# Le syndrome coronarien aigu : qui est à risque?

#### Réda Ibrahim, MD

Présenté à l'Université de Montréal dans le cadre de la conférence intitulée *La cardiologie du praticien*, le 3 octobre 2003

Quelle est la démarche clinique à adopter avec un patient qui présente des douleurs thoraciques?

## 1. L'identification des patients avec syndrome coronarien aigu

L'identification des patients avec syndrome coronarien aigu (SCA) est d'abord basée sur les antécédents cliniques (tableau 1). L'examen physique priorise les signes permettant de soupçonner de l'ischémie : instabilité hémodynamique, présence d'un 3° ou 4° bruit cardiaque, surchage ou arythmie.

L'investigation initiale, lors de la présentation clinique du patient, inclut un électrocardiogramme de repos et des enzymes cardiaques (idéalement, les troponines). Il est très important de différencier un SCA avec et sans élévation du segment ST. Les patients présentant un SCA avec élévation du segment ST

#### Le cas de Madame Francœur

Madame Francœur, une dame âgée de 65 ans présentant des antécédents familiaux de maladie coronarienne, d'hypertension artérielle et de tabagisme, se présente au centre hospitalier pour des douleurs rétrosternales prolongées au repos. L'électrocardiogramme de repos démontre des ondes T inversées dans les dérivations inférieures et les troponines T cardiaques à l'admission sont négatives. Un diagnostic d'infarctus sans élévation du segment ST inférieur Killip 1 probable est alors posé à l'urgence. La patiente est ensuite rapidement soulagée par de l'oxygène (2 litres/minute via une lunette nasale), de la nitroglycérine sous-linguale, puis par voie intraveineuse (IV, (10 µg/minute) et des béta-bloqueurs (métoprolol, 5 mg, IV, puis 25 mg, par voie orale (PO), 2 fois par jour [BID]). L'omnipraticien en service lui prescrit également de l'acide acétylsalicylique (325 mg à croquer, puis 80 mg en comprimés enrobés, une fois par jour [die]), de l'énoxaparine (30 mg, IV, puis 1 mg/kg sous-cutané aux 12 heures) et de l'atorvastatine (20 mg, PO, DIE, au coucher).

#### Huit heures plus tard...

Huit heures après son admission à l'urgence, les troponines de M<sup>me</sup> Francœur s'élèvent à 0,5 (normale ≤ 0,04 mg/L). Le diagnostic d'infarctus est alors confirmé. Une dose de charge de clopidogrel de

300 mg PO est donnée, suivie de 75 mg PO, DIE. La patiente est ensuite transférée à l'unité coronarienne. Après une stratification du syndrome coronarien aigu par l'intensiviste, M<sup>me</sup> Francœur est jugée à haut risque et une coronarographie est demandée. En attendant son



examen, elle développe des douleurs rétrosternales récidivantes et une perfusion IV d'antiplaquettaires est débutée (eptifibatide, 180  $\mu$ g/kg en bolus, puis 2  $\mu$ g/kg/minute) avec un contrôle des symptômes.

Une coronarographie démontre de l'athéromatose légère à l'artère coronaire gauche et une sténose significative de l'ordre de 80 % au tiers moyen d'une artère coronaire droite dominante. Une angioplastie avec implantation d'un tuteur endovasculaire est effectuée avec succès. En post-procédure, l'hémodynamicien recommande de poursuivre l'administration d'eptifibatide durant 18 à 24 heures et de cesser la prise d'énoxaparine ainsi que celle de nitroglycérine IV.

Que faites-vous ensuite? Voir la suite du cas en page 84.

#### Tableau 1

### Les antécédents cliniques

## Maladie cardiaque athérosclérotique (MCAS) connue ou non

- Angine
- Infarctus
- Angioplastie
- Pontages

#### Facteurs de risque traditionnels de maladie coronarienne

- Antécédents familiaux
- Âge
- Sexe masculin
- Femme post-ménopausée
- · Hypertension artérielle
- Dyslipidémie
- Diabète
- Tabagisme

#### Présentation clinique

- · Douleur typique ou non
- Équivalent angineux

démontrent habituellement une rupture de plaque athérosclérotique avec formation d'un thrombus complètement occlusif et la situation évolue généralement vers un infarctus transmural avec onde Q. Pour ce qui est des patients sans élévation du segment ST, ils présentent eux aussi habituellement une rupture de plaque, mais celle-ci est associée à un thrombus fibrino-plaquettaire (par hémostase primaire) obstructif mais pas complètement occlusif. L'élévation ou non

Le **Dr Ibrahim** est cardiologue, Institut de Cardiologie de Montréal.

des marqueurs cardiaques différencie les patients avec angine instable des patients avec infarctus sans élévation du segment ST. Notez que l'emploi des termes « angine instable à haut risque », « infarctus non Q » et « infarctus Q » n'est plus recommandé aujourd'hui.

Au sujet des troponines, elles sont plus sensibles et plus spécifiques que les marqueurs traditionnels (créatine kinase (CPK, CPKMB), aspartate aminotransférase [AST] et lacticodéshydrogénase [LDH]).

En se basant sur l'évaluation initiale à l'urgence, il faut tenter de classer les patients en quatre groupes :

- Il ne s'agit pas d'un SCA (douleur non coronarienne).
- 2. Il s'agit peut-être d'un SCA.
- 3. Il s'agit d'un SCA probable, mais non à haut risque.
- 4. Il s'agit d'un SCA probable et à haut risque.

## 2. La stratification du patient avec SCA

Une stratification précoce des patients avec SCA est essentielle, car elle permet d'orienter les patients peu de temps après leur arrivée à l'hôpital, elle prédit le risque futur d'événements cardiaques et elle guide le choix du traitement.

L'identification des patients à haut risque est basée sur des caractéristiques reliées :

- 1. Aux patients (âge avancé, maladie cardiaque athérosclérotique [MCAS] connue, dysfonction ventriculaire gauche, diabète);
- 2. Au tableau clinique (douleur de novo et/ou crescendo et/ou prolongée et/ou au repos et/ou non soulagée par le traitement, instabilité hémodynamique, ischémie à l'électrocardiogramme, marqueurs cardiaques positifs);
- **3.** À l'aspect angiographique (thrombus ou non, etc.). Par esprit de synthèse, plusieurs échelles ont été développées afin d'évaluer le risque des patients, et celle étant probablement la plus utilisée est le *TIMI Risk Score* (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*).<sup>1</sup>

Ce modèle comprend 7 facteurs de risque indépendants d'importance égale (tableau 2). L'efficacité de cette technique a été démontrée et elle est facile à appliquer. Vous pouvez la télécharger sur le site Internet du groupe TIMI (www.timi.org). Les caractéristiques des patients à haut risque sont résumées au tableau 3.

## 3. Le traitement en fonction du degré de risque

Le principe de base du traitement des patients avec SCA est que plus les patients sont à risque élevé, plus ils bénéficient d'un traitement vigoureux. Les options thérapeutiques actuellement courantes les anti-plaquettaires oraux (acide acétylsalicyclique, ticlopidine, clopidogrel) et intraveineux (inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa), les antithrombotiques (héparine standard ou de faible poids moléculaire), les antiischémiques (béta-bloqueurs, anticalciques, nitrate, ballon intra-aortique) et la revascularisation (angioplastie, pontages).

Le traitement des patients avec douleur non coronarienne

n'est pas discuté dans le présent document. Pour ce qui est des patients avec SCA possible ou probable, le traitement recommandé est résumé au tableau 4.

#### L'acide acétylsalicylique

L'acide acétylsalicylique est un anti-plaquettaire faible, mais dont l'efficacité est prouvée hors de tout doute. Tous les essais cliniques portant sur l'acide acétylsalicylique par rapport aux SCA ont démontré une réduction consistante et non équivoque des événements cardiovasculaires, ceci incluant une diminution de la mortalité. De plus, les études en prévention secondaire démontrent un effet bénéfique

prolongé avec ce médicament.<sup>2</sup> L'on administre habituellement une dose de charge de 160 à 325 mg de comprimés à croquer pour un effet rapide, puis 80 à 160 mg de capsules enrobées DIE, une dose dont l'efficacité est comparable aux plus hautes doses, mais qui entraîne moins de toxicité gastro-intestinale.



#### Les thiénopyridines

Ces médicaments sont également de faibles anti-plaquettaires qui inhibent de façon irréversible l'agrégation plaquettaire en bloquant le récepteur de l'adénosine diphosphate. La ticlopidine (Ticlid®) n'est plus utilisée depuis l'arrivée du clopidogrel (Plavix®) en raison de son administration BID et de son risque plus élevé de cytopénie.

L'efficacité du clopidogrel a été prouvée auprès des SCA.

Dans l'essai CURE (*Clopidogrel unstable angina to prevent recurrent events*), les patients qui prenaient une combinaison d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel pendant une période allant de 3 à 12 mois (moyenne de 9 mois) ont présenté une diminution significative du point d'aboutissement primaire (combinaison infarctus/accident cérébrovasculaire/mortalité cardiovasculaire) de 20 % à 1 an (diminution de

#### Tableau 2

#### Le score de risque TIMI

#### 7 facteurs de risque indépendants d'importance égale (1 point)

- Personne âgée de 65 ans et plus
- Présence de 3 facteurs de risque de maladies cardiovasculaires ou plus (antécédents familiaux, diabète, hypertension, tabagisme et haut taux de lipides)
- Maladie coronarienne connue (≥ 50 %)
- Patient prenant déjà de l'acide acétylsalicylique
- Présence de plus d'un épisode d'angine au repos dans les 24 dernières heures
- Élévation des marqueurs cardiaques
- Déviation du segment ST ≥ 0,5 mm

Chaque facteur de risque équivaut à un point. Plus le pointage est élevé, plus le risque de souffrir d'événements cardiovasculaires est grand.

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

2,1 % en absolu, p < 0.001) par rapport aux patients qui prenaient seulement de l'acide acétylsalicylique.3 Ce bénéfice était préservé dans le sous-groupe de patients ayant été envoyés en hémodynamie pour angioplastie (PCI-CURE).4 L'on administre habituellement une dose de charge de 300 à 600 mg de clopidogrel,

## Tableau 3 Patients à haut risque

- Score de risque TIMI de 5,6 ou 7
- Patient âgé de plus de 75 ans
- Angor accéléré au cours des 48 dernières heures
- Douleur prolongée au repos (> 20 minutes)
- B3 ou râles nouveaux/progressifs
- Oedème pulmonaire d'allure ischémique
- Insuffisance mitrale nouvelle ou plus grave
- Hypotension, bradycardie, tachycardie
- Angine au repos avec Δ transitoire du ST de plus de 0,05 mV (c'est-à-dire une diminution du ST de plus de 0,5 mm ou une augmentation transitoire du ST de plus de 0,5 mm)
- Bloc de branche gauche (BBG), nouveau ou présumé nouveau
- Tachycardie ventriculaire soutenue
- Marqueurs cardiaques élevés de façon marquée (troponine T ou I de plus de 0,1 ng/mL)

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

#### Tableau 4 La conduite à tenir en phase aiguë

	•	, T
SCA possible	SCA probable non à haut risque	SCA probable et à haut risque
Acide acétylsalicylique	Acide acétylsalicylique	Acide acétylsalicylique
	Héparine ou HFPM <sup>2</sup>	Héparine ou HFPM
		+/- clopidogrel (Plavix <sup>®</sup> ) <sup>3</sup>
		+/- Anti- glycoprotéine IIB/IIIa
Coronarographie guidée par l'ischémie <sup>1</sup>	Coronarographie guidée par l'ischémie <sup>1</sup>	Coronarographie d'emblée

- Coronarographie seulement si nécessité suggérée par des tests non invasifs.
- 2. Héparine de faible poids moléculaire.
- Ne pas en donner d'emblée aux patients à haut risque d'avoir une opération chirurgicale (par exemple, maladie de trois vaisseaux avec dysfonction ventriculaire gauche ou tronc commun significatif).

suivie d'un comprimé (75 mg) DIE pour une période allant de 9 à 12 mois post-SCA.

#### L'inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa

Trois agents sont couramment disponibles.

- 1. L'abciximab est un anticorps murin humanisé dont la durée d'action est prolongée. Son usage est habituellement limité aux cardiologues hémodynamiciens lors de procédures à haut risque. Les deux autres molécules inhibent le récepteur de façon réversible et compétitive. Leur durée d'action est brève (2 à 3 heures) et leur utilisation est limitée par la fonction rénale.
- 2. Le tirofiban. L'efficacité du tirofiban (Aggrastat®) a été démontrée, entre autres, lors de l'étude PRISM-PLUS (Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms). Dans cet essai, le tirofiban, ajouté à l'acide acétylsalicylique et à de l'héparine standard chez 1 915 patients avec SCA et modifications de l'électrocardiogramme et/ou enzymes cardiaques positifs, a démontré

une diminution significative des décès, des infarctus et de l'ischémie réfractaire de 32 %.5

3. L'eptifibatide. Le bénéfice de l'eptifibatide (Integrilin®) a aussi été démontré dans plusieurs études. Dans l'étude PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy), menée chez 10 948 patients, on a observé une diminution des

décès et des infarctus de 9 %.6 Une méta-analyse des études portant sur ces molécules dans les SCA démontre une efficacité accrue chez les patients avec troponines positives, et ce, particulièrement chez ceux qui subissent une angioplastie.<sup>7</sup>

On administre donc ces agents chez les patients avec

SCA à haut risque. En raison du coût élevé de ces médicaments, il est raisonnable, dans une perspective canadienne, de réserver l'usage du tirofiban et de l'eptifibatide aux patients à très haut risque de décès ou d'infarctus (douleurs fréquentes et prolongées, ischémie réfractaire, hypotension, surchage, élévation transitoire du ST, dépression du ST de 2 mm ou dépression du ST de 1 à 2 mm avec CPK ou troponines positives).8



#### Les antithrombotiques

L'efficacité de l'héparine standard IV est prouvée. Les héparines à faible poids moléculaires (HFPM) sont également efficaces, sinon meilleures (énoxaparine, lors des études ESSENCE (*Efficacy safety subcutanenous enoxaparin in non-Q-wave coronary events*) et TIMI 11B, pour diminuer les

revascularisations urgentes). Elles comportent de nombreux avantages : administration sous-cutanée, moins de liaison protéique, moins d'activation plaquettaire et de thrombocytopénies induites par l'héparine, plus grande activité anti-Xa et aucun monitorage nécessaire). Les HFPM sont sécuritaires avec seulement un excès d'hémorragies mineures au site de l'injection locale.

#### Et Madame Francœur?

De retour dans son centre hospitalier le lendemain de l'angioplastie, la patiente est observée durant une période supplémentaire de 24 heures et la situation évolue bien. On lui recommande un programme de réhabilitation, on lui conseille de cesser de travailler pendant un mois et de ne pas conduire son automobile durant 48 heures. Sa médication est constituée de :

- Acide acétylsalicylique enrobée (81 mg, PO, DIE)
- Clopidogrel (75 mg, PO, DIE)
- Métoprolol (25 mg, PO, BID)
- Atorvastatine (20 mg, PO, DIE, au coucher)
- Ramipril (5 mg, PO, DIE)
- Nitroglycérine en vaporisateur (sublingual, au besoin)

Lors du suivi, le ramipril est augmenté à 10 mg, DIE, l'atorvastatine est majorée à 40 mg, PO, DIE, au coucher, pour atteindre les valeurs cibles de cholestérol (lipoprotéine de basse densité < 2,5 mmol/L). Le métoprolol est cessé en raison de fatigue et le clopidogrel est retiré de la thérapie au bout d'un an post-syndrome coronarien aigu et angioplastie avec tuteur.

L'utilisation de l'énoxaparine (Lovenox®) est généralement encouragée, particulièrement dans les centres sans service d'hémodynamie. Son administration ne contre-indique cependant en aucun temps une angioplastie subséquente précoce ou non.

#### La stratégie invasive

Cette stratégie implique une coronarographie précoce en vue d'une revascularisation par angioplastie ou pontages. La plupart des SCA sont causés par une occlusion thrombotique au site d'une sténose et seul le thrombus est influencé par le traitement médical, non pas la sténose. De plus, la déstabilisation d'une plaque causant le SCA ne représente souvent que la pointe de l'iceberg; les patients présentent souvent une atteinte coronarienne grave à la coronarographie (approximativement 20 % des patients ont un tronc

commun significatif ou une maladie de 3 vaisseaux avec dysfonction ventriculaire, 2 conditions qui nécessitent une chirurgie habituellement).<sup>10</sup>

Dans le cadre de l'étude FRISC II (*Fragmin during instability in coronary artery disease*), les décès et les infarctus ont été diminués de 12,1 à 9,4 % à 6 mois (*p* < 0,031) avec la stratégie invasive (en moyenne, après 6 jours de traitement médical) dans un contexte de traitement initial du SCA avec une héparine de faible poids moléculaire (daltéparine). L'étude TACTICS-TIMI 18 (*Treat angina with aggrastat and determine cost of therapy with an invasive or conservative strategy*) a également démontré l'efficacité de la stratégie invasive chez des patients traités avec de l'acide acétylsalicyclique, de l'héparine et du tirofiban. 12

#### Les autres médications

L'utilisation de nitrates chez les patients avec SCA est basée sur des principes physiopathologiques (diminution de la consommation en oxygène par le cœur associée à une augmentation de l'apport secondaire à une vasodilatation indépendante de l'endothélium) et sur une littérature extensive, quoique non contrôlée.

Peu de données à répartition aléatoire sont disponibles quant à l'utilisation des béta-bloqueurs pour traiter les SCA, mais des considérations physiopathologiques, ainsi que l'extrapolation des évidences chez les patients présentant d'autres syndromes ischémiques (angine stable, infarctus transmural, insuffisance cardiaque) suggèrent un bénéfice pour diminuer le travail cardiaque et la consommation d'oxygène par le cœur.

Les anticalciques de type non dihydropyridines (vérapamil, diltiazem) sont utilisés pour le contrôle des symptômes d'ischémie comme solution de rechange des béta-bloqueurs chez les patients qui ne peuvent tolérer ceux-ci.

Des statines doivent être prescrites à tous les patients admis avec un diagnostic de SCA et cette thérapie doit être poursuivie à long terme. Des données basées sur des

observations et dérivées d'études à répartition aléatoire (entre autres, de l'essai MIRACL [Myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering] avec l'atorvastatine suggèrent que le début précoce de la prise de cette classe de médicaments au cours de l'hospitalisation diminuerait les événements cliniques défavorables et

augmente le taux de traitement à long terme. 13

Les bénéfices des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont été prouvés chez les patients avec maladie coronarienne avec ou sans insuffisance cardiaque pour diminuer les événements cardiovasculaires. Les études portant sur les patients atteints d'une fonction ventriculaire préservée sont l'essai HOPE (Heart outcomes prevention evaluation), avec le ramipril et EUROPA (European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease), avec le périndopril. 14,1 Clin

#### Références

- Antman, EM, Cohen, M, Bernink, PJ, et coll.: The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 284(7):835, 2000.
- 2. Antithrombotic Trialists' Collaboration:
  Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 12:324(7329):71, 2002.

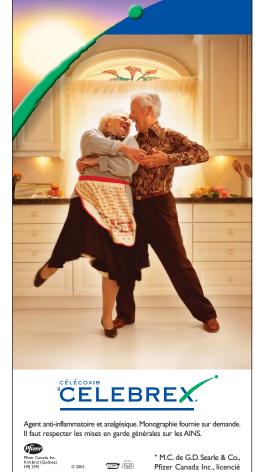
Erratum dans : BMJ 19:324(7330):141, 2002.

- Yusuf, S, Zhao, F, Mehta, SR, et coll.: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without STsegment elevation. N Engl J Med 345(7):494, 2001.
- Mehta, SR, Yusuf, S, Peters, RJ, et coll.: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 358(9281):527, 2001.
- Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction [erratum]. N Engl J Med 338(21):1488, 1998.

- PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein Ilb/Illa with eptifibatide in patients with acute coronary syn-dromes. The PURSUIT Trial InvestigatorsPlatelet Glycoprotein Ilb/Illa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. N Engl J Med 339(7):436, 1998.
- Chew, DP, Moliterno, DJ: A critical appraisal of platelet glycoprotein Ilb/Illa inhibition. J Am Coll Cardiol 36(7):2028, 2000. Review.
- 8. D, Fitchett, SG, Goodman, M, Gupta, et coll.: Preventing thrombosis: Update of first-line therapy in the management of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. Can J Cardiol 11(18):1179, 2002.
- 9. Antman, EM, Cohen, M, Radley, D, et coll.: Assessment of the treatment

effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. Circulation. 100(15):1602, 1999.

- 10. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--2002: summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). Circulation 106(14):1893, 2002.
- 11. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet 354(9180):708, 1999.
- Cannon, CP, Weintraub, WS, Demopoulos, LA, et coll.: Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein Ilb/Illa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 344(25):1879, 2001.
- Schwartz, GG, Olsson, AG, Ezekowitz, MD, et coll.: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL study: A randomized controlled trial. JAMA 285(13):1711, 2001.
- 14. Effects of an angiotensin-convertingenzyme inhibitor, ramiporil, on cardiovascular events in high-risk patients: The heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study. N Engl J Med 342(3):145, 2000
- 15. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 362(9386):782, 2003.



#### www.stacommunications.com



Cet article est disponible en ligne. Visitez *Le Clinicien*.