



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


ÉDITORIAL

Coronariens « stables » ou chroniques : vers de nouvelles pratiques

Chronic or 'stable' coronary artery disease patients: towards new treatment practices

L'athérosclérose est la première cause de mortalité dans le monde avec près d'un décès sur quatre lié à une maladie coronaire ou au décours d'un accident vasculaire cérébral [1]. La stabilité de la maladie coronaire, malgré les aléas de définition, demeure une forme fréquente d'expression clinique de la maladie athéroscléreuse et inclut donc les patients souffrant d'un angor chronique, ou devenus asymptomatiques à distance d'un syndrome coronaire aigu (SCA). Ce terme reste en effet discuté, car il ne permet pas de prendre en considération le risque élevé de récurrence ischémique [1].

La cardiologie interventionnelle, la revascularisation coronaire en particulier, la place mieux définie des antithrombotiques, antiagrégants plaquettaires et anticoagulants oraux directs, ont contribué à modifier le paysage épidémiologique, diagnostique, évolutif et pronostique de cette expression clinique de la maladie athéroscléreuse.

La contribution des experts à ce numéro est donc destinée à mieux préciser les modalités de prise en charge de ces patients dans différentes situations cliniques en insistant sur les avancées thérapeutiques récentes dans la compréhension et dans la prescription des antithrombotiques.

B. Lattuca décrit le risque thrombotique résiduel au décours d'un SCA en insistant sur les facteurs prédictifs de récurrence ischémique, facteurs de risque traditionnels ou insuffisance rénale chronique, mais également le caractère diffus des lésions coronaires plurifocales, la présence d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs et la qualité de l'observance thérapeutique visant à réduire le risque résiduel, en prévention secondaire. Il insiste sur le risque particulièrement élevé dans les premiers mois qui suivent un SCA avec donc un taux d'incidence faible de thrombose de stent < 1 %, et sur la place respective de puissants inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire ciblant le récepteur plaquettaire P2Y₁₂ à l'adénosine diphosphate qui permettent, en association avec l'aspirine, une réduction du risque ischémique de l'ordre de 30 %, comparativement à la molécule de référence, le clopidogrel. La physiopathologie complexe de la maladie athéroscléreuse explique les objectifs de la prévention secondaire qui sont non seulement de diminuer la progression et l'extension de la maladie en optimisant la prise en charge de ces patients, au travers d'un régime adapté, et d'un exercice physique régulier, mais également de réduire le risque de rupture ou d'érosion de plaques, en agissant sur la stabilisation de celle-ci, en particulier avec les statines et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, et enfin d'intensifier la stratégie antithrombotique afin de lutter contre la formation de thrombus artériel ainsi que l'évolution de la maladie coronaire.

J.-P. Collet met en avant le rationnel d'une double voie d'inhibition antithrombotique chez les patients porteurs d'une maladie coronaire chronique, avec l'avènement dans le courant de l'année 2017 d'une étude montrant l'intérêt d'un traitement anticoagulant

oral, le rivaroxaban, en association à un traitement antiplaquettaire dans ce contexte, aboutissant à une réduction de la morbidité. Le traitement anticoagulant oral, antivitamines K et plus récemment anticoagulants oraux directs, repose dans ce contexte sur un rationnel indiscutable. En effet l'inhibition de la prothrombine ou facteur II prévient l'activation du fibrinogène en fibrine ; l'inhibition du facteur VII, lié au facteur tissulaire endothélial lésé, prévient l'activation de la formation de la thrombine, puissant activateur plaquettaire ; l'inhibition du facteur IX activé par le complexe facteur tissulaire VIIa prévient l'activation du facteur X qui convertit la prothrombine en thrombine et enfin, l'inhibition du facteur X, activateur de la prothrombine, ou facteur II en thrombine prévient la génération de la fibrine et l'activation plaquettaire. J.-P. Collet rappelle les résultats bénéfiques obtenus avec les AVK, les données en faveur de l'efficacité de la double antiagrégation plaquettaire, à la suite des travaux de P. Baragan, et plus récemment l'avènement de cette nouvelle indication des anticoagulants oraux directs. Après la déception temporaire de l'utilisation de cette classe de médicaments, dabigatran dans l'étude RE-DEEM et apixaban dans l'étude APPRAISE, chez des patients admis pour infarctus du myocarde, où il n'avait pas été montré de bénéfice clinique et une augmentation des hémorragies et ce bien que des doses réduites aient été testées, il restait à envisager cette indication. Dans l'étude ATLAS ACS 2-TIMI 51, une réduction des événements thrombotiques coronaires est certes associée à une meilleure survie mais au prix d'un risque hémorragique accru en particulier intracérébral. C'est donc dans la maladie coronaire chronique que logiquement les anticoagulants oraux directs ont tracé leurs sillons en établissant que l'association du rivaroxaban à un antiagrégant plaquettaire réduisait les événements athérothrombotiques. L'étude multicentrique COMPASS a inclus 27 395 coronariens stables « chroniques », et a comparé 3 bras, aspirine seule, rivaroxaban seul et association rivaroxaban + aspirine. La bithérapie est associée à une réduction de 25 % des événements cardiovasculaires majeurs en comparaison à l'aspirine seule, avec une réduction de la mortalité pour le bras aspirine, ainsi que dans le bras faible dose de rivaroxaban (2,5 mg × 2/j). Il a été noté cependant une augmentation des hémorragies majeures avec cependant maintien d'un bénéfice clinique net en faveur du rivaroxaban à faible dose.

G. Ducrocq s'est interrogé sur la possibilité d'appliquer les résultats de l'étude COMPASS à la pratique clinique, en mettant en perspective les résultats de cette étude, et en s'appuyant en particulier sur les données du registre REACH. En effet, en appliquant les critères d'inclusion de COMPASS à la population REACH, 52,9 % des patients étaient éligibles potentiellement à l'étude COMPASS. Les patients éligibles à COMPASS dans REACH étaient plus âgés, plus souvent de sexe féminin, et étaient moins bien traités que ceux inclus dans l'étude COMPASS. Il montre que le taux de survenue du critère principal de jugement, critère composite mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC, était plus fréquent chez les patients du registre REACH que dans l'étude COMPASS. Cette analyse met en avant une bonne applicabilité externe de l'essai COMPASS à la pratique quotidienne puisque plus d'un patient sur deux

inclus dans le registre REACH serait éligible aux critères de l'étude COMPASS.

L'équipe de G. Montalescot a proposé d'intégrer les résultats de ces différentes études pour engager une réflexion autour de la nécessaire mise à jour des recommandations de prescription des médicaments antithrombotiques dans cette indication, en soulignant à nouveau le risque cardiovasculaire élevé des patients porteurs d'une maladie coronaire chronique et sur l'importance d'obtenir sa réduction, dominé par le risque ischémique, en agissant sur les différentes composantes de la thrombose artérielle. Des données récentes ont montré que l'association aspirine + ticagrélor ou rivaroxaban, chez des patients à risque ischémique élevé, était supérieure à la monothérapie à faible dose d'aspirine. Les inhibiteurs de proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) améliorent le pronostic des patients coronariens ayant un taux de LDL-C au-delà de 0,7 g/L, et ce malgré un traitement bien conduit par statine à la dose maximale tolérée. Il apparaît également que d'autres approches thérapeutiques pourraient apporter un complément dans l'optimisation du traitement en prévention secondaire. En effet, l'utilisation d'un inhibiteur sélectif de l'interleukine 1-β a réduit le risque de complications cardiovasculaires chez des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, et un syndrome inflammatoire chronique. Enfin, l'empagliflozine, inhibiteur du cotransport II sodium-glucose, et le liraglutide, analogue du glucagon-like peptide 1, ont abouti dans deux essais, EMPA-REG OUTCOME et LEADER, respectivement, à une réduction de la mortalité chez les diabétiques coronariens. Ces différentes avancées soulignent l'importance d'une mise à jour des recommandations européennes dans la prise en charge des coronariens chroniques, annoncée pour 2019.

Enfin, E. Puymirat et N. Danchin ont discuté l'intérêt et surtout l'importance de la personnalisation du traitement antithrombotique. En effet, l'hétérogénéité de la maladie coronaire chronique a été soulignée d'emblée et bien que l'aspirine reste à ce jour un traitement antithrombotique de référence, il apparaît que la place croissante des inhibiteurs du P2Y₁₂ ou d'un anticoagulant oral direct à faible dose, le rivaroxaban, pourrait être donc proposée à un groupe de patients sélectionnés. L'évaluation par un score de risque de la balance ischémie vs hémorragie reste l'élément primordial de la pertinence d'une approche personnalisée du traitement antithrombotique, avec la description de différents scores de risque hémorragique dont le score PRECISE-DAPT, définissant le risque hémorragique à court terme tandis que le score DAPT vise à définir le risque à plus long terme. D'autres scores ont été proposés, TRS-2P par exemple, mais la diffusion de ces scores en pratique clinique quotidienne reste limitée. L'étude PEGASUS a rapporté l'effet favorable sur les événements ischémiques de la réintroduction du ticagrélor à faible dose chez des patients de plus de 50 ans ayant des antécédents d'infarctus du myocarde de plus de 1 an et au moins un critère d'enrichissement âge ≥ 55 ans, diabète traité, ≥ deux antécédents d'infarctus du myocarde, lésions pluritronculaires ou insuffisance rénale. Enfin, E. Puymirat et N. Danchin ont mis en perspective les résultats de l'étude COMPASS dans différents sous-groupes en fonction de l'âge, du sexe, du poids, des facteurs de risque, de la fonction rénale ou encore de la présence d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Bonne lecture !

Liens d'intérêts

Le Pr Yves Cottin déclare avoir reçu des honoraires pour participation à un congrès, communications, actions de formation, participation à un groupe d'experts, et conseil de Novartis, Pfizer, Servier, BMS, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novonorm ; pour aide pour le travail soumis pour publication, de Novartis.

Le Pr Ariel Cohen déclare avoir reçu des fonds de recherche de ARS, Boehringer Ingelheim, Novartis, RESICARD ainsi que des honoraires de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Novartis, Pfizer.

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] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e67-492.

Y. Cottin^a, A. Cohen^{b*}

^aDépartement de cardiologie, hôpital universitaire,
21000 Dijon, France

^bService de cardiologie, hôpital Saint-Antoine,
184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France

*Auteur correspondant :
Adresse e-mail : ariel.cohen@aphp.fr (A. Cohen).