation *per os*. Cette étude montre une diminution de 50 % des hémorragies majeures et de la durée d'hospitalisation, mais un résultat similaire sur les thromboses de stents [13].
- Toujours en 1998, l'étude randomisée multicentrique MATTIS (*The Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting*) randomisait 500 patients traités par angioplastie et stent dans un groupe double antiagrégation plaquettaire contre AVK et aspirine. Les résultats étaient une nouvelle fois en défaveur de l'usage des AVK avec 4 fois plus d'hémorragies, et de 2 fois plus d'événements ischémiques [14].

L'usage des anticoagulants oraux dans cette indication a donc disparu en 2000 pour laisser une place exclusive à la bithérapie antiplaquettaire. En conséquence, les anticoagulants étaient totalement absents des recommandations européennes de 2013 sur la maladie coronaire stable [4].

Anticoagulants oraux directs : un retour aux sources ?

Devenus les anticoagulants de références pour la prévention des accidents thromboemboliques dans la fibrillation atriale non valvulaire, et dans la maladie thromboembolique veineuse, les AOD n'ont pas encore de place définie dans la prévention secondaire de la maladie coronaire stable. Les inhibiteurs du P2Y12 sont prescrits en première intention avec un rapport bénéfices/risques pour le moment inégalé en particulier dans la prise en charge du SCA. Les études récentes ayant testé l'hypothèse des AOD en sus de la bithérapie classique dans les suites immédiates d'une angioplastie coronaire du SCA ont des résultats mitigés (Tableau 1) (Fig. 4).

Les essais RE-DEEM et APPRAISE ont respectivement étudié le dabigatran et l'apixaban chez les patients admis pour un infarctus du myocarde, sans bénéfice clinique et avec une augmentation des hémorragies même avec des doses faibles d'AOD [15-17]. En revanche, une réduction importante des événements coronaires thrombotiques associée à une meilleure survie est rapportée dans ATLAS ACS 2-TIMI 51, contrebalancée par l'augmentation du risque hémorragique [16]. En particulier, l'augmentation des hémorragies intracérébrales non prévisibles même chez les patients sans antécédent d'AVC est un frein à l'essor de cette stratégie. GEMINI-ACS a évalué la tolérance du rivaroxaban 2,5 mg × 2/j associé à une monothérapie anti-P2Y12. Cet essai n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque hémorragique par rapport à une bithérapie antiplaquettaire standard, mais il faut souligner que l'étude n'avait pas la puissance requise pour répondre à un bénéfice sur les événements thrombotiques.

C'est donc indiscutablement dans la maladie coronaire chronique que les AOD ont montré leur intérêt et validé le rationnel d'une association d'un anticoagulant avec un

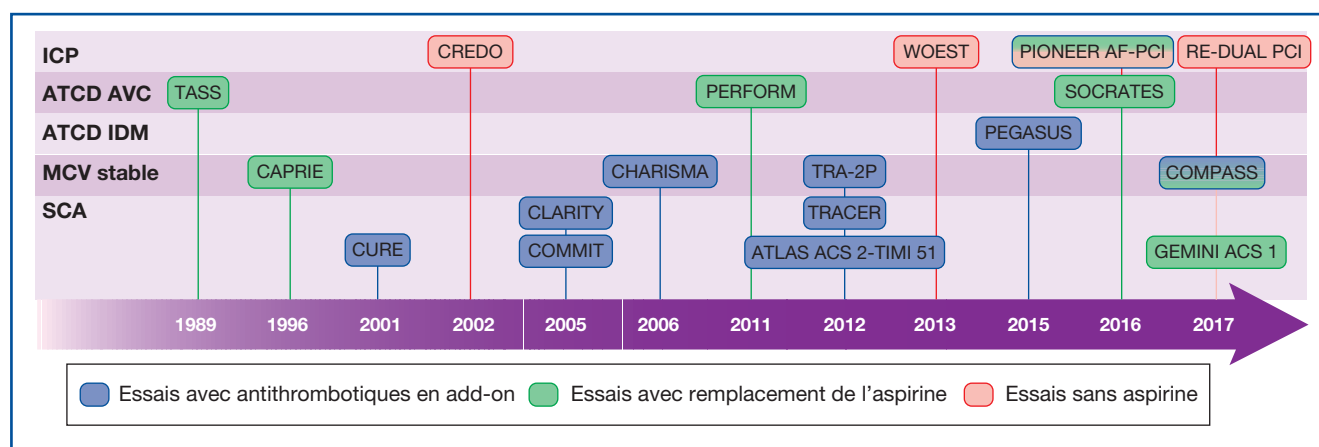


Figure 4. Essais thérapeutiques des stratégies antithrombotiques dans les maladies cardiovasculaires. Adaptée d'après [22].

ATCD : antécédent

AVC : accident vasculaire cérébral

ICP : intervention coronaire percutanée

IDM : infarctus du myocarde

MCV : maladie cardiovasculaire

SCA : syndrome coronaire aigu

Tableau 1. Études cliniques randomisées évaluant les anticoagulants oraux directs dans la maladie coronaire [15-18].

	GEMINI-ACS-1	ATLAS ACS 2-TIMI 51	COMPASS	RE-DEEM	APPRAISE
Nombre de patients	1 518	15 526	27 395	1 861	1 715
Critères d'inclusion	Syndrome coronaire aigu	Syndrome coronaire aigu	Maladie coronaire stable + atteinte périphérique	Syndrome coronaire aigu	Syndrome coronaire aigu
Nombre de groupes	2	3	3	4	5
Stratégies comparées	1 : rivaroxaban 2,5 mg × 2/j + anti-P2Y12 2 : DAP usuelle	1 : rivaroxaban 2,5 mg × 2/j + aspirine + anti-P2Y12 2 : rivaroxaban 5 mg × 2/j + aspirine + anti-P2Y12 3 : placebo + aspirine + anti-P2Y12	1 : rivaroxaban 2,5 mg × 2/j + aspirine 2 : rivaroxaban 5 mg × 2/j + aspirine + anti-P2Y12 3 : aspirine monothérapie	1 : dabigatran 50 mg × 2/j + DAP 2 : dabigatran 75 mg × 2/j + DAP 3 : dabigatran 110 mg × 2/j + DAP 4 : placebo + DAP 5 : placebo + DAP	1 : apixaban 2,5 mg × 2/j + DAP 2 : apixaban 10 mg/j + DAP 3 : apixaban 10 mg × 2/j + DAP 4 : apixaban 20 mg × 2/j + DAP 5 : placebo + DAP
Critère de jugement primaire	Hémorragie à 1 an	Composite décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC - Saignements majeurs	Composite décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC	Hémorragie à 6 mois	Hémorragie mineure et majeure
Résultats	Pas de différence significative	Réduction significative de 25 % des événements ischémiques dans les groupes rivaroxaban	Réduction significative de 24 % des événements ischémiques dans le groupe rivaroxaban et aspirine	Augmentation significative des saignements majeurs, proportionnelle à la dose, jusqu'à 5 fois comparé au placebo	Augmentation significative des saignements majeurs, proportionnelle à la dose, jusqu'à 4 fois comparé au placebo
		Multiplication par 3 des saignements majeurs (TIMI) et des saignements intracrâniens	Multiplication par 1,7 du risque de saignements majeurs (ISTH modifié*), sans augmentation significative des hémorragies intracrâniennes et des hémorragies fatales		

* incluent toute hémorragie entraînant une prise en charge de courte durée dans un établissement de soins ou une hospitalisation.

antiagrégant pour prévenir les événements athérombotiques. L'étude randomisée et multicentrique COMPASS a inclus 27 395 patients coronariens stables et/ou atteints d'une athérosclérose périphérique : un bras traité par aspirine seule, un bras traité par rivaroxaban seul (5 mg × 2/jour), et un bras associant rivaroxaban (2,5 mg × 2/j) et aspirine [17]. Cette bithérapie a réduit de 25 % les événements cardiovasculaires majeurs, en comparaison à l'aspirine seule et une réduction de la mortalité toutes causes de 18 %. Cette réduction est associée à une augmentation des hémorragies majeures (3,1 % vs 1,9 %, $p < 0,001$) mais avec un bénéfice clinique net en faveur du rivaroxaban à faible dose (Tableau 2 [18]). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour la survenue des hémorragies les plus sévères (évolution fatale, affectant un site ou organe critique).

Comment faire en pratique ?

Les résultats de l'étude ATLAS ACS 2-TIMI 51 ont permis d'obtenir un avis favorable de l'Agence européenne des médicaments (EMA) mais pas de la FDA. En relais de l'anticoagulation parentérale après un infarctus du myocarde, la recommandation européenne est de classe IIb-B pour le rivaroxaban à faible dose (2,5 mg × 2/j) en association à l'aspirine et au clopidogrel chez les patients à faible risque hémorragique et à haut risque ischémique, et en l'absence d'antécédent d'accident vasculaire cérébral. Cette même recommandation a été reconduite en 2018 dans les recommandations sur la revascularisation myocardique [19]. Mais en l'absence de remboursement en France et compte tenu de l'alternative que représentent le ticagrelor et le prasugrel (recommandation

Tableau 2. Rapport bénéfices/risques du rivaroxaban (2,5 mg × 2/j) en plus de l'aspirine par rapport à l'aspirine seule dans la maladie coronaire chronique (d'après [18]).

A) Bénéfice clinique

Incidence brute au cours des 23 mois de suivi	Rivaroxaban 2,5 mg × 2/j + aspirine n (%)	Aspirine n (%)	Hazard Ratio	p
Événements cardiovasculaires majeurs	347 (4)	460 (6)	0,74 (0,65-0,86)	< 0,0001
Décès cardiovasculaire	139 (2)	184 (2)	0,75 (0,60-0,93)	0,01
Infarctus du myocarde	169 (2)	195 (2)	0,86 (0,70-1,05)	0,15
AVC	74 (1)	130 (2)	0,56 (0,42-0,75)	< 0,0001
Événement ischémique ou site non spécifié	60 (1)	120 (2)	0,5 (0,36-0,67)	< 0,0001
Hémorragique	14 (0,2)	10 (0,1)	1,39 (0,62-3,32)	0,43
Mortalité toutes causes	262 (3)	339 (4)	0,77 (0,65-0,90)	0,0012
Bénéfice clinique net (décès CV, AVC, infarctus, saignement fatal ou saignement organe critique)	392 (5)	494 (6)	0,78 (0,69-0,90)	0,0003

B) Risque de saignements

Incidence brute au cours des 23 mois de suivi	Rivaroxaban 2,5 mg × 2/j + aspirine n (%)	Aspirine n (%)	Hazard Ratio	p
Saignements majeurs (ISTH modifié)	263 (3)	158 (2)	1,66 (1,37-2,03)	< 0,0001
Fatal	14 (0,2)	9 (0,1)	1,55 (0,67-3,58)	0,30
Intracérébral	19 (0,2)	19 (0,2)	0,99 (0,52-1,87)	0,98
Organe critique	36 (0,4)	25 (1)	1,42 (0,85-2,36)	0,18
Autre	194 (2)	105 (1)	1,85 (1,46-2,34)	< 0,0001
Saignements majeurs (ISTH)	186 (2)	105 (1)	1,77 (1,39-2,24)	< 0,0001

Tableau 3. Aspirine en prévention secondaire.

	Société européenne de cardiologie (ESC)	ACC/AHA
Maladie coronaire chronique	Un traitement par aspirine à dose faible est recommandé (classe I – niveau de preuve A)	Le traitement par aspirine 75 à 162 mg/j doit être poursuivi indéfiniment en l'absence de contre-indication (classe I – niveau de preuve A)
Angioplastie coronaire percutanée	Un traitement par aspirine est recommandé avant toute angioplastie coronaire élective (classe I – niveau de preuve B)	Les patients déjà sous aspirine doivent prendre 81 à 325 mg d'aspirine avant l'angioplastie (classe I – niveau de preuve B)
	Un traitement antiplaquettaire, généralement l'aspirine, est recommandé à vie (classe I – niveau de preuve A)	Une dose de 325 mg d'aspirine doit être administrée aux patients non traités par aspirine avant une angioplastie coronaire (classe I – niveau de preuve A)
Prévention secondaire	Dans la phase chronique après l'infarctus du myocarde (> 12 mois), l'aspirine au long cours est recommandée (classe I – niveau de preuve A)	L'aspirine 75-162 mg/j est recommandée chez tous les patients avec une maladie coronaire sauf s'il existe une contre-indication (classe I – niveau de preuve A)

ACC/AHA : American College of Cardiology/American Heart Association.

de classe IA), le rivaroxaban n'est pas utilisé à la phase aiguë des SCA.

L'EMA vient de donner un avis favorable à l'utilisation de la faible dose de rivaroxaban (2,5 mg × 2/j) en association avec l'aspirine (75 à 100 mg/j), en prévention des événements athérotrombotiques, chez les patients présentant une maladie coronaire ou une maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque. Le remboursement est donc attendu mais il n'y a pas encore de recommandation quant aux modalités pratiques de son initiation.

Enfin, le retrait de l'aspirine de l'ordonnance du coronarien chronique reste une question débattue. On lui reproche son faible effet anti-thrombotique et ses effets secondaires gastro-intestinaux. Cependant les essais évaluant son éviction ne sont pour le moment pas concluants [20]. L'aspirine diminue d'environ 25 % le risque d'événements athérotrombotiques en prévention secondaire [4]. L'aspirine a un faible coût et des effets pléiotropes bénéfiques sur la prévention de certains cancers mais également sur le déclin cognitif. Sa recommandation reste donc très forte chez le coronarien chronique (Tableau 3).

Conclusion

Un rationnel biologique et clinique existe sur l'intérêt de l'association d'une anticoagulation avec un inhibiteur plaquettaire pour prévenir au long cours la récurrence d'événements athérotrombotiques. Si la monothérapie antiplaquettaire reste le dénominateur commun du traitement antithrombotique, l'étape suivante pourrait être la mise en pratique de ce type d'association. Le rivaroxaban, un des inhibiteurs du facteur Xa, a montré son intérêt indiscutable

dans la maladie coronaire chronique au prix d'une hausse des événements hémorragiques. Son utilisation pourrait être recommandée au cas par cas, en fonction de chaque patient.

Liens d'intérêts

M. Zeitouni déclare avoir reçu des fonds de recherche de Institut Servier et de la Fédération Française de Cardiologie. J. Silvain déclare avoir reçu des honoraires (consultants) de Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Gilead Science et Sanofi-Aventis, pour communications de AstraZeneca, Amgen, Bayer, Algorithme et Sanofi-Aventis et frais de voyage de Amgen, Astra-Zeneca, Bayer et Bristol-Myer Squibb. M. Kerneis déclare avoir reçu des fonds de recherche de Sanofi, Institut Servier et de la Fédération Française de Cardiologie. J.P. Collet déclare avoir reçu des fonds de recherche ou des honoraires de AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, Fédération Française de Cardiologie, Lead-Up, Medtronic, MSD, Sanofi-Aventis, WebMD. G. Montalescot déclare avoir reçu des fonds de recherche ou des honoraires de Abbott, Amgen, Actelion, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Boston-Scientific, Bristol-Myers Squibb, Beth Israel Deaconess Medical, Brigham Women's Hospital, Cardiovascular Research Foundation, Daiichi-Sankyo, Idorsia, Lilly, Europa, Elsevier, Fédération Française de Cardiologie, ICAN, Medtronic, Journal of the American College of Cardiology, Lead-Up, Menarini, MSD, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi, Servier, The Mount Sinai School, TIMI Study Group, WebMD.

Cet article fait partie du numéro supplément *Vers de nouvelles pratiques pour la prise en charge des patients coronariens chroniques* réalisé avec le soutien institutionnel de Bayer.

Références

- [1] Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999;282:2058-67.
- [2] Zeitouni M, Kerneis M, Nafee T, et al. Anticoagulation in Acute Coronary Syndrome-State of the Art. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;60:508-13.
- [3] International Anticoagulation Review Group. Collaborative analysis of long-term anticoagulant administration after acute myocardial infarction. *Lancet* 1970;7640:203-9.
- [4] Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
- [5] Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation* 2016;134:1419-29.
- [6] Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74.
- [7] Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT). Research Group Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:499-503.
- [8] Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, et al; Combination Hemotherapy and Mortality Prevention (CHAMP) Study Group. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002;105:557-63.
- [9] The OASIS Investigators. Effects of long-term, moderate-intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:475-85.
- [10] Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
- [11] Barragan P, Sainsous J, Silvestri M, et al. Pilot study of the efficacy of ticlopidine in early patency of coronary endoprostheses. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994;87:1431-7.
- [12] Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-9.
- [13] Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation* 1998;98:1597-603.
- [14] Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 1998;98:2126-32.
- [15] Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781-9.
- [16] Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
- [17] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
- [18] Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205-18.
- [19] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
- [20] Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392:940-9.
- [21] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-60.
- [22] Capodanno D, Mehran R, Valgimigli M, et al. Aspirin-free strategies in cardiovascular disease and cardioembolic stroke prevention. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:480-96.