

Stratification du risque et stratégie thérapeutique

Syndrome coronarien aigu

Thomas Pilgrim, Stephan Windecker

Universitätsklinik für Kardiologie, Universitätsspital Bern, Schweiz

Résumé

- Le diagnostic précoce, la classification et la stratification du risque revêtent une importance cruciale pour le traitement du syndrome coronarien aigu (SCA). La télémédecine permet une transmission rapide de l'ECG, accélère le diagnostic et raccourcit le cheminement du patient.
- Au service des urgences, l'introduction de la troponine haute sensibilité a particulièrement accéléré l'exclusion précoce d'une lésion myocardique significative.
- Les patients atteints de SCA sans surélévation du segment ST (SCA non ST+) bénéficient d'une revascularisation précoce dans un délai de 24 heures en cas d'augmentation de la troponine ou de modifications ischémiques à l'ECG.
- Les patients présentant un angor réfractaire, une grave insuffisance cardiaque, un choc cardiogénique, des arythmies potentiellement mortelles ou une instabilité hémodynamique doivent être soumis d'urgence à une angiographie coronarienne, indépendamment des résultats de l'ECG.
- L'inhibition de l'agrégation plaquettaire est d'une importance capitale chez les patients atteints de SCA. De nouveaux antagonistes du récepteur P2Y12 de l'ADP, tels que le prasugrel et le ticagrelor, améliorent le pronostic en cas de SCA par rapport au clopidogrel.



© Kurt Kleemann | Dreamstime.com

Introduction

Le syndrome coronarien aigu (SCA) est la manifestation la plus fréquente de la maladie coronarienne et englobe l'infarctus avec surélévation du segment ST (STEMI) et le SCA sans surélévation du segment ST (SCA non ST+ : infarctus sans surélévation du segment ST et angor instable). Sur le plan étiologique, l'athérosclérose se trouve à l'origine des deux formes de SCA; tandis qu'en cas de STEMI, l'ischémie transmurale entraîne, en raison de l'occlusion totale d'une artère coronaire, des surélévations caractéristiques du segment ST dans au moins deux dérivations ECG correspondantes, il se peut qu'en cas de SCA non ST+, l'ECG révèle des dépressions du segment ST ou une négativation de l'onde T, voire absolument aucune anomalie de repolarisation. Contrairement au STEMI, en cas de SCA non ST+, le diagnostic initial repose sur une hausse des biomarqueurs cardiaques. Le STEMI et le SCA non ST+ se distinguent en termes de pronostic et de stratégie thérapeutique. Outre la surveillance cardiaque, les éléments centraux du traitement aigu sont l'inhibition médicamenteuse de l'agrégation plaquettaire et la revascularisation dans les délais (fig. 1).



Thomas Pilgrim



Stephan Windecker

SCA sans surélévation du segment ST

Le SCA non ST+ comprend l'angor instable et l'infarctus sans surélévation du segment ST. L'introduction de la troponine haute sensibilité a permis d'accélérer en particulier l'exclusion précoce et sûre d'une lésion myocardique pertinente. Parallèlement ont été observées, en raison du faible seuil de détectabilité, une baisse du nombre des patients présentant un diagnostic d'angor instable (dosage négatif de la troponine) et une hausse des diagnostics d'infarctus sans surélévation du segment ST.

Antiagrégants

Indépendamment de la revascularisation des vaisseaux coronaires, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire revêt un rôle central dans le traitement du SCA. Chez les patients atteints de SCA non ST+, les aspects principaux de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire sont la nature et le moment d'administration de la dose de charge, ainsi que la durée du double traitement antiagrégant plaquettaire en prévention secondaire. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire s'effectue d'une part au moyen de l'inhibition de la cyclo-oxy-

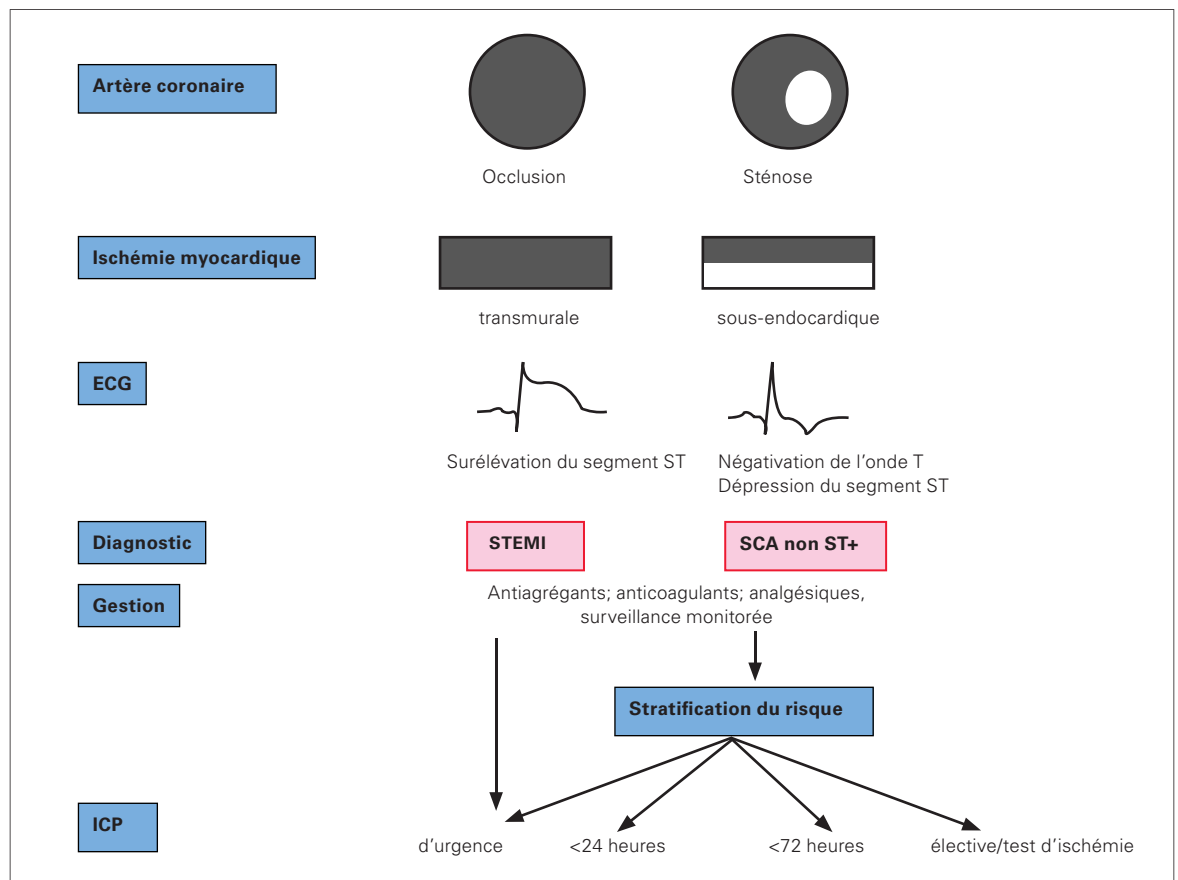


Figure 1: Syndrome coronarien aigu.

génase 1 par l'acide acétylsalicylique et, d'autre part, par l'inhibition de la sous-unité P2Y₁₂ du récepteur de l'ADP par le clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor. Selon les directives européennes, ces deux dernières substances sont à préférer au clopidogrel chez les patients atteints de SCA. Par rapport au clopidogrel, le prasugrel et le ticagrelor entraînent tous deux une inhibition de l'agrégation plaquettaire plus prononcée, plus efficace et moins variable et se distinguent par une entrée en action plus rapide.

Une étude comparative randomisée réalisée entre le clopidogrel et le prasugrel auprès de plus de 13 000 patients avec SCA et anatomie coronaire connue, ayant été soumis à une intervention coronarienne percutanée (ICP), a démontré, au bout d'un an, une réduction du critère composite de décès cardiovasculaire, infarctus myocardique non fatal et AVC non fatal pour le prasugrel, aux dépens toutefois d'un nombre plus important de complications hémorragiques pertinentes. L'action du prasugrel était particulièrement avantageuse chez les patients atteints de diabète sucré. En revanche, le bénéfice du prasugrel par rapport à celui du clopidogrel était incertain chez les patients ≥ 75 ans pour un poids < 60 kg et chez ceux ayant subi antérieurement un événement vasculaire cérébral,

auxquels cas un dosage réduit (5 mg au lieu de 10 mg) constitue une alternative possible [1].

L'étude PLATO a examiné l'efficacité du ticagrelor par rapport à celle du clopidogrel en termes de critère combiné (décès cardiovasculaire, infarctus myocardique et AVC) après un an d'utilisation chez plus de 18 000 patients atteints de SCA ayant été traités aussi bien de manière invasive que conservative. En plus d'une réduction du critère d'évaluation primaire pour le bras de traitement sous ticagrelor, l'étude a révélé également une baisse de la mortalité en faveur du ticagrelor. Le bénéfice du ticagrelor par rapport au clopidogrel a été observé non seulement chez les patients traités de manière invasive, mais aussi dans des cas de traitement conservatif. Le risque hémorragique de tous les saignements non liés à un pontage aorto-coronarien était accru par rapport à celui du clopidogrel [2].

En cas de confirmation du diagnostic de SCA, l'administration d'une dose de charge d'acide acétylsalicylique (150–300 mg p.o. ou 80–150 mg i.v.) est recommandée. Le moment de l'administration complémentaire d'un antagoniste du récepteur P2Y₁₂ de l'ADP (clopidogrel, ticagrelor ou prasugrel) doit être différencié. Pour l'instant, le ticagrelor et le prasugrel

sont tous deux préférés au clopidogrel dans les directives européennes en raison de leur efficacité supérieure. Mais, tandis que le ticagrelor peut aussi être utilisé chez les patients préalablement traités par clopidogrel, indépendamment de la stratégie thérapeutique (invasive ou conservative), le prasugrel ne doit être administré aux patients ayant été soumis à une ICP qu'après angiographie coronarienne. Des études récentes ont remis en question l'administration d'une dose de charge précoce de clopidogrel chez les patients atteints de SCA non ST+. Une réduction des événements cardiaques, mais pas de la mortalité, a été documentée dans une méta-analyse chez des patients atteints de SCA ayant reçu un traitement préalable à base de clopidogrel. Chez des patients atteints de SCA non ST+ et pour lesquels une angiographie coronarienne était prévue, l'étude randomisée ACCOAST n'a révélé aucune réduction des événements ischémiques dans le bras de traitement avec administration préalable d'une dose de charge de prasugrel; en revanche, un risque hémorragique accru a été observé par rapport à une initiation du traitement à la suite de l'ICP. C'est pourquoi actuellement, l'administration de prasugrel ne peut être recommandée avant l'établissement du procédé thérapeutique au moyen de l'angiographie coronarienne. Dans l'étude PLATO, le ticagrelor a été, quant à lui, administré quatre heures en moyenne avant la réalisation d'une angiographie coronarienne et le bénéfice à long terme était visible indépendamment de la stratégie thérapeutique (invasive versus conservative), d'où la possibilité d'administrer du ticagrelor déjà au moment de l'établissement du diagnostic clinique.

La durée de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire s'élève à douze mois pour les patients présentant un syndrome coronarien aigu, qu'une intervention coronarienne ait été effectuée ou pas [3].

Anticoagulants

En plus de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, une anticoagulation parentérale avec évaluation soigneuse du risque hémorragique est indiquée quelle que soit la stratégie thérapeutique (invasive versus conservative). Les divers anticoagulants inhibent la cascade de coagulation de manière directe ou indirecte par la thrombine ou le facteur Xa. Les patients ayant récemment été soumis à une intervention coronarienne sont souvent traités par héparine non fractionnée, car la coagulation peut être étroitement surveillée et adapté en déterminant le temps de coagulation (Activated Clotting Time, ACT). En revanche, le fondaparinux, inhibiteur sélectif du facteur Xa, offre aux patients atteints de SCA non ST+ le meilleur

équilibre entre sécurité et efficacité. Sous fondaparinux, le risque hémorragique a diminué de moitié dans l'étude OASIS-5 par rapport à celui de l'énoxaparine, une héparine de bas poids moléculaire, et ce pour un bénéfice comparable en termes d'événements ischémiques. Lors d'une intervention coronarienne, les patients sous traitement anticoagulant par fondaparinux doivent obligatoirement recevoir en supplément une héparine non fractionnée. En revanche, pour les patients traités par l'héparine de bas poids moléculaire énoxaparine, l'administration peut être poursuivie pendant l'intervention coronarienne. L'anticoagulation doit être maintenue au moins jusqu'à l'intervention coronarienne et, en cas d'attitude conservative, jusqu'à la sortie de l'hôpital.

Stratification du risque

La stratification précoce du risque revêt une importance capitale pour l'évaluation du pronostic, de la voie thérapeutique et l'établissement de la stratégie de revascularisation chez les patients atteints de SCA non ST+. La stratification du risque s'effectue conformément aux directives de la Société Européenne de Cardiologie sur la base de critères fixes et intègre le score de risque GRACE [4]. Les patients présentant un angor réfractaire, une grave insuffisance cardiaque, un choc cardiogénique, des arythmies potentiellement mortelles ou une instabilité hémodynamique doivent être soumis d'urgence (<2 heures) à une angiographie coronarienne avec revascularisation potentielle comme en cas de STEMI, indépendamment des résultats de l'ECG et de la détermination des biomar-

Tableau 1: Stratification du risque de SCA non ST+.

Critères primaires

1. Hausse ou baisse significative de la troponine
2. Modifications dynamiques du segment ST ou de l'onde T (symptomatiques ou asymptomatiques)
3. Score GRACE* >140

Critères secondaires

4. Diabète sucré
5. Insuffisance rénale (DFGe <60 ml/min/1,73 m²)
6. Altération de la fonction ventriculaire gauche (FEVG <40%)
7. Angor précoce post-infarctus
8. Intervention coronarienne percutanée récente
9. Antécédent de PAC
10. Score de risque GRACE* moyen à élevé

* Variables du score de risque GRACE (www.gracescore.org): âge, fréquence cardiaque, pression systolique, classe de Killip, créatine, déviation du segment ST, élévation de la troponine, arrêt cardiaque au moment de la présentation.

queurs. Chez les patients présentant au moins un critère primaire de risque élevé conformément au tableau 1, une angiographie coronarienne est recommandée dans les 24 heures. Les patients présentant un risque inférieur, mais au moins un critère secondaire de risque élevé conformément au tableau 1, doivent être examinés au moyen d'une angiographie coronarienne dans un délai de 72 heures et pendant leur hospitalisation. Les patients présentant un risque faible, ne remplissant aucun des critères énoncés dans le tableau 1, peuvent quitter l'hôpital avant d'être soumis à une mise au point non invasive de l'ischémie.

Stratégie de revascularisation

Chez les patients dont la maladie touche plusieurs vaisseaux, la décision entre stratégie de revascularisation percutanée ou chirurgicale s'oriente sur l'hémodynamique ainsi que le nombre et la complexité des lésions coronariennes [4]. Les patients instables sur le plan hémodynamique devraient être immédiatement soumis à une intervention coronarienne percutanée (ICP) portant sur les lésions «coupables». Chez les patients stables sur le plan hémodynamique, la prise de décision entre intervention coronarienne percutanée et pontage aorto-coronarien se déroule comme dans le cas de patients atteints de maladie coronarienne stable, en estimant le nombre de vaisseaux coronaires concernés et la complexité angiographique. Cette dernière intègre la localisation et la longueur des sténoses, l'implication de bifurcations et calcifications et peut être résumée dans un score (score SYNTAX, www.syntaxscore.com). Les patients présentant une maladie coronarienne touchant plusieurs vaisseaux et un score SYNTAX ≤ 22 peuvent être revascularisés aussi bien par voie percutanée que chirurgicalement, tandis que, chez ceux dont le score SYNTAX est plus élevé, le pontage s'est avéré supérieur à l'ICP.

Infarctus myocardique avec surélévation du segment ST

Le diagnostic de l'infarctus myocardique avec surélévation du segment ST (STEMI) se fait au moyen de l'ECG. L'enregistrement précoce d'un ECG sur place ou dans l'ambulance, ainsi que la transmission immédiate et l'évaluation réalisée par un urgentiste ou cardiologue expérimenté évite le détour via un hôpital non équipé d'un laboratoire de cathétérisme cardiaque et raccourcit le transport du patient vers l'hôpital de destination.

La durée totale d'ischémie décrit l'intervalle entre le début des symptômes et la reperfusion, et revêt une im-

portance pronostique cruciale. En raison de la tolérance limitée à l'ischémie du tissu myocardique, le bénéfice d'une reperfusion est maximal durant les deux à trois premières heures. Une intervention coronarienne percutanée primaire est indiquée chez tous les patients pour lesquels le délai entre le premier contact médical et l'ICP primaire est inférieur à 120 minutes (*first medical contact to balloon*). L'intervalle (*door-in to door-out time*) s'écoulant entre la présentation auprès du personnel de premiers soins et le transfert dans un hôpital équipé d'un laboratoire de cathétérisme cardiaque fonctionnant en continu (24 heures sur 24/7 jours sur 7) devrait être inférieur à 30 minutes, et le «door-to-balloon time» (DTB) à l'hôpital central inférieur à 60 minutes. En Suisse, du fait des distances raisonnables et du système de secours bien développé, l'intervalle entre le premier contact médical et l'ICP peut être, dans la plupart des cas, maintenu au-dessous des 90 minutes visées. Si le patient se présente avec un STEMI dans un délai de deux heures après le début de la douleur et qu'un délai >120 minutes est prévu, il convient d'effectuer une fibrinolyse. Même en cas de lyse réussie, une angiographie coronarienne est indiquée dans les 24 heures après survenue de la douleur (ICP facilitée).

Antiagrégants plaquettaires

Chez les patients présentant un STEMI, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire repose sur une association entre l'acide acétylsalicylique et un inhibiteur puissant de P2Y₁₂. Une métaanalyse d'études randomisées comparant de nouveaux inhibiteurs de P2Y₁₂ au clopidogrel a révélé un rapport bénéfice/risque particulièrement favorable en faveur des nouveaux antiagrégants chez les patients ayant bénéficié d'une ICP dans le cadre d'un STEMI. Le traitement par les nouveaux antiagrégants plaquettaires était associé à un risque de mortalité réduit, sans risque accru de complications hémorragiques. Dans l'étude TRITON-TIMI 38, l'analyse du sous-groupe de patients présentant un STEMI a révélé un risque réduit de survenue d'une thrombose sur stent et d'un infarctus myocardique sous traitement par prasugrel par rapport au traitement par clopidogrel. Les résultats de l'analyse de sous-groupe de l'étude PLATO indiquaient, de manière consistante avec l'étude principale, une réduction du critère combiné (décès cardiovasculaire, infarctus myocardique, AVC) sous traitement par ticagrelor par rapport au traitement par clopidogrel. En comparaison directe avec le clopidogrel, ni le prasugrel, ni le ticagrelor n'étaient associés à un risque hémorragique accru chez les patients atteints de STEMI.

L'administration d'une dose de charge aux patients présentant un STEMI avec un inhibiteur de P2Y₁₂ dès

le trajet vers le laboratoire de cathétérisme cardiaque est associée à une réduction des événements ischémiques pour un risque hémorragique demeurant identique. Grâce à l'entrée en action plus rapide des nouveaux antiagrégants plaquettaires par rapport au clopidogrel, une autre possibilité de raccourcissement de la durée d'ischémie s'ouvre en conséquence. Dans l'étude randomisée ATLANTIC, une dose de charge précoce de ticagrelor durant le transport vers l'hôpital a été comparée à une initiation plus tardive au moment de l'ICP primaire. La dose de charge précoce de ticagrelor s'est avérée sûre en termes de risque hémorragique, mais n'a révélé aucun bénéfice concernant la reperfusion avant l'ICP. Les résultats indiquaient en revanche une réduction potentielle des thromboses sur stent aiguës après administration précoce d'une dose de charge.

Anticoagulants

Les patients présentant un STEMI nécessitent une anticoagulation parentérale avec évaluation soigneuse du risque hémorragique. L'héparine non fractionnée est la plus souvent utilisée et présente un profil bénéfice/risque favorable. Bien que la bivalirudine soit associée à peu de complications hémorragiques, elle s'accompagne d'un risque accru de thrombose sur stent. L'héparine de bas poids moléculaire énoxaparine représente une alternative à l'héparine non fractionnée.

Intervention coronarienne percutanée primaire

L'intervention coronarienne percutanée primaire est le traitement de reperfusion préféré et a pour objectif de déboucher d'urgence le vaisseau à l'origine de l'infarctus. Le traitement concomitant de sténoses coronariennes qui ne sont pas directement responsables de l'infarctus est indiqué chez les patients présentant un choc cardiogénique ou des signes ischémiques persistants malgré une ICP de l'artère à l'origine de l'infarctus. Plusieurs études randomisées fournissent toutefois des indices en faveur d'un bénéfice potentiel d'un traitement concomitant ou par triage, non seulement de l'artère responsable de l'infarctus, mais de tous les vaisseaux coronaires malades, même chez les patients STEMI qui sont stables sur le plan hémodynamique. Dans l'étude IABP-SHOCK II, la mise en place d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique pour soutenir mécaniquement la circulation sanguine chez les patients présentant un infarctus myocardique aigu compliqué par un choc cardiogénique n'a pas réduit la mortalité après 30 jours et n'est plus recommandée.

Au cours des dernières années, les stents coronaires actifs à libération de médicaments (DES, *drug-eluting stents*) se sont imposés par rapport aux stents nus (BMS, *bare-metal stents*) pour toutes les indications et tous les groupes de patients. Le risque de thrombose sur stent à long terme légèrement accru suite à l'implantation de stents à élution de médicaments de première génération a pu être réduit avec les générations suivantes, en utilisant un maillage plus mince, des polymères biocompatibles et en réduisant la dose de médicament.

Deux études randomisées ont examiné la sécurité et l'efficacité des stents à élution de médicaments de nouvelle génération par rapport aux stents nus en cas de STEMI et ont montré, dans une analyse groupée, un risque inférieur de thrombose sur stent ou de récurrence d'infarctus par rapport aux stents coronaires nus. L'aspiration manuelle de matériel thrombotique comme stratégie primaire de recanalisation d'occlusions vasculaires chez les patients atteints de STEMI ne s'est pas imposée en tant qu'étape routinière devant le ballon de dilatation et l'implantation de stent en cas de STEMI, mais revêt une importance chez certains patients présentant une charge thrombotique élevé et un flux sanguin réduit après ICP.

Veillez également consulter en complément de cet article: Classification, diagnostic, premiers soins, stratégie thérapeutique et post-traitement: Mise à jour sur l'infarctus myocardique. Wyss C, Corti R, Reho I, Vurma M, Biaggi P, Hürlimann D, Klainguti M, Noll G. Forum Médical Suisse. 2015;15(7):144-51.

Financement/ Conflits d'intérêt

Support de l'institution par Abbott, Biotronik, Boston Scientific, Edwards Lifesciences, Medtronic, Medicines Company et St. Jude. SW a reçu des honoraires pour des exposés par Astra Zeneca, Eli Lilly, Abbott, Biotronik, Boston Scientific, Bayer et Biosenses.

Références

- 1 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2001-15.
- 2 Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, et al.; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57.
- 3 Pilgrim T, Windecker S. Antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease. *Heart*. 2014 Nov 15;100(22):1750-6.
- 4 Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014 Oct 1;35(37):2541-619.

Correspondance:
Prof. Stephan Windecker
Chefarzt
Universitätsklinik
für Kardiologie
Universitätsspital Bern
CH-3010 Bern
stephan.windecker[at]
insel.ch