



HAL
open science

Place des anti-plaquettaires dans le traitement du SCA : rôle du pharmacien d'officine

Nathan Delhayé

► **To cite this version:**

Nathan Delhayé. Place des anti-plaquettaires dans le traitement du SCA : rôle du pharmacien d'officine . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01542814

HAL Id: dumas-01542814

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01542814>

Submitted on 20 Jun 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 19 JUIN 2017

PAR

DELAYE Nathan

Né(e) le 27 novembre 1989 à Saint Jean de Braye

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**PLACE DES ANTI – PLAQUETTAIRES DANS LE TRAITEMENT DU SCA :
RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

JURY :

Président : Pr. CAMOIN Laurence

Membres : Dr. AUGIER Thierry

Dr. ALBANESE Brigitte

Dr. MASCARAU Frédéric

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 19 JUIN 2017

PAR

DELAYE Nathan

Né(e) le 27 novembre 1989 à Saint Jean de Braye

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**PLACE DES ANTI – PLAQUETTAIRES DANS LE TRAITEMENT DU SCA :
RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

JURY :

Président : Pr. CAMOIN Laurence

Membres : Dr. AUGIER Thierry

Dr. ALBANESE Brigitte

Dr MASCARAU Frédéric

REMERCIEMENTS

A ma présidente et directrice de thèse, Mme le Professeur Laurence CAMOIN,

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour sa patience et sa disponibilité. Je vous remercie également pour toutes ces années d'études et ce savoir que vous nous avez transmis qui m'a donné goût à l'hématologie.

A M. Thierry AUGIER,

Pour avoir accepté d'être présent dans ce jury de thèse. Merci à vous, également, pour ces années de fac passionnantes et pour votre implication dans notre formation pour devenir pharmacien d'officine.

A Mme. Brigitte ALBANESE,

Pour avoir immédiatement accepté, et avec une grande bienveillance, mon invitation à participer à ce jury de thèse.

A M. Frédéric MASCARAU,

Pour m'avoir offert la chance de devenir pharmacien assistant d'une officine chaleureuse et dynamique. Merci pour la confiance que vous m'accordez, vous et Isabelle.

A mes parents,

Pour m'avoir soutenu durant toutes ces années d'études. Si aujourd'hui je mène la vie que je veux, c'est grâce à vous.

A toi Maman, la femme la plus courageuse qu'il m'ait été donné de rencontrer. Ta volonté de me voir réussir, ton soutien sans faille et ton amour contribuent largement au bonheur que je vis chaque jour.

A toi Papa, pour ton humour à « deux balles » qui m'a toujours permis de dédramatiser. Tu vois finalement je deviens docteur avant mes 40ans !!

A mes quatre grands parents,

Pour m'avoir transmis, chacun dans votre domaine, des valeurs et un savoir inestimables. Tous ces souvenirs avec vous en vacances en caravane, à la piscine, dans les melons etc... je les garderai toute ma vie.

Je dédie cette thèse à Mamie Paulette qui aurait, je pense, été fière de voir son petit-fils docteur en pharmacie.

A ma petite famille rapportée : Christine, Pauline et Max,

Pour tous ces bons moments partagés depuis tant d'années.

A ma Chèche,

Pour toutes ces années d'amitié, d'écoute et de bons petits plats. Une amie comme toi, dans une vie, c'est un trésor ! Sans oublier Max pour avoir participé à l'évolution fulgurante de ma culture cinématographique.

A mes Bèès : La Loute, Didier et Sofia,

Pour tous ces bons moments partagés depuis des années. Merci de m'accepter sans conditions avec mes blagues à la con ! Vous êtes les meilleurs.

A Maxime,

Pour ton soutien précieux pendant l'élaboration de cette thèse et tout le reste. Tu es de ces personnes qu'on ne rencontre qu'une seule fois dans une vie.

A tous mes amis : Ma Corsinette, Toinou, Laeti, Harold, Yoyo, Karen, Claire, Jess, Laurie et tous ceux que j'ai oublié,

Pour tous ces moments de joie, de partage et de conneries !!

Je remercie également toutes les personnes présentes à ma thèse.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

<i>Introduction</i>	3
<i>Le Syndrome Coronarien Aigu</i>	6
1. Rappels anatomiques et physiopathologiques	7
1.1. L'artère coronaire droite	7
1.2. L'artère coronaire gauche	8
1.3. Physiopathologie du syndrome coronarien aigu	8
2. Epidémiologie et Prévalence	10
2.1. Hospitalisation pour infarctus du myocarde.....	11
2.2. Evolution des facteurs de risque	12
2.3. Evolution des traitements	14
3. Manifestations cliniques	15
4. Diagnostic	17
4.1. Diagnostic clinique	17
4.2. L'ECG	18
4.2.1. SCA ST+	20
4.2.2. SCA ST-	20
4.3. Diagnostic biochimique.....	21
4.3.1. La Troponine	21
4.3.2. La CK-MB	23
4.3.3. La Myoglobine.....	24
4.3.4. Les autres marqueurs biochimiques	25
4.4. Autres techniques de diagnostic	26
4.4.1. La coronarographie.....	26
4.4.2. L'échocardiographie	27
4.4.3. L'IRM cardiaque	27
4.4.4. Le coroscanner	28
<i>Prise en Charge Médicamenteuse du SCA</i>	29
1. Les Bêta-bloquants	30
1.1. Mécanisme d'action.....	31
1.2. Indications dans le traitement du SCA.....	32
1.2.1. Contexte d'un syndrome coronarien aigu	32
1.2.2. Prévention secondaire post-infarctus	34
1.3. Effets indésirables et contre-indications.....	35
2. Les Statines	36
2.1. Mécanisme d'action.....	36
2.2. Indications dans le traitement du SCA.....	38
2.2.1. Prévention primaire.....	38
2.2.2. Prévention secondaire	39
2.3. Effets indésirables et contre-indications.....	40

3. Les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	42
3.1. Mécanisme d'action.....	42
3.2. Indications dans le traitement du SCA.....	44
3.3. Effets indésirables et contre-indications.....	45
4. Contrôle des facteurs de risque	47
4.1. Le tabagisme	47
4.2. L'hypertension artérielle	48
4.3. Le diabète.....	49
4.4. Les facteurs psychosociaux.....	51
4.5. L'hygiène de vie.....	52
 Les Antiagrégants Plaquettaires.....	 54
1. Rappels : Hémostase primaire et plaquettes.....	55
2. Les antiagrégants plaquettaires.....	58
2.1. Aspirine et AINS.....	59
2.1.1. Mode d'action.....	59
2.1.2. Pharmacocinétique.....	60
2.1.3. Effets indésirables et résistances.....	61
2.1.4. Indications et rôle du pharmacien	62
2.2. Les Thiénoxyridines.....	66
2.2.1. La ticlopidine.....	67
2.2.2. Le clopidogrel.....	68
a) Mode d'action.....	69
b) Pharmacocinétique.....	70
c) Etude CAPRIE.....	71
d) Etude CURE	74
e) Résistances au clopidogrel.....	76
f) Indications et rôle du pharmacien	77
2.2.3. Le prasugrel	79
a) Mode d'action et pharmacocinétique	79
b) Etude TRITON-TIMI 38.....	80
c) Indications et rôle du pharmacien	83
2.3. Le Ticagrelor	85
2.3.1. Mode d'action et pharmacocinétique	85
2.3.2. Etude PLATO	86
2.3.3. Indications et rôle du pharmacien	90
2.4. Le Dipyridamole.....	92
2.5. Les Anti-GPIIb/IIIa	93
2.6. Apport de la biologie dans le suivi du traitement antiagrégant	95
2.6.1. Le temps d'occlusion PFA 100.....	95
2.6.2. L'agrégation plaquettaire.....	96
2.6.3. Le VASP.....	98

<i>Les Situations à Risque</i>	101
1. FA et SCA : prise en charge du risque thrombotique ; adaptation de la thérapeutique.	102
1.1. La fibrillation atriale	102
1.2. Prise en charge thérapeutique	105
1.2.1. <i>Traitement anticoagulant</i>	105
1.2.2. <i>Traitement anti-arythmique et contrôle de la fréquence cardiaque</i>	111
1.3. Cas particulier : Fibrillation atriale et syndrome coronarien aigu	114
2. Co-médication AVK/AAP	116
3. Conseils en situation chirurgicale	121
<i>Conclusion</i>	126
<i>Bibliographie</i>	129

ABREVIATIONS

AAP : Antiagrégants Plaquettaires

ADP : Adénosine Phosphate

AGII : Angiotensine II

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

ARAII : Antagonistes des Récepteurs à L'Angiotensine II

ASA : Aspirine

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

CK-MB : Créatine Kinase – MB

COX : Cyclo-oxygénase

CPK : Créatine PhosphoKinase

CRP : C-Reactive Protein

ESC : European Society of Cardiology

FA : Fibrillation Atriale

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

GMPc : Guanosine Monophosphate Cyclique

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : Hémoglobine Glyquée

HDL : High-Density Lipoprotein

HTA : Hypertension Artérielle

IDM : Infarctus Du Myocarde

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

INR : International Normalised Ratio

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intra-Veineuse

LDL : Low-Density Lipoprotein

NO : Monoxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDP : Plasma Dépourvu de Plaquette

PFA : Platelet Function Analyzer

PRP : Plasma Riche en Plaquettes

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

VASP : Vasodilatator Stimulated Phosphoprotein

Introduction

Les maladies cardiovasculaires représentent, à l'heure actuelle, l'une des premières causes de mortalité dans les pays industrialisés, malgré un net recul depuis les années 80 du fait de la meilleure prise en charge en prévention secondaire et des avancées dans le domaine du diagnostic.

Le syndrome coronarien aigu se place notamment en tête des décès d'origine cardiovasculaire.

La physiopathologie de ces accidents coronariens aigus est aujourd'hui bien connue et consiste généralement en une rupture d'une plaque d'athérome, responsable d'une brèche endothéliale avec mise à nu du noyau lipidique, hautement thrombogène.

Ce sont les plaquettes, petites cellules circulantes anucléées, qui viennent former le clou hémostatique responsable de l'occlusion partielle ou totale de l'artère coronaire aboutissant à l'infarctus du myocarde.

Le tableau clinique dans sa forme typique est représenté par une douleur thoracique rétrosternale, constrictive, souvent irradiante dans l'un des membres supérieurs, conduisant à une consultation rapide en milieu hospitalier.

Bien que très courantes, ces pathologies ischémiques peuvent être évitées par un contrôle des facteurs de risque et des mesures hygiéno-diététiques adaptées en prévention primaire.

Une fois le diagnostic établi, grâce aux techniques d'imagerie, l'ECG et la biologie, un traitement médicamenteux doit être mis en place afin de contrôler tous les facteurs susceptibles d'induire une récurrence du syndrome coronarien. Ainsi le traitement « BASIC » associe les bêtabloquants pour le contrôle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, les statines pour réduire le taux de cholestérol, les IEC pour lutter contre l'hypertension artérielle, le contrôle des facteurs de risque et enfin, les antiagrégants plaquettaires pour éviter la formation d'un thrombus.

Ce sont ces antiplaquettaires qui représentent la pierre angulaire du traitement du SCA.

Cette catégorie de médicaments inhibe l'action des plaquettes de façon réversible ou irréversible selon différents procédés, permettant d'éviter la survenue d'accidents thromboemboliques.

Bien que très efficace, une telle thérapeutique nécessite une surveillance particulière du fait des effets secondaires principalement hémorragiques et des risques d'inefficacité d'action sur la fonction plaquettaire par des phénomènes de résistance au traitement et/ou de mauvaise observance.

Dans la situation d'un traitement par antiagrégants, il est également nécessaire d'identifier les situations à risque afin que la prise en charge du patient soit optimale. Toutes pathologies annexes, notamment cardiovasculaires (ex : fibrillation atriale), toute co-médication ou situation chirurgicale programmée doivent être étudiées avant d'établir un schéma de prise en charge de la maladie coronarienne.

Devant un diagnostic de syndrome coronarien aigu, qui relève d'une situation d'urgence thérapeutique, le pharmacien semble jouer un rôle qu'il est important de définir. En effet, bien au-delà de la simple délivrance de médicaments, le praticien officinal et hospitalier intervient en prévention primaire et secondaire permettant un suivi de qualité pour une pathologie lourde de conséquences.

Le Syndrome Coronarien Aigu

1. Rappelsanatomiques et physiopathologiques

Le cœur est l'organe qui permet la distribution sanguine de toutes les régions du corps allant du cerveau aux membres inférieurs, en leur apportant le nécessaire à leur bon fonctionnement (nutriments, oxygène etc..) au moyen d'un réseau vasculaire très élaboré.

Néanmoins, étant lui-même un muscle, il est indispensable qu'il reçoive les apports adéquats à son bon fonctionnement.

Ainsi, les artères coronaires disposées en couronne autour du muscle cardiaque et s'étalant sur une bonne partie de sa surface, vont permettre sa vascularisation. Elles sont généralement au nombre de deux, l'artère coronaire droite et l'artère coronaire gauche et prennent leur origine de la portion initiale de l'aorte. Leur débit au repos représente à peu près 5% du débit cardiaque. (1)

1.1.L'artère coronaire droite

Elle se segmente en trois parties depuis le sinus aortique droit d'où elle prend son origine : un premier segment part de l'origine jusqu'à rejoindre le sillon atrio-ventriculaire droit, un second, où l'artère va longer ce même sillon, et enfin un troisième qui se termine à proximité de la croix des sillons sur la face diaphragmatique du cœur.

Il existe de nombreuses collatérales à cette artère coronaire droite. Citons notamment l'artère supérieure qui vascularise le nœud sinuatrial.

Au niveau terminal, la séparation de l'artère donne les artères rétro-ventriculaire gauche, dont le développement sera fonction de l'artère circonflexe (issue de l'artère coronaire gauche) et l'artère interventriculaire postérieure.

1.2.L'artère coronaire gauche

Elle prend son origine au niveau du sinus aortique gauche et se scinde rapidement en deux.

On distingue ainsi l'artère interventriculaire antérieure, cheminant dans le sillon interventriculaire antérieur, qui se termine au niveau du sillon interventriculaire postérieur, et l'artère circonflexe placée dans le sillon coronaire gauche, qui se termine vers la croix des sillons. (2)

1.3.Physiopathologie du syndrome coronarien aigu

Il arrive qu'au niveau des artères coronaires se forme une plaque d'athérome. On appelle cela l'athérosclérose coronaire.

Formée d'un corps lipidique et d'une chape fibreuse, elle progresse silencieusement tant qu'il n'existe pas de rétrécissement conséquent de la lumière artérielle.

Les premiers signes d'ischémie myocardique se remarquent d'abord à l'effort puis lors d'exercices moins intenses voire au repos. Certains phénomènes physiologiques, comme le remodelage vasculaire, peuvent venir compenser la perte du diamètre artérielle, contribuant ainsi au retard de l'apparition des premiers symptômes. Tout cela correspond à l'évolution chronique de la maladie. (3)

Lorsqu'une plaque d'athérome se rompt, il y a formation d'une brèche endothéliale avec exposition du noyau lipidique hautement thrombogène entraînant donc la formation d'un thrombus à sa surface.

La rupture de la plaque est le plus souvent silencieuse car elle n'entraîne pas une obstruction intraluminale suffisante pour créer une ischémie myocardique.

Cependant, il arrive que la réponse thrombotique soit telle qu'une occlusion artérielle survienne provoquant ainsi l'ischémie myocardique entraînant une succession d'évènements nommée « la cascade ischémique » (1) avec :

- Une diminution de la perfusion myocardique de l'artère coronaireobstruée par le caillot.

- La modification du métabolisme myocardique passant d'un processus aérobie majoritaire à un processus anaérobie strict en cas d'ischémie totale.
Dans ce cas, la production d'énergie ne se faisant que par la glycolyse anaérobie, le rendement en énergie est plus faible avec libération de lactate perturbant l'homéostasie et la contractilité de la cellule myocardique.
- L'altération de la compliance ventriculaire gauche et de la capacité de contraction de la zone du muscle ischémié.
- Une modification au niveau de l'ECG.

Certains facteurs interviennent dans la rupture de la plaque comme une chape fine et très fibreuse ou un corps lipidique volumineux. Le rôle de l'inflammation dans le processus de fragilisation et de rupture est également fondamental comme en témoigne la corrélation entre marqueurs de l'inflammation (C-reactive protein ou CRP, interleukine 6) et morbi-mortalité coronaire.

Bien entendu, les facteurs de risques cardiovasculaires classiques entrent également en jeu dans la maladie athéromatose (tabac, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète etc...) (4)

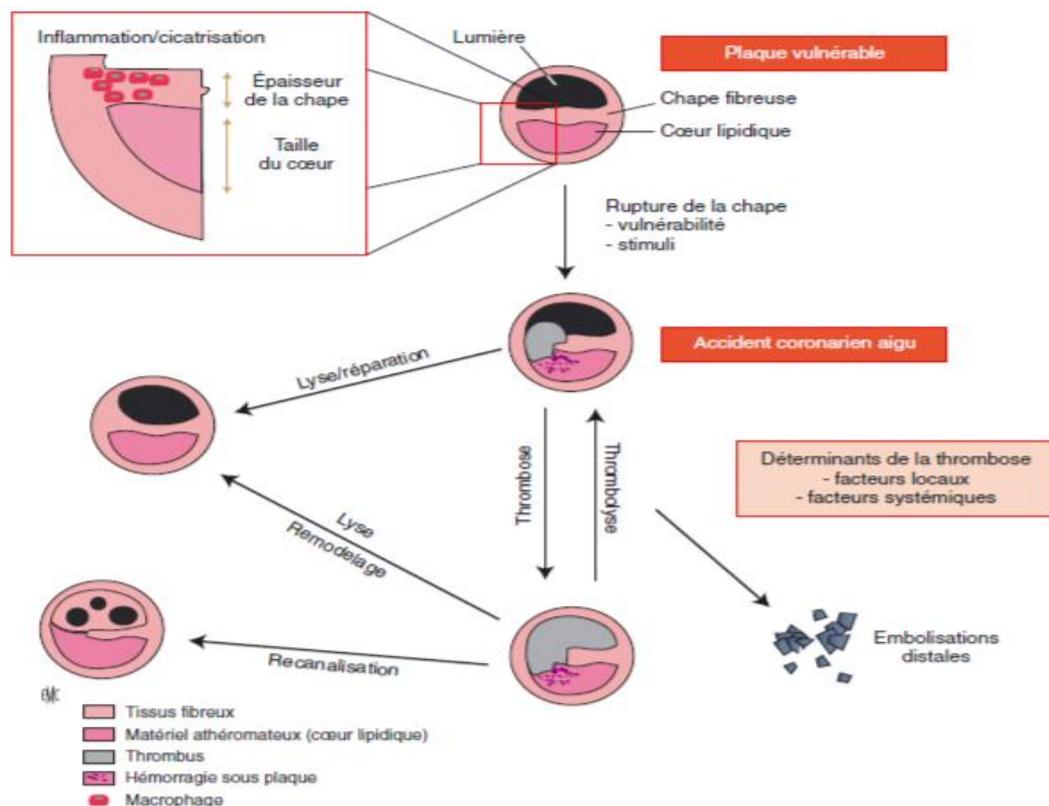


Figure 1 : Evènements physiopathologiques d'un SCA

2. Epidémiologie et prévalence

Dans la totalité des pays industrialisés, la mortalité cardiovasculaire a très fortement régressée au cours des trente dernières années. En France, elle a notamment diminuée de 56% entre 1980 et 2004 du fait de remarquables avancées en terme de prévention primaire et de prise en charge en phase aiguë. (5) Cette forte diminution peut être également expliquée par une nette amélioration de la prévention secondaire ainsi que par la découverte d'un marqueur sensible de l'ischémie myocardique dont le dosage a montré un intérêt en cas de douleur thoracique, permettant de confirmer le diagnostic de syndrome coronarien aigu : la troponine. (6)

Cependant, l'infarctus du myocarde ou SCA, représente aujourd'hui encore une cause majeure de morbidité et de mortalité en France et dans le monde. Par exemple, selon des données du CépiDc, 33435 décès ont été attribués en 2013 aux cardiopathies ischémiques en France métropolitaine. Cela représente encore 6% du total des décès toutes causes confondues pour l'année 2013.

Code CIM	Libellé	Sexe	Total	<1	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-94	95+
I20-I25	Cardiopathies ischémiques	M	19443	0	0	0	3	38	276	1045	2378	3349	6013	5843	498
		F	13992	0	0	0	1	9	77	210	470	920	3415	7246	1644
		T	33435	0	0	0	4	47	353	1255	2848	4269	9428	13089	2142
Code CIM	Libellé	Sexe	Total	<1	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-94	95+
	Total toutes causes confondues	M	280071	1491	284	380	1828	3067	6542	17457	38131	48340	79122	76041	7388
		F	276147	1185	232	295	656	1202	3299	9029	18061	25646	66255	121896	28391
		T	556218	2676	516	675	2484	4269	9841	26486	56192	73986	145377	197937	35779

Figure 2 : Nombre de décès en fonction de l'âge causé par des cardiopathies ischémiques ou toutes causes confondues pour l'année 2013. (7)

De nombreuses études épidémiologiques existent concernant le syndrome coronarien aigu. La plus importante d'entre elles, est une étude menée sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS): le projet MONICA (Multinational mONItoring of trends and determinants of Cardiovascular diseases).

Cette étude, débutée dans le milieu des années 80, a eu pour but de mettre en évidence à l'échelle mondiale l'incidence et les facteurs de risque du SCA par le biais d'un protocole standardisé pour tous les pays. En France, les équipes de trois régions (Bas-Rhin, Haute-Garonne et Communauté urbaine de Lille) ont participé à ce projet.

Les résultats concernant les populations résidant dans les zones géographiques de ces trois registres ne pouvant pas être généralisés à l'ensemble de la France, les procédés de mesure ont changé depuis. Toutefois, l'étude MONICA reste une référence encore aujourd'hui. (8)

2.1. Hospitalisation pour infarctus du myocarde

Concernant les données d'hospitalisation pour les années 2002 à 2008, les bases nationales du PMSI-MCO (Programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie) établissent un bon état des lieux au niveau national.

L'unité de compte était les personnes ayant eu au moins une hospitalisation complète pour un diagnostic d'infarctus du myocarde avéré dans l'année.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Variation 2002-2008 (%)
Effectifs								
< 65 ans								
Hommes	18 819	19 017	18 098	17 653	18 159	18 205	18 917	0,5
Femmes	3 136	3 252	3 317	3 287	3 458	3 581	3 818	21,7
Global	21 955	22 269	21 415	20 940	21 617	21 786	22 735	3,6
≥ 65 ans								
Hommes	21 225	20 975	20 217	19 392	18 486	18 302	18 331	-13,6
Femmes	17 397	17 592	16 638	16 039	15 481	15 016	15 036	-13,6
Global	38 622	38 567	36 855	35 431	33 967	33 318	33 367	-13,6
Tous âges								
Hommes	40 044	39 992	38 315	37 045	36 645	36 507	37 248	-7,0
Femmes	20 533	20 844	19 955	19 326	18 939	18 597	18 854	-8,2
Global	60 577	60 836	58 270	56 371	55 584	55 104	56 102	-7,4
IDM transmuraux	42 036	42 803	41 132	40 505	40 212	39 834	40 105	-4,6

Figure 3 : Nombre des personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde entre 2002 et 2008 (9)

On remarque ainsi que le nombre de personnes hospitalisées a diminué de 7.4%, avec notamment une nette diminution pour les plus de 65ans (- 13.6%) mais également une augmentation pour les moins de 65ans (+3.6%), notamment chez les femmes.

En ce qui concerne les taux standardisés sur l'âge, la tendance est la même avec une diminution de 17.2% entre 2002 et 2008.

La réduction est, là aussi, plus marquée pour les 65ans et plus, avec une évolution différenciée pour les moins de 65ans selon le sexe : les taux standardisés pour les hommes diminuent (-10.2%) tandis qu'ils augmentent pour la population féminine (+6.7%). L'étude par classe d'âge montre que cette augmentation porte surtout sur les âges compris entre 35 et 54ans.

Ces résultats en fonction du sexe peuvent être corrélés à l'impact des facteurs de risques et à leur évolution entre homme et femme. En effet, l'évolution croissante de trois facteurs de risque ces dernières années pourrait être responsable de l'augmentation des infarctus chez les femmes jeunes : le tabac, le diabète et l'obésité.

En plus du nombre d'hospitalisation, la létalité intra-hospitalière diminue également de 22.8% entre 2002 et 2008 avec une réduction dans toutes les classes d'âge, à l'exception des moins de 55ans qui avaient d'emblée une létalité très faible. (9)

2.2.Evolution des facteurs de risque

La survenue d'un syndrome coronarien aigu peut être influencée par la présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque.

L'étude « Interheart », réalisée dans 52 pays, a permis d'en mettre en évidence 9 : six d'entre eux augmentent le risque de développer un infarctus du myocarde et trois, au contraire, ont une action protectrice.

Facteur de risque	Odds ratio (a)	IC 99 % (b)	p <	% Risque attribuable (c)
Tabac	2,87	2,58-3,19	0,0001	35,7
ApoB/apo A1 élevé	3,25	2,81-3,76	0,0001	49,2
Hypertension artérielle	1,91	1,74-2,10	0,0001	17,9
Diabète sucré	2,37	2,07-2,71	0,0001	9,9
Obésité abdominale	1,62	1,45-1,80	0,0001	20,1
Facteurs psychologiques	2,67	2,21-3,22	0,0001	32,5
Fruits/légumes	0,70	0,62-0,79	0,0001	13,7
Alcool modéré	0,91	0,82-1,02	= 0,03	6,7
Exercice régulier	0,86	0,76-0,97	0,0001	12,2

(a) Les odds ratios sont calculés après ajustement pour tous les autres facteurs de risque coronarien et les valeurs prises en compte dans le tableau correspondent aux valeurs comparant les sous-groupes extrêmes (quintiles pour le rapport apoB/apoA1 et tertiles pour l'obésité abdominale).

(b) IC 99 % : intervalle de confiance calculé à 99 % (et non à 95 % comme habituellement) en raison de l'importance de la population et du nombre d'événements étudiés, garantissant une forte puissance statistique.

(c) Le pourcentage du risque attribuable correspond à la proportion de tous les cas attribuables au facteur de risque considéré si la causalité est prouvée : il dépend à la fois de l'importance de l'odds ratio et de la prévalence du facteur de risque dans la population étudiée.

Figure 4 :Risque attribuable à chaque facteur positif ou négatif

Facteurs favorisant la survenue d'une pathologie coronarienne :

- Le tabagisme est un facteur négatif dans la survenue d'accidents cardiaques. Il existe notamment une relation entre le risque relatif de présenter un infarctus du myocarde et le nombre de cigarettes fumées quotidiennement. Ce risque évolue de façon linéaire de 0 à 25 cigarettes par jour puis à tendance à plafonner entre plus de 25 et plus de 40 cigarettes.
- Les dyslipidémies, facteur négatif également, sont représentées par le rapport apoB/apoA1. La concentration d'apoprotéine B (apoB) représentant la concentration en cholestérol LDL (athérogène) et la concentration en apoprotéine A1 (apoA1) le taux de cholestérol HDL (protecteur).
- L'hypertension artérielle, le diabète sucré et l'obésité abdominale entrent également dans la liste des facteurs de risque.
- Les facteurs psychologiques : bien que sous-estimés, ils présentent tout autant que les autres facteurs de risque une action négative sur la bonne santé cardiovasculaire. Quatre indices de stress sont à prendre en compte : le stress professionnel, domestique, financier et les événements pénibles récents.

Trois facteurs bénéfiques sont à opposer aux 6 précédents :

- La consommation quotidienne de fruits et légumes, grâce, vraisemblablement aux antioxydants qu'ils apportent, présente une action positive dans la survenue de coronaropathies.
- La pratique régulière d'une activité physique (4 heures par semaine) en faisant diminuer certains facteurs de risque comme l'hypertension artérielle ou encore l'obésité abdominale.
- La consommation modérée d'alcool de façon régulière joue, elle aussi, un rôle dans la prévention du risque cardiovasculaire.(9)(10)

2.3. Evolution des traitements

Les études « Euroaspire I, II et III » réalisées dans huit pays européens, dont la France, ont pu mettre en évidence l'évolution au cours des 12 dernières années (1995 – 2007) de la prise en charge des facteurs de risque, notamment en terme de traitement médicamenteux.

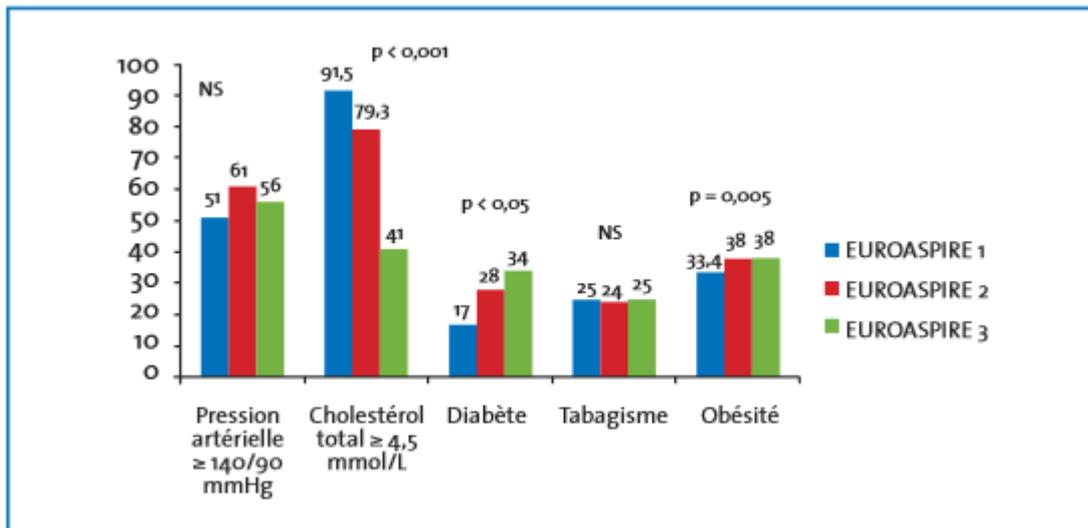


Figure 5 : Evolution des facteurs de risques dans l'étude Euroaspire-France (11)

Malgré plusieurs mesures prises pour réduire la consommation de tabac, on observe que le taux de patients fumeurs reste stable. Une augmentation de la consommation chez la femme a même été observée ces dernières années.

Les taux de patients hypertendus restent également stables bien que la prise en charge se soit améliorée et que le taux de prescriptions d'antihypertenseurs ait augmenté significativement, notamment pour les bêtabloquants, les IEC/ARAII et les diurétiques.

En revanche, l'augmentation du taux de prescription des hypolipémiants (notamment les statines) a participé au net recul du pourcentage de patients atteints d'hypercholestérolémie.

Le diabète, certainement en corrélation avec l'augmentation de l'obésité abdominale, n'a cessé d'augmenter malgré l'amélioration du suivi des patients en termes de traitement.(11)

3. Manifestations cliniques

En ce qui concerne les symptômes évocateurs d'un syndrome coronarien aigu, le principal qui doit être cité est la douleur thoracique.

Dans sa forme typique, elle est rétrosternale, constrictive, souvent irradiante dans l'un et/ou les deux membres supérieurs ou dans la mâchoire. Elle s'accompagne d'angoisse et de sensation de mort imminente.

Bien que l'inconfort qu'elle procure soit souvent cité, il arrive que sa perception varie d'un individu à l'autre.

La localisation thoracique n'est toutefois pas toujours évidente et peut être masquée par une sensation douloureuse de la mâchoire, du cou ou des bras. Les irradiations qu'elle procure sont, elles aussi, inconstantes vers la mâchoire, les bras ou encore la région intrascapulaire, le cou ou le dos.(12)

Dans le cas d'un IDM avec occlusion coronaire complète et nécrose myocardique, elle sera typiquement à début brutal, intense, rétrosternale et en étau, avec ou sans irradiation. Dans ce cas elle dure classiquement plus de 30min et ne cède pas à la prise de dérivés nitrés.

Elle s'accompagne alors fréquemment de signes additionnels tels qu'une sensation de malaise avec des nausées voire des vomissements, des palpitations, une dyspnée, et des sueurs qui peuvent parfois être les seuls symptômes. L'urgence clinique est majeure et la prise en charge doit être des plus rapides car le pronostic vital est engagé.

A contrario, l'angor instable présente un meilleur pronostic immédiat, la nécrose myocardique étant absente. Ici la douleur thoracique est également présente mais elle est le plus souvent de courte durée avec une évolution par crise. Il est possible de retrouver le tableau clinique précédent (nausées, vomissements, dyspnées etc...) avec, en plus, de nombreux signes plus souvent atypiques (douleur épigastrique, sensation d'indigestion, douleur en « coup de couteau » etc...). (13)

Au-delà des différences cliniques qui existent entre ces deux types de SCA, il est à noter une certaine variabilité de symptômes en fonction du sexe. En effet, selon l'étude WISE, la présentation clinique d'un syndrome coronarien aigu n'est pas forcément le même entre un homme et une femme.

Chez la femme, la douleur thoracique rétrosternale en barre irradiant aux bras ne présente pas toujours la même fréquence ou la même intensité que chez l'homme. Il arrive même que d'autres signes cliniques atypiques surviennent en premier lieu (fatigue, manque d'énergie, souffle court, troubles du sommeil).

Cette différence liée au sexe dans la symptomatologie du SCA serait due au rôle des œstrogènes dans la modulation de la perception douloureuse. (14)

Il en est de même pour certaines pathologies comme le diabète qui, en plus d'être un facteur de risque de maladie coronaire, gêne le bon diagnostic clinique de celle-ci en cas d'ischémie myocardique. (15)

Enfin, l'âge avancé tend également à masquer les symptômes évocateurs d'un syndrome coronarien aigu.

4. Diagnostic

4.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique est souvent le premier à être établi en cas de pathologie coronarienne, parfois bien avant l'arrivée à l'hôpital. Ce n'est pas un diagnostic de certitude mais il permet une première identification de la maladie ischémique et peut servir, dans certains cas, de diagnostic d'exclusion.

Il repose surtout sur l'interrogatoire et l'appréciation du tableau clinique permettant la mise en évidence :

- Des circonstances dans lesquelles les premiers symptômes sont apparus ainsi que leurs caractéristiques. On rappelle que la symptomatologie typique correspond principalement en une douleur thoracique rétrosternale, constrictive, irradiante et durant depuis plusieurs minutes.
- Des antécédents cardiovasculaires personnels ou familiaux : angor, infarctus, AVC, chirurgie cardiaque etc...
- Des facteurs de risque cardiovasculaires (diabète, dyslipidémies, tabagisme etc...)
- Des traitements médicamenteux en cours pouvant interagir avec une possible prise en charge thérapeutique immédiate.
- De possibles interventions chirurgicales récentes.

Certains facteurs jouant sur le pronostic peuvent être mis en évidence à ce stade comme l'intensité douloureuse, la diversité des symptômes, leur durée, ou encore la résistance ou non aux dérivés nitrés. (12)

Bien que l'examen clinique apporte une vue d'ensemble et permet parfois le dépistage de complication directe du SCA ; il ne peut, avec certitude, poser seul un diagnostic. Le recours à d'autres techniques, tel que l'ECG, est obligatoire.

4.2.L'ECG

L'ECG fournit quasi-immédiatement des renseignements sur la santé du cœur. C'est un examen médical non invasif, sans risque, non douloureux et assez rapide. Une dizaine de minutes suffisent pour obtenir un tracé.

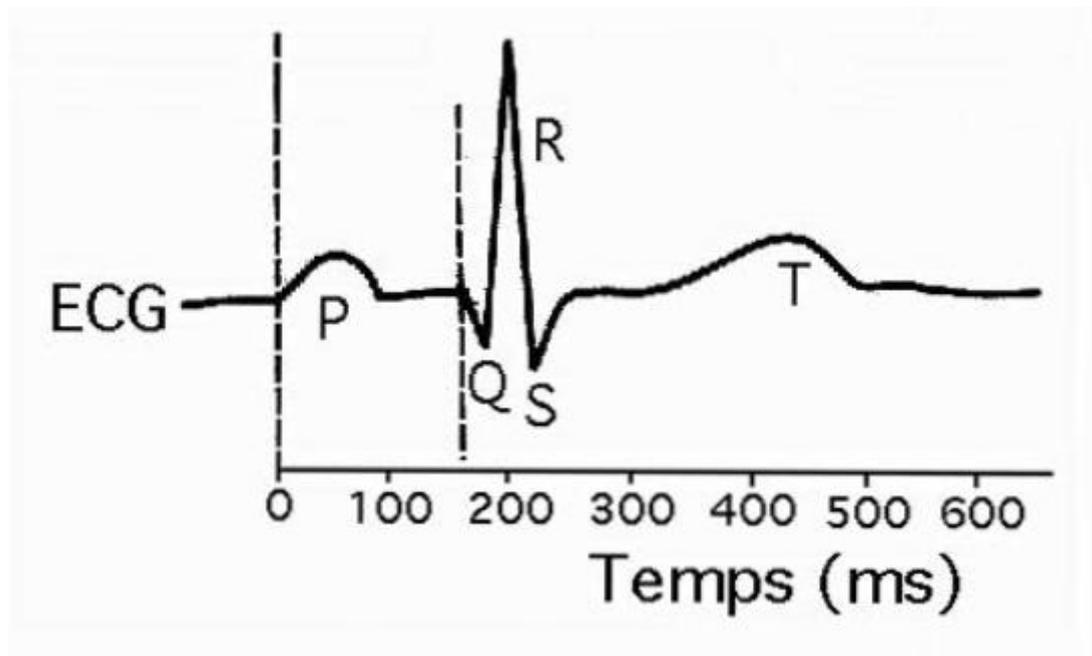


Figure 6 : Tracé typique d'un ECG (16)

On distingue cinq ondes caractéristiques :

- L'onde P marque la dépolarisation lors de la contraction des oreillettes.
- L'intervalle PR indique le temps nécessaire à la transmission de l'influx électrique du nœud sinusal des oreillettes jusqu'au ventricule.
- Le complexe QRS marque la dépolarisation ventriculaire et la repolarisation auriculaire.
- L'intervalle QT correspond à la repolarisation ventriculaire globale (dépolarisation + repolarisation).
- L'onde T désigne la fin de la repolarisation ventriculaire.

Dans le cadre du diagnostic de la pathologie coronarienne, c'est l'ECG 18 dérivation (6 dérivation standards et 12 dérivation précordiales) qui est réalisé. Cet examen dit qualifiant est la clé de voûte du diagnostic de SCA. Il est considéré, dans la chronologie de prise en charge thérapeutique, comme le premier contact médical. C'est notamment à partir de l'ECG qu'a été élaborée une nouvelle nomenclature des syndromes coronariens aigus.

Nouvelle classification :

En 2002, les sociétés de cardiologie européenne et américaine sont parvenues à un consensus en termes de nomenclature des syndromes coronariens aigus en prenant comme référence les résultats observés sur l'ECG pathologique comparativement à un ECG sain.

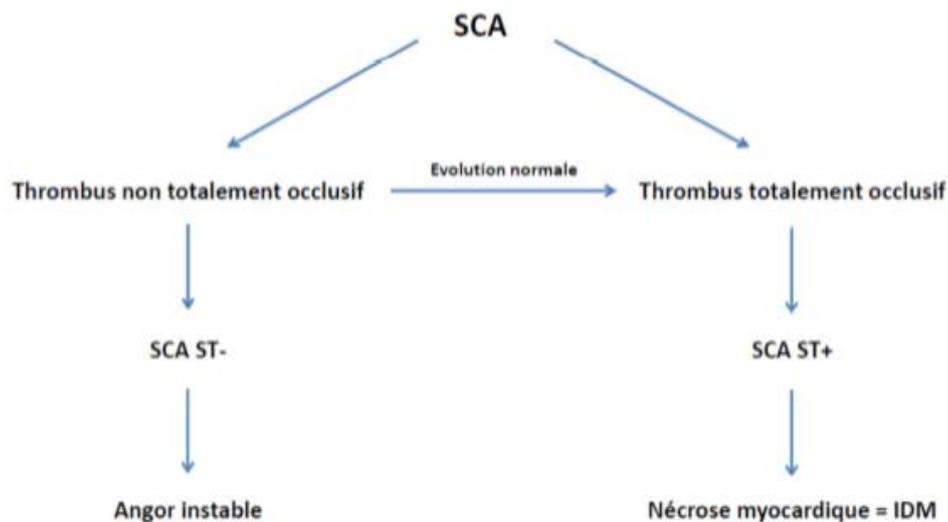


Figure 7 : Classification des SCA (17)

On distingue désormais deux types de SCA :

- Les syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST (ST+ ou STEMI : ST Elevation Myocardial Infarction).
- Les syndromes coronariens sans sus-décalage du segment ST (ST- ou NSTEMI : Non ST Elevation Myocardial Infarction).

4.2.1. SCA ST+

Le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST relève de l'urgence clinique majeure. Il correspond à une nécrose ischémique d'une région myocardique en rapport avec une occlusion complète et prolongée d'une artère coronaire.

Cette souffrance cardiaque se traduit sur l'ECG, dès les premières minutes, par l'élévation du segment ST dans plusieurs dérivations contiguës. (13)

Dans ce cas, le diagnostic est relativement aisé et la prise en charge thérapeutique consiste en une reperfusion coronaire (angioplastie primaire ou fibrinolyse) le plus tôt possible afin de rétablir une vascularisation correcte du cœur. Il est à noter que la revascularisation myocardique en urgence n'a pas montré de bénéfices dans le cas d'un IDM évoluant depuis plus de 12H.

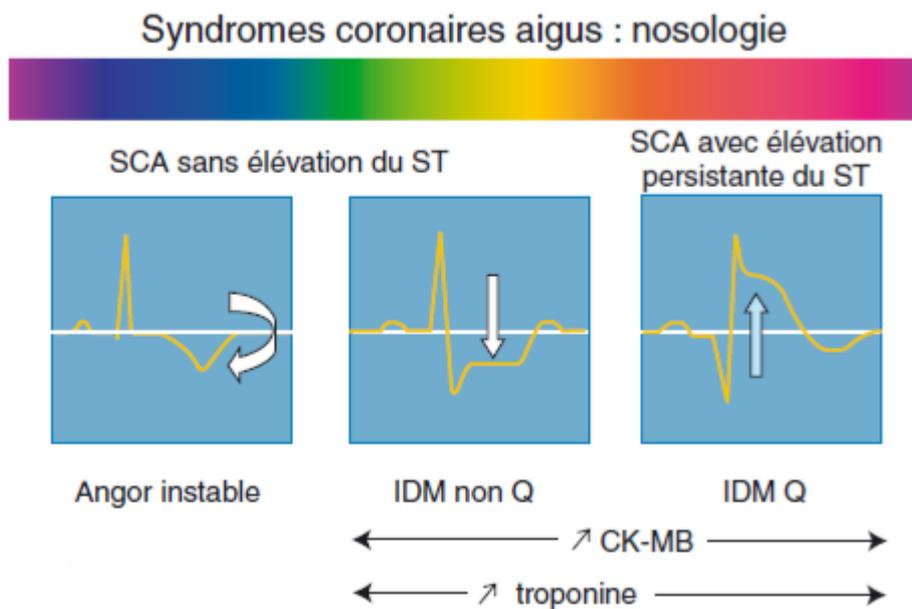


Figure 8 : Classification nosologique des syndromes coronaires aigus (4)

4.2.2. SCA ST-

Le syndrome coronarien sans sus-décalage du segment ST est l'expression de la souffrance myocardique liée à l'ischémie (Angor instable, infarctus rudimentaire, syndrome de menace). Contrairement au cas précédent, il s'agit généralement d'un cas d'occlusion incomplète d'une artère coronaire sans nécrose myocardique.

Il est la forme de SCA la plus fréquente mais également la plus complexe. En effet, plusieurs cas de figure peuvent être observés pour un SCA ST- :

- Un sous-décalage du segment ST dans plusieurs dérivations contiguës qui peut s'observer seul ou en concomitance avec un sus-décalage du segment ST dans d'autres dérivations (effet miroir du SCA ST+).
- Une négativation ou inversion des ondes T dans plusieurs dérivations contiguës laissant suspecter une atteinte de l'artère interventriculaire antérieure proximale ou du tronc commun.
- Un ECG normal qui n'exclut pourtant pas un SCA en évolution. (13)

Un SCA ST-, bien que moins urgent, doit être diagnostiqué rapidement car sa prise en charge est spécifique. Une évolution plus ou moins rapide vers un SCA ST+ est à craindre devant un diagnostic de syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST.

4.3. Diagnostic biochimique

L'ECG est donc le diagnostic de référence pour le syndrome coronarien aigu. Toutefois, il ne permet pas réellement de quantifier l'impact sur les cellules myocardiques.

Les marqueurs biochimiques ont, en ce sens, un rôle de témoin de l'atteinte cardiaque avec, de surcroît, un intérêt dans la confirmation du diagnostic.

A l'heure actuelle, seule la troponine est dosée en cas d'infarctus du myocarde. D'autres marqueurs tels que CK-MB, myoglobine et, dans une moindre mesure, BNP, NT-proBNP et CRP ultrasensibles peuvent présenter un intérêt, au cas par cas, pour leur valeur pronostique.

4.3.1. La Troponine

La troponine est un complexe formé de trois sous-unités : I, T et C. Elle se situe au niveau des myofibrilles et joue un rôle dans la contraction musculaire.

Il existe deux isoformes des troponines I et T qui sont spécifiquement myocardiques : la troponine I cardiaque (TnIc) et la troponine T cardiaque (TnTc).

Ces deux troponines se retrouvent sous forme libre dans le cytosol des cardiomyocytes et sous forme de complexes ternaires TnIc – TnTc – TnC fixés aux fibres musculaires. C'est la libération de ces complexes, plus ou moins dissociés dans la circulation sanguine, qui sert de témoin d'une nécrose myocardique. (18)

En cas de SCA, les taux de troponines s'élèvent graduellement au bout de 2 à 4 heures pour atteindre un pic plasmatique aux alentours de la 14^{ème} heure. La cinétique de la TnTc est biphasique avec un deuxième pic quatre jours environ après l'IDM alors qu'elle est plus brève et généralement monophasique pour la TnIc. La troponine T peut être détectée dans le sang jusqu'à 10 jours après l'évènement cardiaque. (19)

Les recommandations de l'ESC de 2012 définissent que le dosage de troponine doit se faire en deux, voire trois temps : une première fois à l'admission du patient, une deuxième au bout de 3 heures et si nécessaire une dernière au bout de 6 heures, le tout afin d'apprécier l'évolution ou l'apparition des taux de troponine.

Il est à noter que selon le territoire cardiaque touché, les cinétiques de TnIc et TnTc peuvent varier en termes d'intensité de pic ou de durée.

Les techniques utilisées pour le dosage sont classiquement immunologiques de type ELISA avec depuis peu, l'apparition d'un dosage de troponine hypersensible plus rapide et plus précis qui s'avère intéressant pour quantifier l'ampleur de la nécrose myocardique.

Dans le cas d'un SCA ST+, le dosage des troponines n'a pas un grand intérêt pour établir un diagnostic. Il sert cependant à le confirmer et à apporter une valeur pronostique. A noter qu'il existe une corrélation entre la taille de l'infarctus du myocarde et les taux enregistrés de ce marqueur biologique.

Pour le SCA ST-, le rôle du dosage de TnIc et TnTc est bien plus important. En effet, contrairement au SCA ST+, il est plus difficile dans ce cas d'apprécier l'impact sur le myocarde et les stratégies thérapeutiques à mettre en place.

La présence ou non d'une élévation des taux de troponines permet donc d'évaluer le risque de complications (immédiates ou retardées) ainsi que le stade de la maladie amenant à classer les patients en fonction de la gravité et de l'urgence clinique.

L'absence d'élévation pour le dosage du marqueur, bien que plus favorable au pronostic, ne signifie pas une absence totale de risque, et ne doit pas faire éliminer la maladie coronarienne.

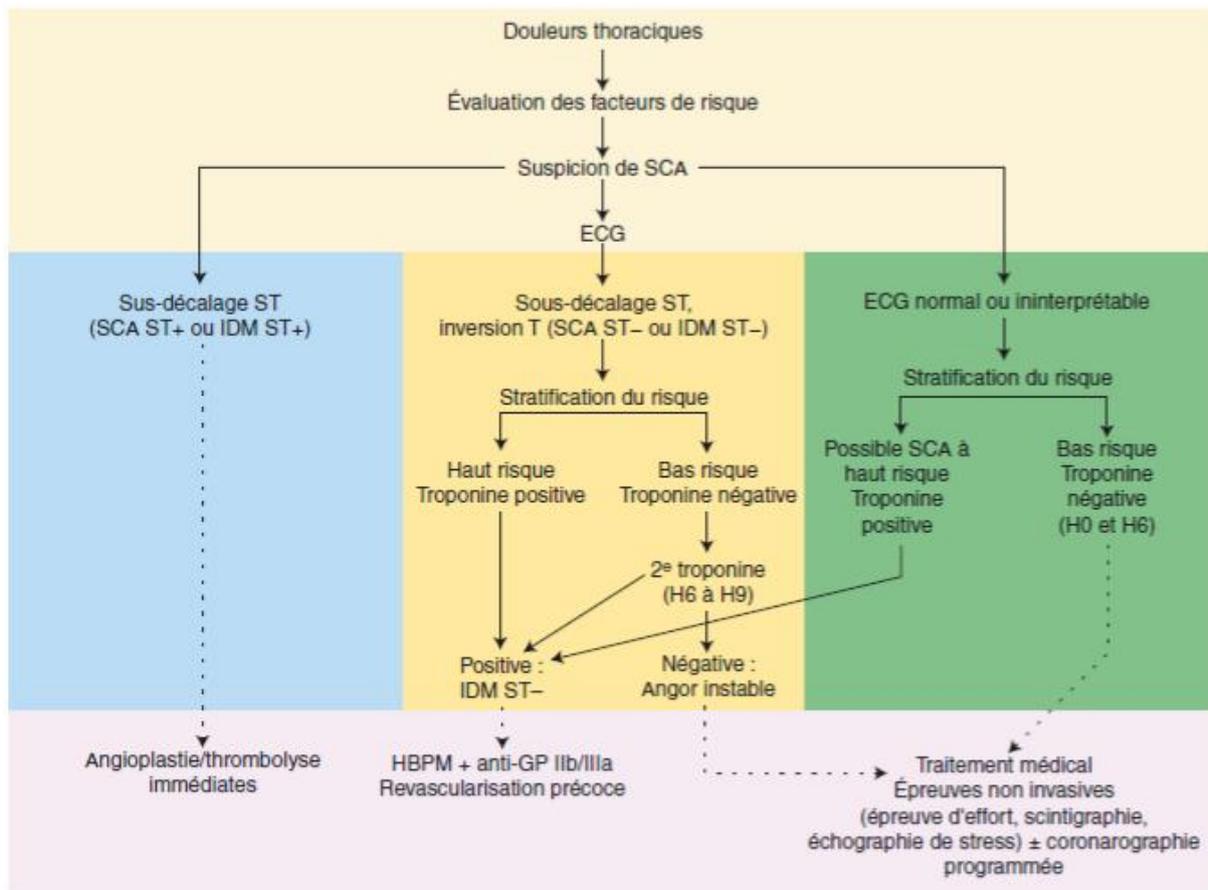


Figure 9 : Impact du dosage des troponines sur le diagnostic et le pronostic (21)

Le dosage des troponines est donc la troisième étape dans le diagnostic du syndrome coronarien aigu. Il faut faire attention toutefois, car les taux de TnIc et TnTc peuvent également être le reflet d'autres pathologies comme l'insuffisance cardiaque, l'embolie pulmonaire ou encore le choc septique.

4.3.2. La CK-MB

La créatine kinase (CK) ou créatine phosphokinase (CPK) est une enzyme décrite pour la première fois en 1934 par Lohman. Elle a pour rôle de reconstituer les réserves en ATP utilisables par la cellule au moyen d'une réaction de phosphorylation de la créatinine en phosphocréatinine en fonction du pH.

La CK-MB qui se retrouve majoritairement au niveau du cœur est une des trois isoenzymes cytosoliques de la CPK. Bien que non spécifique, c'est elle qui peut être dosée en cas d'infarctus du myocarde. (22)

Le dosage peut se faire par immuno-inhibition utilisant un anticorps spécifique de la sous-unité M (dosage d'activité) ou par des techniques massiques (méthode immuno-métrique pondérale). Ces dernières sont privilégiées car elles rendent un résultat plus précoce et plus sensible. Dans ce cas, la concentration en CK-MB est détectable dans les 3 à 12 heures suivant un IDM avec un pic aux alentours de la 24^{ème} heure et un retour à la normale dans les 72 heures. (19)

Le dosage de CK-MB, par son manque de spécificité, n'est aujourd'hui plus recommandé en cas de syndrome coronarien aigu.

4.3.3. La Myoglobine

La myoglobine est une protéine très présente dans les muscles striés : muscles squelettiques et myocarde. Elle participe au transport et au stockage de l'oxygène.

Elle est rapidement libérée dans la circulation sanguine en cas de nécrose des cellules cardiaques et est également rapidement éliminée par le rein. En effet, le taux sérique de myoglobine augmente au bout de 2 heures suivant un infarctus et atteint sa valeur maximale entre 4 et 12 heures. Son élimination se fait au bout de 24 heures après résolution du problème ischémique. (19)

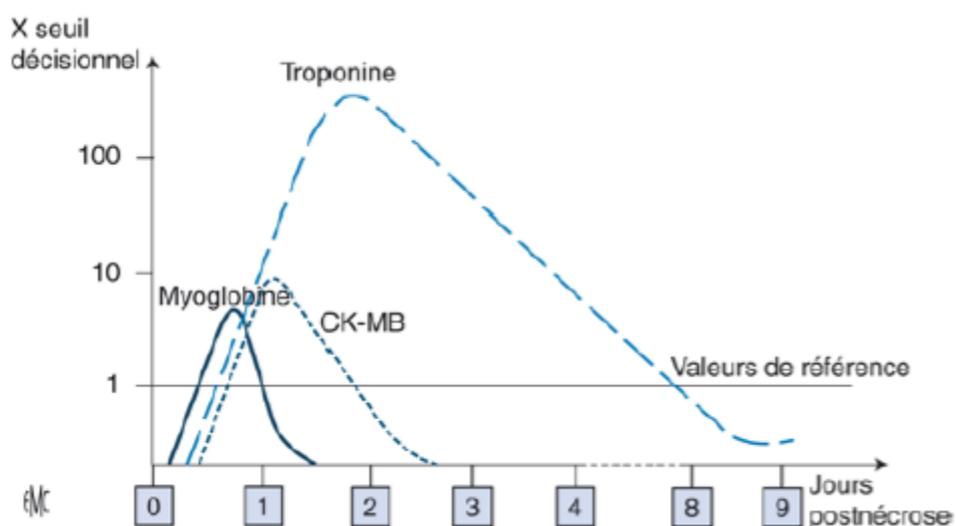


Figure 10 : Cinétiques des marqueurs de nécrose myocardique observées en cas d'infarctus du myocarde (18)

Le dosage est réalisé par des méthodes immunologiques (immuno-éphélémétrie, immunoturbidimétrie etc...). L'avantage est la rapidité à rendre un résultat du fait de la présence précoce de la myoglobine dans le sang.

Bien qu'elle ne soit plus dosée en ambulatoire à cause de son manque de cardiospécificité, la myoglobine peut éventuellement être utile en milieu hospitalier en raison de sa forte valeur prédictive négative. Une valeur normale permet de rejeter un diagnostic de syndrome coronarien aigu. Attention toutefois à certaines pathologies pouvant induire des faux positifs telles que l'insuffisance rénale sévère ou encore toutes causes d'atteinte musculaire. (23)

4.3.4. Les autres marqueurs biochimiques

D'autres marqueurs biochimiques peuvent être le reflet d'une atteinte myocardique ou en améliorer le pronostic.

Le BNP et le NT-proBNP (peptides natriurétiques) sont des produits de clivage d'un précurseur, le proBNP, et sont majoritairement sécrétés par les cardiomyocytes. Seul le BNP présente une activité physiologique vasodilatatrice, diurétique et natriurétique. Le dosage est réalisé par des techniques ELISA.

Dans le SCA ST+, l'élévation du BNP et NT-proBNP est en rapport avec la taille et la localisation de l'ischémie ainsi qu'avec une possible atteinte du ventricule gauche.

En revanche, leur interprétation dans l'appréciation d'un SCA ST- reste à controverse d'autant plus que d'autres pathologies peuvent entraîner une sécrétion de peptides natriurétiques. (21)

La protéine C-réactive (ou CRP) est une protéine sécrétée dans une situation inflammatoire par le foie en réponse à la présence d'interleukine-6 (cytokine inflammatoire). L'inflammation jouant un rôle important en cas d'athérosclérose, la CRP se présente comme un bon marqueur prédictif pour les maladies coronariennes et permet, si elle est dosée à l'admission, de mieux stratifier le risque en cas d'antécédent d'IDM. (19)

Les techniques de dosage utilisent l'agglutination de particules sensibilisées par un anticorps anti-CRP (turbidimétrie, néphélémétrie) fixées sur des microparticules (latex, polystyrène) ou à des techniques d'immunofluorescence ou d'immunoluminescence.

Ces marqueurs bien qu'intéressants pour l'interprétation ou le pronostic d'un syndrome coronarien aigu ne sont utilisés que pour des cas bien précis et jamais de manière automatique.

Le principal outil biochimique utilisé pour l'infarctus du myocarde reste le dosage précoce de troponine.

4.4. Autres techniques de diagnostic

Dans un premier temps, les trois points clés du diagnostic que sont l'examen clinique, l'ECG et le dosage de troponines permettent un triage rapide des patients en fonction de l'urgence :

- Ceux devant subir une revascularisation myocardique immédiate, la majorité étant des SCA ST+.
- Ceux chez qui la suspicion de SCA est à risque élevé devant faire l'objet d'une prise en charge médicamenteuse voire d'une revascularisation.
- Ceux, moins à risque, pouvant bénéficier d'une simple exploration de la maladie coronaire.
- Ceux pour qui le diagnostic de SCA est écarté.

D'autres techniques diagnostiques peuvent ensuite intervenir afin de confirmer le cas de syndrome coronarien aigu, d'évaluer le risque et d'orienter vers une stratégie thérapeutique adéquate.

4.4.1. La coronarographie

La coronarographie est une méthode d'imagerie invasive et irradiante qui consiste en l'opacification sélective et successive des deux artères coronaires à l'aide de cathéters spéciaux introduits dans les deux ostiums coronaires gauche et droit.

C'est l'examen de référence pour l'analyse morphologique et fonctionnelle en cas de coronaropathie grâce à l'injection intravasculaire d'un produit de contraste iodé.

Dans le syndrome coronarien aigu, elle est indiquée en urgence afin de permettre une revascularisation rapide ayant pour but de réduire l'impact négatif de l'IDM.

Il est également possible par cette technique de pratiquer une ventriculographie qui consiste à injecter un produit de contraste en intra-vasculaire gauche. Cela permet de visualiser, en corrélation avec l'état des coronaires, une possible atteinte fonctionnelle et/ou morphologique du ventricule gauche, courante en cas d'infarctus.

4.4.2. L'échocardiographie

L'échocardiographie est une méthode d'imagerie non invasive et non irradiante qui permet une analyse anatomique et fonctionnelle rapide du cœur. Elle est le plus souvent réalisée en transthoracique mais peut être difficilement interprétable du fait de certains facteurs tels que l'obésité ou encore pour des patients atteints d'une broncho-pneumopathie ou d'une fibrose pulmonaire.

En phase aiguë d'un SCA, cette technique présente peu d'intérêt pour le diagnostic positif. En revanche, elle est susceptible d'évoquer un diagnostic différentiel (péricardite, embolie pulmonaire etc...), de rechercher des complications immédiates ou retardées et d'évaluer le retentissement de l'infarctus sur la dynamique cardiaque (débit cardiaque et fraction d'éjection ventriculaire gauche). (24)

L'échocardiographie n'est donc pas un examen de première intention mais permet en cas d'incertitude de poser un diagnostic d'exclusion.

4.4.3. L'IRM cardiaque

L'imagerie par résonance magnétique est un examen très utile dans l'exploration des patients atteints de maladie coronaire notamment lorsque l'échographie cardiaque est peu concluante.

C'est une technique d'imagerie non invasive permettant de délimiter précisément les cavités cardiaques et d'analyser finement la structure du myocarde. Elle présente ainsi les avantages de pouvoir évaluer la sévérité de l'infarctus par une bonne visualisation de l'intégrité des ventricules, notamment le ventricule gauche dont l'atteinte joue sur le pronostic.

Elle permet également de cartographier les zones infarctées et d'en apprécier les remodelages tissulaires qui en découlent. (25)

L'IRM cardiaque apporte donc la confirmation d'un diagnostic d'infarctus et peut également jouer un rôle préventif en suivant l'évolution des remodelages ventriculaires post-nécrose et leurs conséquences sur le bon fonctionnement cardiaque.

4.4.4. Le coroscanner

Le coroscanner est un examen qui permet l'observation de la morphologie des artères coronaires à la recherche d'une sténose ou de toutes autres anomalies (anévrisme, fistule etc...).

Dans le syndrome coronarien aigu, son utilisation en urgence a récemment été validée devant un tableau clinique atypique chez un patient à risque faible ou intermédiaire de maladie coronaire. Il fait, dans ce cas, office de diagnostic d'exclusion permettant un meilleur triage des patients grâce à son excellente valeur prédictive négative.

Le coroscanner est toutefois beaucoup moins performant que la coronarographie pour rendre compte de l'atteinte des artères coronaires.

Prise en Charge Médicamenteuse du SCA

Pour réduire les risques de récurrences et de complications après un syndrome coronarien aigu, une association de médicaments nommées « BASIC » est prescrite :

- Bêta-bloquant pour diminuer la pression artérielle et la fréquence cardiaque.
- Antiagrégant plaquettaire pour empêcher la formation d'un nouveau caillot.
- Statine pour réduire le taux de cholestérol.
- Inhibiteur de l'enzyme de conversion pour lutter contre l'hypertension artérielle.
- Contrôle des facteurs de risque : mise en place de mesures hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, perte de poids, activité physique etc...).

Au-delà de la prise en charge en post-infarctus, un même traitement médicamenteux peut jouer un rôle en prévention primaire chez un patient présentant un risque de SCA avec des facteurs de risque : antécédents familiaux, obésité, diabète, hypertension artérielle etc...

1. Les Bêta-bloquants



Figure 11 : Chef de file des bêtabloquants (26)

Depuis plusieurs dizaines d'années, les bêtabloquants sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, toujours en première intention.

C'est en 1965 que le premier représentant de cette classe de médicament, le propranolol, fut commercialisé à la suite des découvertes de James Black sur les bénéfices de l'inhibition du système sympathique dans le traitement des troubles du rythme et de l'angor.

Au-delà de leurs propriétés antihypertensives, les bêtabloquants présentent un effet favorable dans la cardiopathie ischémique (post-infarctus, syndrome coronarien aigu, angor) mis en évidence par de nombreux essais randomisés depuis les années 70. (27)

1.1.Mécanisme d'action

Il existe deux types de récepteurs adrénergiques (α et β) dont les neuromédiateurs sont l'adrénaline et la noradrénaline.

La stimulation du récepteur β_1 , situé notamment au niveau du myocarde, entraîne des effets cardiaques à type de tachycardie, augmentation de la force de contraction, augmentation de la fréquence cardiaque ou encore augmentation de l'excitabilité des cellules cardiaques.

La stimulation du récepteur β_2 , présent au niveau des artères coronaires, muscles lisses et bronches, est responsable d'une vasodilatation artérielle, d'une bronchodilatation et de la stimulation de la glycogénolyse hépatique et musculaire.

De par leur apparentée structurale avec les catécholamines, les bêtabloquants s'opposent à leur action en bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques. Ils sont dits inhibiteurs compétitifs des catécholamines.

Bien que la différence ne soit pas cliniquement très importante, il convient de différencier deux types de bêtabloquants en fonction de leur antagonisme à ces récepteurs :

- Les antagonistes dits non sélectifs (propranolol, carvedilol, sotalol etc...) qui bloquent indifféremment les récepteurs β_1 et β_2 .
- Les antagonistes β_1 sélectifs ou cardiosélectifs (acébutolol, celiprolol, aténolol, metoprolol, bisoprolol) qui présentent l'avantage de limiter les effets liés au blocage des récepteurs β_2 : vasoconstriction, bronchoconstriction et hypoglycémie.

Plusieurs propriétés pharmacologiques sont liées au blocage des récepteurs cardiaques :

- Un effet inotrope négatif : diminution de la force de contraction du cœur et donc du volume d'éjection systolique.
- Un effet chronotrope négatif : ralentissement de la fréquence cardiaque.
La résultante de ces deux actions est une diminution globale du débit cardiaque.
- Un effet dromotrope négatif : ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire.
- Un effet bathmotrope négatif qui s'oppose aux effets pro-arythmogènes de la stimulation β -adrénergique. (28)

L'objectif de l'utilisation des bêtabloquants est, ainsi, de mettre à l'abri le cœur des décharges d'adrénaline et noradrénaline en cas de stress, d'effort physique ou dans l'hypertension artérielle avérée.

1.2. Indications dans le traitement du SCA

En 2007, la haute autorité de santé (HAS) publie des recommandations concernant la maladie coronaire où les bêtabloquants tiennent une place importante.

Deux indications sont toutefois à distinguer en fonction du contexte :

- L'administration de bêtabloquant en phase aiguë d'un syndrome coronarien.
- Leur utilisation en prévention secondaire post-infarctus.

1.2.1. Contexte d'un syndrome coronarien aigu

Dans les années 80, l'hypothèse pour initier les bêtabloquants très précocement était de dire qu'ils permettaient une réduction de la taille de l'infarctus et une diminution du risque de troubles du rythme ventriculaire. De plus, une augmentation réactionnelle mais délétère, de la fréquence cardiaque en cas de SCA pencherait vers l'utilisation rapide de ce traitement.

Malgré cela, l'utilisation en intraveineux de cette classe de médicament dans les premières 24 heures est loin d'être systématique.

En effet, l'étude « COMMIT », plus grand essai randomisé réalisé sur le sujet, permet d'apporter quelques précisions.

Sur 45852 patients étudiés, 22923 faisaient partie d'un groupe placebo et 22929 d'un groupe ayant reçu du metoprolol 15mg IV puis 200mg/j pendant 15jours.

Bien qu'une réduction de 15 à 20% du risque de récurrence d'IDM et de fibrillation ventriculaire ait été observée pour le groupe metoprolol, il a été mis en évidence un nombre important de choc cardiogénique rendant très incertain le bénéfice d'un tel traitement en phase aiguë. (29)

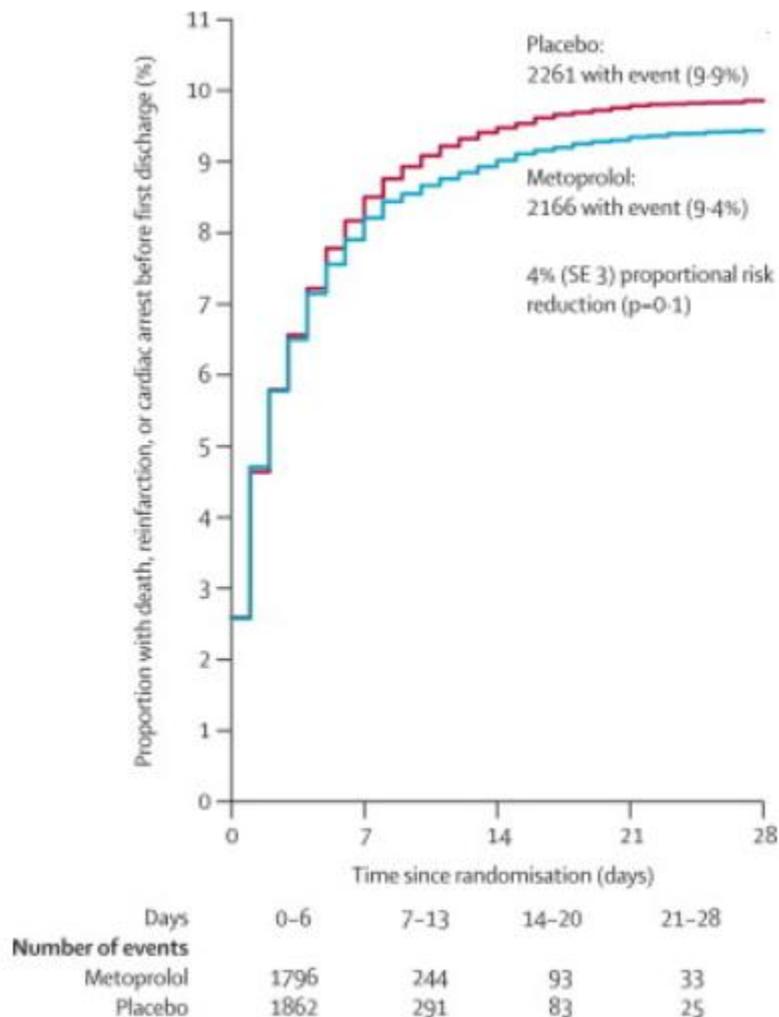


Figure 12: Comparatif metoprolol/placebo de l'étude COMMIT (30)

L'utilisation des bêtabloquants très précocement est donc réservée uniquement à des patients parfaitement stables ayant fait l'objet d'une étude hémodynamique préalable. La voie IV en phase aiguë reste exceptionnelle et relève du cas par cas.

1.2.2. Prévention secondaire post-infarctus

Contrairement au contexte d'urgence, les bénéfices de l'utilisation des bêtabloquants en prévention secondaire d'un SCA sont bien établis.

Comme le montrent de nombreuses études, la prescription de cette classe de médicaments n'a cessé d'augmenter au cours des années. Entre 1995 et 2000, quatre études concernant la prévention secondaire de la maladie coronaire ont permis d'identifier et de suivre l'évolution des prescriptions de quatre grands groupes de molécules. Ainsi, alors que seulement 64% des patients bénéficiaient d'un traitement par bêtabloquant en 1995, ils étaient 76% en 2000. (31)

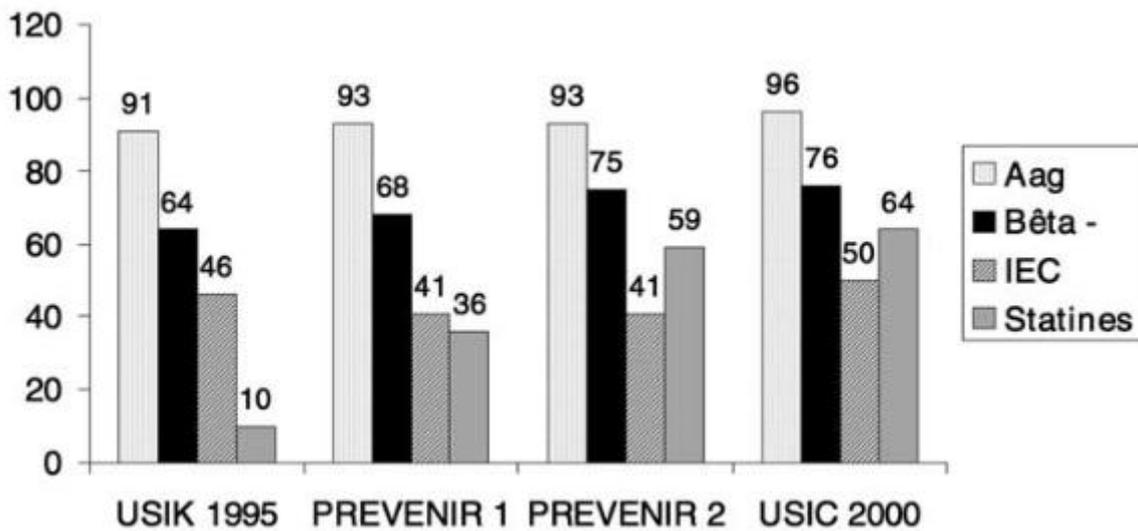


Figure 13 : Evolution de la prescription de 4 grandes classes de médicaments utilisées en prévention secondaire d'un syndrome coronarien aigu entre 1995 et 2000. (31)

L'administration orale de bêtabloquants quelques jours après un accident cardiaque et poursuivie pendant plusieurs années permet de réduire la mortalité d'environ 30%. Leur indication est d'autant plus importante qu'il existe une dysfonction ventriculaire gauche.

L'étude CAPRICORN comparant le carvedilol associé à un traitement optimal de l'insuffisance cardiaque post-infarctus versus placebo a montré une diminution de 25% de la mortalité cardiovasculaire totale et de 41% des récurrences d'infarctus. (32)

Cet effet bénéfique est attribuable à la réduction de la consommation myocardique en oxygène permise par la diminution de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle systolique et de la contractilité ventriculaire. De plus, la bradycardie prolonge la perfusion coronaire diastolique, favorise une redistribution du flux sanguin coronaire vers la région sous-endocardique et a un effet anti-fibrillatoire.

1.3.Effets indésirables et contre-indications

Du fait de leurs propriétés pharmacologiques, les bêtabloquants présentent un certain nombre d'effets notoires pouvant amener à une contre – indication de leur utilisation :

- Parmi les effets indésirables les plus graves, il faut citer l'AVC périopératoire et le choc cardiogénique. Comme vu précédemment, lorsque la situation hémodynamique du patient est instable, la bradycardie induite par l'utilisation d'un bêtabloquant est susceptible d'entraîner ce type d'accident.
Ces médicaments sont donc contre-indiqués pour des patients présentant un risque, notamment en IV dans un contexte de SCA en cours.
- Pour les bêtabloquants non cardioselectifs, l'asthme et la BPCO sont des contre-indications relatives. En effet, ils sont susceptibles d'engendrer un bronchospasme par inhibition des récepteurs β_2 pulmonaires.
- Les blocs auriculo-ventriculaires de deuxième et troisième degré sont une contre-indication absolue à l'utilisation de cette classe de médicament. Leur effet dromotrope négatif, jouant sur la conduction auriculo-ventriculaire, en est la raison.
- Ils masquent également les effets d'une hypoglycémie et sont à surveiller en cas de diabète, notamment insulinodépendant.
- Enfin, d'autres effets secondaires sont à noter tels que les extrémités froides et des dysfonctions érectiles du fait de la vasoconstriction périphériques ou encore des problèmes d'insomnie et de cauchemars si la prise du médicament se fait trop tard dans la journée.

Bien que leur intérêt soit de plus en plus controversé au profit des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les bêtabloquants restent le traitement de première intention dans la prévention secondaire du syndrome coronarien aigu.

2. Les statines

Les données épidémiologiques ont permis d'identifier l'impact des dyslipidémies sur le risque cardiovasculaire. En effet, l'augmentation des taux sériques de LDL-cholestérol (LDL-c) et des triglycérides associée à une diminution des taux de HDL-cholestérol (HDL-c) entraîne un risque accru d'athérosclérose.

Les statines, médicaments de la catégorie des hypolipémiants, se sont imposées en prévention primaire et secondaire de la maladie coronaire grâce à leur effet biologique principal de diminution des taux de low density lipoprotein (LDL) – cholestérol.

2.1.Mécanisme d'action

L'HMG-CoA réductase est l'enzyme qui catalyse la première réaction enzymatique de la chaîne de synthèse du cholestérol au niveau du réticulum endoplasmique. C'est l'étape limitante de cette synthèse.

A ce niveau, les statines inhibent de manière compétitive et réversible l'enzyme afin de stopper l'enchaînement réactionnel.

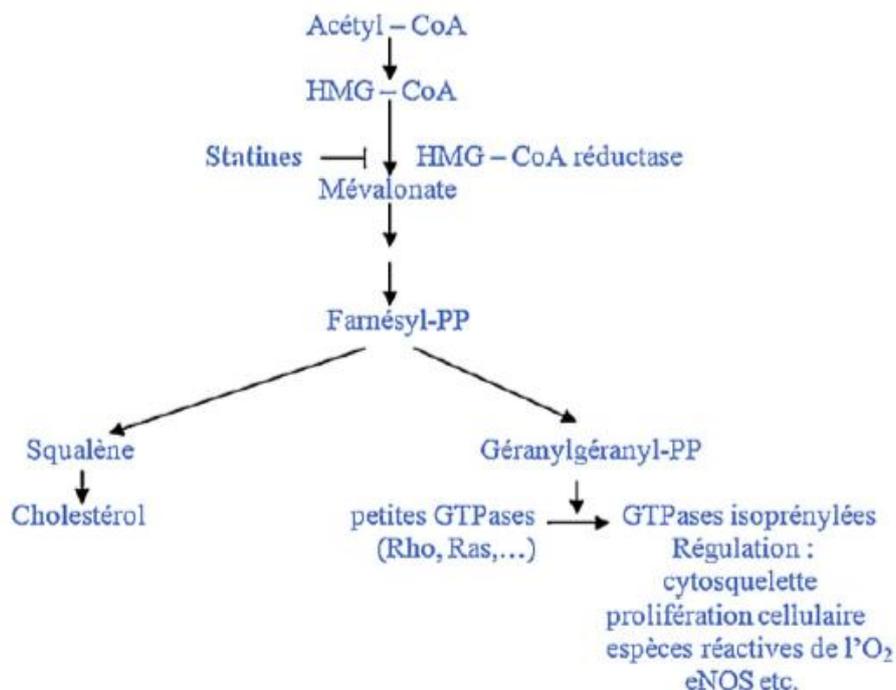


Figure 14 : Action des statines sur la synthèse du cholestérol (33)

La diminution du cholestérol intrahépatique entraîne l'augmentation de l'expression de certains gènes. La protéine SCAP, formant un complexe avec le précurseur SREBP2 à la membrane du réticulum endoplasmique, est capable de détecter la concentration locale en cholestérol. Lorsque celle-ci est faible, SCAP joue le rôle de chaperonne et permet le transfert de SREBP2 à la membrane de l'appareil de Golgi où il est hydrolysé par deux protéases libérant son peptide amino-terminal.

Ce peptide joue le rôle de facteur de transcription et quitte l'appareil de Golgi pour pénétrer dans le noyau de la cellule où il se lie à des parties spécifiques de l'ADN appelées SRE présentes dans une vingtaine de promoteurs de gènes. Parmi ces gènes figure celui codant pour le récepteur des LDL.

La conséquence finale d'un traitement par statines est donc l'augmentation de la concentration à la surface des cellules en récepteur LDL, entraînant une plus grande captation cellulaire du LDLc et donc une diminution de sa concentration circulante. (34)

Les statines présentent également d'autres effets pharmacologiques bénéfiques antiathéromateux (35) :

- Une amélioration de la fonction endothéliale par augmentation de la synthèse de NO qui améliore la fonction vasomotrice de la paroi artérielle.
- Une diminution de l'agrégabilité des plaquettes.
- Une stabilisation de la plaque d'athérome.
- Une diminution de l'oxydation des lipoprotéines qui jouent un rôle essentiel dans le déclenchement du processus inflammatoire et donc dans l'apparition et le développement de la lésion d'athérosclérose.
- Un effet anti-inflammatoire local par diminution de la concentration plasmatique en CRP.
- Une diminution de la viscosité sanguine.

2.2. Indications dans le traitement du SCA

2.2.1. Prévention primaire

Pour la mise en place d'un traitement en prévention primaire d'un SCA, il convient de corréler les taux de LDLc avec le niveau de risque cardiovasculaire calculé en fonction de certains facteurs (36) :

- Âge : 50ans ou plus chez l'homme, 60ans ou plus chez la femme.
- Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3ans.
- Hypertension artérielle permanente traitée ou non.
- Diabète de type 2 traité ou non, surpoids, sédentarité.
- HDLc < 0.40g/L (1.0mmol/L), quel que soit le sexe.
- Antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce : Infarctus du myocarde ou mort subite avant 55ans chez le père (ou chez un parent du premier degré de sexe masculin), avant 65ans chez la mère (ou chez un parent du premier degré de sexe féminin).

Grâce à la mise en parallèle des données biologiques et contextuelles, une liste d'objectifs thérapeutiques a été établie par l'HAS afin d'initier le traitement adéquat.

Niveau de risque (nombre de facteurs de risque [#])	Objectif thérapeutique (LDL-c en g/L)	LDL-c initial (en g/L)	Pourcentage de baisse visé	Statine et dose (une prise par jour) les plus efficaces
0	≤ 2,20	> 2,20	< 20 %	Si une statine est jugée nécessaire : pravastatine 10 mg
1	≤ 1,90	> 1,90	< 20 %	
2	≤ 1,60	< 2,10	< 20 %	Pravastatine 10 mg
		≥ 2,10	> 20 %	Simvastatine 10 ou 20 mg¹
3 ou plus	≤ 1,30	≥ 1,4 et ≤ 1,6	< 20 %	Pravastatine 10 mg
		≥ 1,7 et ≤ 1,9	20 à 35 %	Simvastatine 10 ou 20 mg¹
		≥ 2,0 et ≤ 2,2	35 à 40 %	Simvastatine 40 mg ou atorvastatine 10 mg² ou rosuvastatine 5 mg²
		≥ 2,3	> 40 %	Rosuvastatine 20 mg ou atorvastatine 80 mg

Figure 15 : Objectifs thérapeutiques à la mise en place d'un traitement par statines (36)

De nombreuses études sur les statines (HPS, CARDS, ASCOT, JUPITER etc...) ont démontrées une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire en prévention primaire. Le bénéfice de ces molécules n'est, d'ailleurs, pas seulement réservé à la maladie coronaire car leur utilisation a également montrée ces effets sur la réduction de survenue d'AVC ou d'autres accidents vasculaires.

2.2.2. Prévention secondaire

Le bénéfice des statines en prévention secondaire des évènements cardiovasculaires est solidement établi.

Dans ce cas la mise en place du traitement se fait, généralement, rapidement au décours du syndrome coronarien aigu avec, souvent d'emblée, des doses élevées en inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Pour cette situation avec un risque élevé de récurrence, la valeur à ne pas dépasser pour le LDLc est de 1.0g/L (ou 2.6mmol/L). Les recommandations européennes indiquent d'atteindre si possible 0.8g/L et les recommandations américaines moins de 0.7g/L dans des situations de très haut risque.

Comme pour la prévention primaire, la réduction du risque cardiovasculaire est donc directement liée à la diminution des concentrations en LDLc. Cette relation a clairement été démontrée dans plusieurs méta-analyses :

- Dans la méta-analyse de Law, une réduction de 0.5mmol/L du LDLc diminue le risque de cardiopathie ischémique de 20%, de 1mmol/L de 31% et de 1.6mmol/L de 51%.
- Dans la méta-analyse CTT, une réduction de 1mmol/L de LDLc diminue la mortalité totale de 12%, la mortalité coronaire de 19%, les évènements coronaires majeurs de 23% et les évènements vasculaires majeurs de 21%. (37)

L'utilisation de doses importantes de statines dès la mise en place du traitement a également fait l'objet de plusieurs travaux.

Ainsi, la méta-analyse des quatre études PROVE-IT, A to Z dans les syndromes coronariens aigus et TNT et IDEAL chez des patients avec une maladie coronaire montre qu'un traitement intensif abaissant en moyenne le LDLc à 0.75g/L réduit significativement le risque de décès coronaire et d'infarctus du myocarde.

Les statines ont également fait leur preuve en prévention secondaire pour des populations dites « plus à risque » telles que les femmes, les diabétiques ou encore les sujets âgés.

2.3.Effets indésirables et contre-indications

Toutes les statines peuvent présenter des effets secondaires plus ou moins graves susceptibles d'induire l'arrêt du traitement :

- Troubles digestifs :

Constipation, nausées, crampes gastro-intestinales, troubles dyspeptiques, flatulences, diarrhées. Ils sont retrouvés chez environ 10% des patients traités par statines mais n'induisent pas de contre-indications au traitement.

- Troubles hépatiques :

Il a été observé une élévation asymptomatique des transaminases pouvant aller jusqu'à trois fois la normale lors de l'instauration d'un traitement par statine. Cet effet est généralement transitoire alors que l'administration du médicament est poursuivie.

Bien que la fréquence d'accidents hépatiques soit très faible, il existe une toxicité induite par cette classe médicamenteuse obligeant à une surveillance des transaminases après 4 à 6 semaines de traitement puis tous les 3 mois pendant 1 an.

Une élévation supérieure à trois fois la normale entraîne l'arrêt du traitement. (38)

- Troubles musculaires :

La toxicité des statines sur le muscle est l'effet indésirable majeur à l'origine, notamment, du retrait de la cerivastatine en 2001. Elle se traduit par des myalgies inexplicables touchant préférentiellement les membres inférieurs associées à une impression de fatigue musculaire, de crampes pouvant s'accompagner de douleurs tendineuses.

Cet effet se constate biologiquement par une augmentation des taux sériques de CPK généralement mineure et transitoire. Une augmentation franche des CPK (supérieure à 5 fois la normale) doit faire interrompre le traitement afin de limiter le risque de rhabdomyolyse pouvant être fatal. Le dosage des enzymes musculaires doit se faire avant instauration du traitement et en cas de myalgie ou faiblesse musculaire. (39)

Les statines sont donc contre-indiquées en cas d'insuffisance hépatiques ou de myopathies.

La mise en place d'un traitement hypolipémiant est indispensable dans la prise en charge du syndrome coronarien aigu. Toutefois, les bénéfices dans la réduction du risque cardiovasculaire doivent être opposés aux effets indésirables potentiellement graves afin de choisir la bonne thérapeutique.

3. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont une classe thérapeutique récente utilisée en premier lieu dans le traitement de l'hypertension artérielle. C'est en 1981 que le captopril fut mis sur le marché suivi, deux ans plus tard, par l'enalapril.

Ils agissent au niveau du système rénine – angiotensine – aldostérone.

3.1.Mécanisme d'action

Le système rénine – angiotensine – aldostérone permet, grâce à un ensemble de réaction enzymatique, la régulation de l'homéostasie hydrosodée et de la pression artérielle.

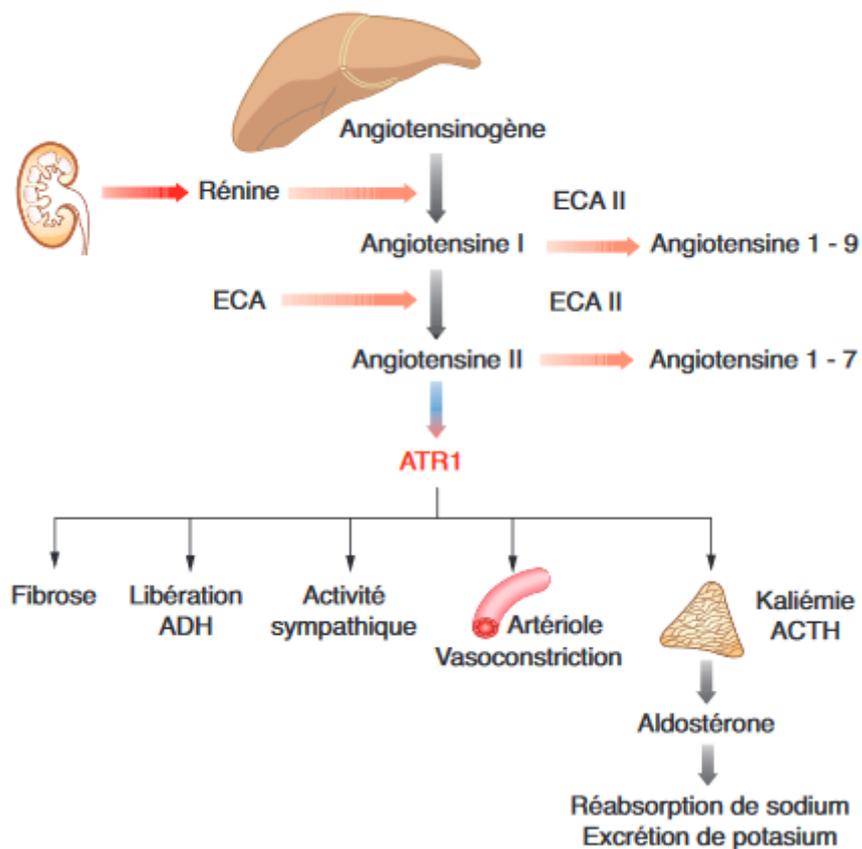


Figure 16 : Système rénine – angiotensine – aldostérone (40)

L'angiotensine II présente de nombreuses activités biologiques :

- Elle est responsable d'une action vasoconstrictrice au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux ainsi qu'au niveau rénal sur les artérioles efférentes et afférentes.
- Elle stimule la sécrétion d'aldostérone et de vasopressine (ou ADH) ayant pour conséquence une rétention hydrosodée par réabsorption des ions sodium.
- Elle provoque une stimulation sympathique entraînant la libération d'adrénaline par la médullosurrénale et la libération de noradrénaline par les fibres sympathiques. L'augmentation du tonus sympathique qui en résulte augmente la vasoconstriction et la fréquence cardiaque.
- Elle permet un rétrocontrôle négatif de la sécrétion de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire ainsi qu'un rétrocontrôle sur la synthèse hépatique d'angiotensinogène. (40)

L'enzyme de conversion clive la partie C-terminale de l'angiotensine I pour libérer l'angiotensine II et un dipeptide. C'est cette réaction qui est inhibée par les IEC.

L'enzyme est ancrée dans la membrane cellulaire présentant son site actif formé d'une boucle au niveau extracellulaire. A ce niveau, la fonction acide ou la fonction thiol de l'IEC se lie sur les atomes de zinc dans la poche catalytique de la protéase pour bloquer la réaction.

Il existe une compétition entre l'angiotensine I et l'inhibiteur de l'enzyme de conversion pour pénétrer au sein du site actif.

Par ce blocage, il y a diminution d'environ 50% de la production d'angiotensine II. (41)

La diminution des taux d'angiotensine II induite par les IEC présente plusieurs effets bénéfiques notamment au niveau cardiovasculaire et rénal :

- En cas d'hypertension artérielle : il est observé une diminution de la pression artérielle par diminution de la vasoconstriction périphérique.

- En cas d'insuffisance cardiaque : le blocage de la synthèse d'AGII provoque une vasodilatation à la fois artérielle et veineuse responsable d'une diminution de la post-charge et de la pré-charge. Il y a augmentation du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque accompagnée d'une chute de la pression capillaire pulmonaire.
- En cas de pathologie athéromateuse : l'angiotensine II joue un rôle de médiateur de l'inflammation au niveau de la plaque d'athérome car elle stimule la production de cytokines inflammatoires. Les IEC possèdent donc aussi des propriétés anti-inflammatoires et permettent alors de stabiliser la plaque.
- Au niveau rénal, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion permettent une augmentation du débit sanguin sans modification de la filtration glomérulaire, du fait de la diminution du tonus vasculaire des artéριοles afférentes.

3.2. Indications dans le traitement du SCA

L'intérêt de l'utilisation des IEC dans le post-infarctus a bien été établi par une série de grands essais cliniques. Leur action bénéfique joue sur la prévention du remodelage ventriculaire gauche.

Ce phénomène survenant à la suite d'un SCA est complexe. Il est le témoin d'une réponse du myocarde aux différentes agressions subies au cours de l'accident cardiaque, comme la nécrose ou les lésions liées à la reperfusion spontanée. Dans le cas d'un remodelage ventriculaire, on observe d'une part une distension du myocarde infarci entraînant une dilatation cavitaire et d'autre part une hypertrophie myocardique secondaire à l'augmentation des contraintes pariétales.

Les IEC sont donc recommandés chez tous les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure ou égale à 40% ou des signes d'insuffisance cardiaque. Leur utilisation a été validée par 7 essais randomisés, menés contre placebo, qui ont montrés une réduction importante de la mortalité. (32)

Dans l'étude SAVE de 1992, l'administration de captopril à long terme a été associée à une amélioration de la survie et à une diminution de la morbidité et mortalité secondaire à des évènements cardiovasculaires.(42)

L'étude TRACE de 1995, étudiant les bénéfices du trandolapril en post-infarctus, a permis de constater que l'utilisation de cette molécule entraîne une réduction de la mortalité totale, de la mortalité cardiovasculaire, de la mortalité par mort subite et une réduction de l'évolution vers une insuffisance cardiaque sévère ou réfractaire.(43)

Enfin le traitement par le ramipril a entraîné, dans le cadre de l'essai AIRE de 1993, une réduction de 27% de la mortalité toutes causes incluses.(44)

La mise en place d'un traitement par IEC est recommandée dès la sortie de l'hôpital et doit se poursuivre sur le long terme. L'administration précoce, dès le premier jour, peut être envisagée au cas par cas, en l'absence d'hypotension artérielle.

L'efficacité des IEC est potentialisée par l'association aux bêta-bloquants.

Lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont contre-indiqués, il est possible de les substituer par les antagonistes de l'angiotensine II dont l'efficacité a été montrée par l'étude VALIANT (essai de « non infériorité »), la comparaison entre le valsartan et le captopril n'ayant pas montré de différence significative en termes de mortalité.(32)

3.3.Effets indésirables et contre-indications

Plusieurs effets secondaires, immédiats ou retardés, peuvent être observés dans le cadre d'un traitement par IEC :

- Une hypotension artérielle de survenue brutale peut être observée dans les premiers jours de traitement, notamment lors de la première administration. Il est donc préconisé de débiter le traitement par de petites doses en choisissant préférentiellement un IEC de demi-vie courte tel que le captopril 25mg (Lopril®).
Le basculement vers des molécules de demi-vie plus longue aux doses maximales efficaces se fait de manière progressive. (45)
- La survenue d'une hyperkaliémie sous IEC est une complication grave mais ne survient généralement que chez les patients insuffisants rénaux, supplémentés en potassium ou traités par diurétiques hyperkaliémiants, bêtabloquants ou AINS.

- L'insuffisance rénale fonctionnelle, aiguë ou chronique, représente la complication la plus fréquente en cas de prescription d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle s'observe notamment lors d'une situation hypovolémique ou lorsqu'il existe une sténose d'une ou des deux artères rénales. Dans ce cas, la vasoconstriction de l'artère efférente par l'angiotensine II est indispensable pour maintenir une pression de filtration glomérulaire suffisante.

Dans ces circonstances, on observe une augmentation de la créatininémie plus ou moins réversible avec un risque d'occlusion de l'artère rénale.

- Autres effets indésirables motivant l'arrêt du traitement : toux sèche persistante, flush, angioedème, éruptions cutanées, élévation de la créatininémie (> 30%), des transaminases, urticaire.

Dans cette situation, la substitution par les sartans est possible.

4. Contrôle des facteurs de risque

Un facteur de risque est un élément clinique ou biologique dont la présence ou l'augmentation majorent statistiquement la morbi-mortalité cardiovasculaire. Lorsqu'il peut être supprimé ou diminué, l'incidence d'une maladie ou de ses complications tend à réduire significativement.

Dans le cadre de la prise en charge BASIC du syndrome coronarien aigu, le contrôle des facteurs de risque a pour objectif d'empêcher la survenue, primaire ou secondaire, d'accidents cardiovasculaires.

Pour ce faire, « chez les personnes à risque de maladie cardiovasculaire très élevé, des interventions multimodales, une éducation intégrée sur le mode de vie sain et les ressources médicales, une formation de la gestion du stress, et un conseil sur les facteurs de risque psychosociaux sont recommandés » (IA). (46)

L'éducation thérapeutique du patient est une étape clé pour lui permettre une meilleure compréhension de son traitement et pour la mise en place d'un mode de vie adapté. Seuls les facteurs de risque modifiables peuvent être maîtrisés pour une meilleure efficacité des traitements médicamenteux.

4.1. Le tabagisme

Le bénéfice de l'arrêt du tabac chez le coronarien est bien établi. Toutefois, la comparaison entre les deux études Euroaspire I (1996) et III révèlent que la proportion des fumeurs n'a pas changé au cours des années. (11)

D'un point de vue physiologique, le tabagisme accroît les lésions athéromateuses, par altération de la fonction endothéliale, avec perturbation de la vasomotricité, activation de l'agrégation plaquettaire et baisse du HDL-cholestérol. C'est un facteur athérogène et prothrombotique.

Le risque est proportionnel à l'exposition au tabac et existe lors du tabagisme passif.

Dans ces recommandations sur la prévention des maladies cardiovasculaires (version 2012), la European Society of Cardiology (ESC) a établi la liste des « cinq A » pour une stratégie de sevrage tabagique pour la pratique de routine. (47)

Le «cinq conseils» pour une stratégie de sevrage tabagique pour la pratique de routine	
A-SK :	Se renseigner systématiquement sur le statut du fumeur à chaque occasion.
A-CONSEILLER:	Inviter avec détermination tous les fumeurs à cesser de fumer.
A-EVALUER :	Déterminer le degré de dépendance de la personne et sa volonté d'arrêter le tabac.
A-ASSIST:	Se mettre d'accord sur une stratégie de désaccoutumance au tabac, y compris fixer une date pour arrêter, une thérapie comportementale, et un support pharmacologique.
A-ORGANISER:	Établir un calendrier de suivi.

Dans les suites d'un SCA, les patients doivent bénéficier d'un suivi avec dépistage et évaluation de la dépendance, voire la mise en place d'un traitement de substitution pour ceux qui continuent de fumer.

Le bénéfice de l'arrêt du tabac est rapide avec une forte diminution du risque de récurrence d'accidents coronariens au bout de quelques années.

4.2.L'hypertension artérielle

Elle se définit par des valeurs de pression systolique supérieure à 140mmHg et/ou supérieure à 90mmHg pour la pression diastolique.

L'HTA entraîne un épaississement des artères pour compenser la pression trop forte qui leur est exercée. La diminution de la lumière artérielle qui en résulte favorise l'apparition ou l'aggravation du phénomène d'athérosclérose.

Malgré un recours de plus en plus fréquent aux antihypertenseurs, le contrôle de la pression artérielle ne s'est pas amélioré depuis les années 1990. (11)

En prévention secondaire d'un SCA, l'objectif est de ramener la tension artérielle à des chiffres inférieurs à 140/90mmHg, à adapter suivant le patient, les pathologies préexistantes et les traitements médicamenteux en cours.

	Moins de 80 ans	80 ans et plus
Sans fragilité (sans troubles cognitifs, sans facteurs limitant l'espérance de vie)	Traitement médicamenteux PA \geq 140/90 mmHg Cible < 140/90 mmHg	Traitement médicamenteux PA \geq 160/90 mmHg Cible < 150 mmHg, sans hypotension orthostatique
Avec fragilité	Traitement médicamenteux PA \geq 160/90 mmHg Cible < 150/90 mmHg, sans hypotension orthostatique	Pas de recommandation générale

Figure 17: Objectifs tensionnels selon l'état du patient (46)

Lorsque cela est nécessaire, un traitement antihypertenseur se justifie d'emblée à la sortie de l'hôpital. Outre leurs actions bénéfiques sur les conséquences cliniques d'un syndrome coronarien aigu, les bêtabloquants et les IEC présentent l'indication pour lutter contre l'hypertension artérielle.

4.3. Le diabète

Le diabète est défini par un dosage de la glycémie à jeun supérieure à 1.26g/L (ou 7.0mmol/L) ou une glycémie postprandiale supérieure à 2.0g/L (ou 11.1mmol/L).

Cette hyperglycémie peut à long terme fragiliser la paroi des artères favorisant la formation d'une plaque d'athérome. Pour le diabète de type II, il est souvent associé à la maladie un deuxième facteur de risque, les dyslipidémies.

La maladie coronarienne est considérée comme une macroangiopathie diabétique.

Chez les patients diabétiques, la prise en charge de l'hyperglycémie doit associer un régime adapté, une activité physique, une perte de poids et un traitement antidiabétique.

Recommandations pour le diabète	
Pour la prévention des maladies cardiovasculaires chez les diabétiques, le taux d'HbA1c cible <7,0% (<53 mmol / mol) est recommandé.	I,A
Les statines sont recommandées pour réduire le risque cardiovasculaire chez les diabétiques.	I,A
L'hypoglycémie et la prise de poids excessive sont à éviter et les approches individuelles (cibles et choix des médicaments) sont nécessaires chez les patients atteints de maladie complexe.	I,B
La metformine doit être utilisée comme traitement de première intention si elle est tolérée et non contre-indiquée	IIa,B

Des réductions supplémentaires des taux d'HbA1c à une cible de <6,5% (<48 mmol / mol) (le taux HbA1c le plus bas pouvant être atteint en toute sécurité) peut être utile pour le diagnostic. Pour les patients avec un diabète de longue durée cet objectif peut réduire le risque de complications microvasculaires.	IIb,B
Les objectifs de PA recommandés dans le diabète sont <140/80 mmHg.	I,A
Le LDL cholestérol cible est de <2,5 mmol / L, pour les patients sans maladie artérioscléreuse le cholestérol total pouvant être <4,5 mmol / L, avec une cible de LDL-cholestérol plus basse <1,8 mmol / L (en utilisant des doses plus élevées de statines) pour les patients à risque cardiovasculaire très élevé,	IIb,B
Le traitement antiplaquettaire par aspirine n'est pas recommandé pour les personnes atteintes de diabète qui n'ont pas de signes cliniques d'athérosclérose.	III,A

Figure 18 : Recommandations de l'ESC : Diabète et risque cardiovasculaire (47)

Concernant le taux cible d'HbA1c recommandé, l'HAS apporte quelques précisions supplémentaires aux recommandations européennes en fonction de l'état général du patient diabétique :

- Inférieur ou égal à 7% pour les personnes « robustes » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante.
- Inférieur ou égal à 8% pour les personnes « fragiles ».
- Inférieur ou égal à 9% et/ou glycémie préprandiale entre 1 et 2g/L, pour les personnes « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicap et d'un isolement social. (46)

En effet, chez des patients âgés et/ou fragiles un contrôle glycémique trop strict ou obtenu trop rapidement peut s'avérer délétère notamment à cause du risque d'hypoglycémie. Ainsi l'étude ADVANCE de 2008 n'a pas montré de bénéfices en termes de mortalité cardiovasculaire pour un contrôle strict de l'HbA1c à 6.5%. L'étude ACCORD, quant à elle, due être interrompue à cause d'une surmortalité induite par une stratégie de traitement trop intensif. (48)

La prise en charge du patient diabétique en prévention secondaire d'un SCA est donc indispensable mais doit dépendre de facteurs individuels et être ajustée en fonction de l'état général.

4.4. Les facteurs psychosociaux

Le patient coronarien est fréquemment confronté à la dépression, l'anxiété ou le sentiment de détresse. Plusieurs publications ont d'ailleurs montré le lien qui existe entre stress psychique et infarctus du myocarde.

L'étude INTERHEART, menée dans plus de 50 pays, a étudié la prévalence de différents facteurs psychosociaux chez des patients hospitalisés pour un premier infarctus comparé à des patients (ou visiteurs) du même hôpital sans pathologie cardiovasculaire. Les résultats montraient une prévalence significativement plus importante de stress global, de stress financier, ou de dépression chez les personnes victimes d'un IDM. (10)

Les grandes périodes de « stress économique » ont également été propices à l'augmentation du nombre d'infarctus comme lors de la crise financière représentée par la baisse du National Association of Securities Dealers Automated Quotation (NASDAQ). (48)

En prévention secondaire d'un SCA, le stress et la dépression sont autant de facteurs de mauvais pronostic car ils peuvent être associés à une moins bonne compliance médicamenteuse et à une moins bonne application des recommandations.

Dans sa version de 2012, l'ESC a donc établi des recommandations concernant les facteurs psychosociaux : « Les facteurs de risque psychosociaux doivent être évalués par un entretien clinique ou des questionnaires standardisés. Une prise en charge clinique adaptée devrait être considérée pour améliorer la qualité de vie et le pronostic de la maladie coronarienne ». (IIa.3) (47)

Questionnaire pour l'évaluation des facteurs de risques psychosociaux dans la pratique clinique	
Statut socio-économique bas	Quelle est votre degré d'éducation? Êtes-vous un travailleur manuel?
Stress familial et au travail	Manquez-vous de contrôle sur la façon de répondre aux exigences au travail? Est-ce que vos efforts sont récompensés à leur juste valeur ? Avez-vous des problèmes sérieux avec votre conjoint?
Isolement social	Vivez-vous seul? Manquez-vous d'un confident proche?
Dépression	Vous sentez-vous déprimé et désespéré? Avez-vous perdu intérêt et plaisir pour la vie?

Anxiété	Avez-vous souvent le sentiment d'être nerveux, anxieux, ou les nerfs à vif ?
	Êtes-vous souvent dans l'impossibilité d'arrêter ou de contrôler une préoccupation ?
Hostilité	Avez-vous souvent ressenti de la colère pour des petites choses ?
	Avez-vous souvent se senti ennuyé par les habitudes des autres ?
Personnalité de type D	En général, avez-vous souvent le sentiment d'être anxieux, irritable, ou déprimé ?
	Évitez-vous de partager vos pensées et vos sentiments avec d'autres personnes ?

4.5.L'hygiène de vie

Le dernier volet dans le contrôle des facteurs de risque est le maintien d'une hygiène de vie saine afin de corriger les problèmes de surpoids, de dyslipidémies ou de sédentarité.

L'activité physique présente plusieurs actions bénéfiques sur le plan cardiovasculaire. Elle intervient au niveau de la formation de la plaque d'athérome pour la prévenir, la stabiliser et en limiter les complications. Elle joue également un rôle dans l'atténuation de plusieurs facteurs de mauvais pronostic cardiovasculaire en améliorant le profil lipidique, diminuant le stress et en jouant sur la perte de poids.

En prévention secondaire d'un syndrome coronarien aigu, un programme d'exercice physique et de réadaptation cardiaque est vivement encouragé par les instances de santé françaises et mondiales.

Les adultes en bonne santé de tout âge devraient pratiquer pendant 2,5 à 5h par semaine une activité physique ou un entraînement en aérobie d'intensité au moins modérée, ou 1 à 2,5 h par semaine des exercices vigoureux et intenses. Les sujets sédentaires devraient être fortement encouragés à commencer un programme d'exercice d'intensité progressive.	I,A
L'activité physique / l'entraînement en aérobie devrait être effectué en plusieurs séances chacune de ≥10 minutes et régulièrement réparties dans la semaine, c'est-à-dire sur 4-5 jours par semaine.	Ila,A
Les patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde, de pontage coronarien, d'angioplastie, d'angine de poitrine stable, ou d'insuffisance cardiaque chronique stable devraient effectuer un entraînement aérobie d'intensité modéré à intense ≥ 3 fois par semaine et 30 minutes par séance. Les patients sédentaires devraient être fortement encouragés à commencer un programme d'intensité progressive après stratification du risque liés à l'exercice.	I,A

Figure 19 : Recommandation européennes concernant l'activité physique (47)

Concernant l'alimentation, il est préconisé de préférer des repas variés avec un apport calorique en adéquation avec la dépense énergétique afin d'éviter le surpoids.

La consommation régulière de fruits et de légumes est vivement recommandée et l'apport en acides gras saturés ne devrait pas dépasser 10% de l'apport énergétique total. La consommation de boissons alcoolisées devrait être limitée à deux verres par jour (20g/jour d'alcool) pour les hommes et un verre par jour (10g/jour d'alcool) pour les femmes.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de bénéfices cliniques clairement démontrés concernant la prescription d'oméga 3 pour les maladies cardiovasculaires.

Au-delà de l'aspect médicamenteux, la prise en charge en prévention secondaire d'un syndrome coronarien aigu doit être multidisciplinaire avec l'intervention de plusieurs domaines de compétences. L'accompagnement du patient sur le plan psychologique, social et clinique est indispensable afin d'éviter toutes récurrences d'accidents cardiaques et pour une meilleure compréhension et compliance au traitement.

Les
Antiagrégants Plaques
Arterielles

1. Rappels : Hémostase primaire et plaquettes

L'hémostase primaire correspond à la première étape de l'hémostase. Elle intervient immédiatement après la survenue d'une brèche vasculaire afin de stopper le saignement.

Plusieurs acteurs interviennent pour permettre l'obturation de la lésion par le clou hémostatique :

- Deux éléments cellulaires : cellules endothéliales et plaquettes.
- Deux éléments plasmatiques : facteur willebrand et fibrinogène.

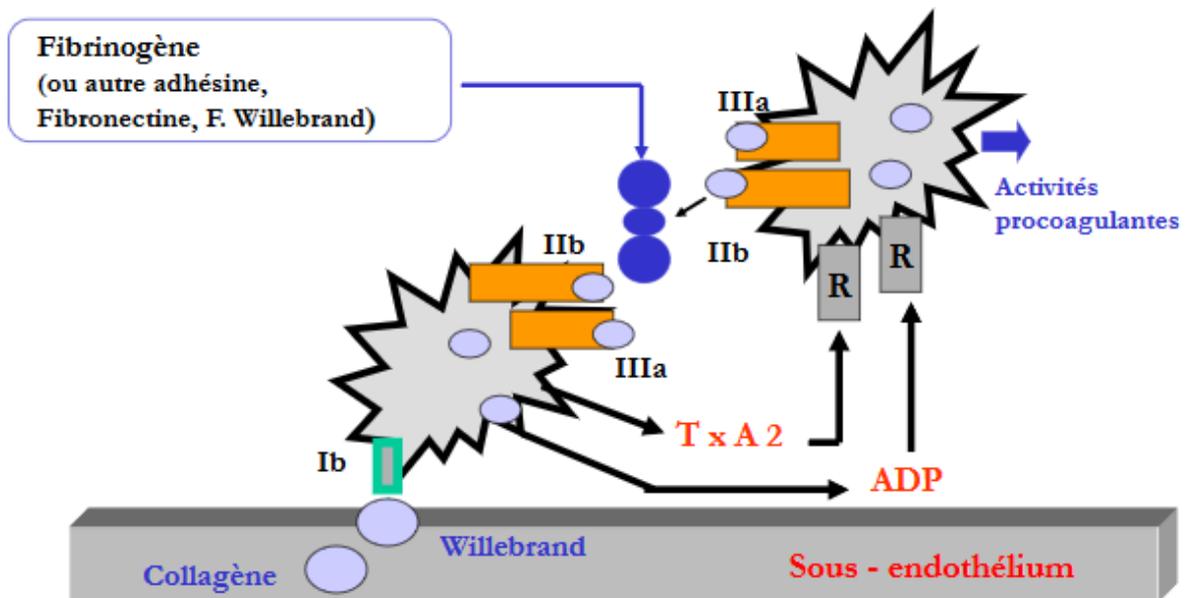


Figure 20 : L'hémostase primaire (49)

Les étapes de l'hémostase primaire :

- 1) La lésion vasculaire

Toute atteinte vasculaire, qu'elle soit traumatique ou résultante de la rupture d'une plaque d'athérome, met à nu le sous-endothélium très thrombogène. Dans un tel cas, la première réaction de l'organisme va être une vasoconstriction réflexe afin d'arrêter le saignement ou au moins de réduire le flux sanguin pour favoriser le processus d'hémostase. Cette vasoconstriction est néfaste en cas de syndrome coronarien aigu car elle amplifie l'obstruction coronaire.

2) L'adhésion plaquettaire

Les plaquettes adhèrent au sous-endothélium au niveau de la brèche et forment une première couche monocellulaire.

3) L'activation plaquettaire

La fixation au niveau de la paroi vasculaire entraîne une succession d'évènements au niveau de la plaquette aboutissant à son activation.

- Changement de forme
- Sécrétion
- Expression de l'activité pro-coagulante
- Activation de diverses voies métaboliques

4) L'agrégation plaquettaire

Sur la première couche de plaquettes activées se fixent d'autres plaquettes afin de former un caillot résistant permettant l'arrêt du saignement.

5) La rétraction du thrombus

Retour à une vascularisation normale.

Les plaquettes sanguines jouent donc le rôle d'acteur principal de l'hémostase primaire. Ces cellules anucléées de 2 à 3 microns de diamètre et de forme discoïde ont une durée de vie d'environ 10 jours. Elles naissent dans la moelle osseuse par fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes.

Leur structure complexe entre en jeu dans les processus de coagulation :

- Une membrane formée de phospholipides et traversée par des glycoprotéines.
- Un système canaliculaire ouvert qui met en relation l'intérieur de la plaquette avec l'extérieur et permet la sécrétion de composants plaquettaires.
- Un système tubulaire dense qui est le lieu de stockage du calcium ainsi que le siège de diverses réactions métaboliques.

- Un cytoplasme qui renferme des microfilaments et des microtubules qui assurent la forme de la plaquette et lui permettent de se contracter après stimulation.
- Des granules plaquettaires qui contiennent spécifiquement des molécules qui interviennent dans les trois temps de l'hémostase.

Il existe deux principales glycoprotéines de la membrane plaquettaire impliquées dans l'hémostase primaire :

- La GP-Ib capable de se lier au facteur willebrand du sous-endothélium. Elle est impliquée dans la première étape de l'hémostase primaire qu'est l'adhésion des plaquettes.
- La GPIIb/IIIa qui subit une modification structurale lors de l'activation plaquettaire, devenant ainsi capable de se lier au fibrinogène. Elle est impliquée dans l'étape de l'agrégation plaquettaire.

Les prostaglandines sont également importantes dans le système d'agrégation plaquettaire. Deux substances interviennent, la prostacycline antiagrégante et le thromboxane A2 proagrégant. Elles ont pour précurseur l'acide arachidonique et exercent leur action en régulant le taux d'AMP-cyclique intraplaquettaire dont l'augmentation est antiagrégante alors que la diminution est proagrégante.

Lorsque l'endothélium est intact, la prostacycline est sécrétée en continu assurant ainsi un effet antiagrégant sur les plaquettes qui circulent librement dans le sang. En revanche, lorsque l'endothélium est lésé, la production de prostacycline cesse entraînant l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium ainsi mis à nu. Les plaquettes s'activent et produisent du thromboxane A2 qui viendra se fixer sur d'autres plaquettes, stimulant leur activation tout en augmentant l'agrégation plaquettaire.

2. Les antiagrégants plaquettaire

Dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu, l'hémostase primaire devient pathologique dès lors qu'elle s'effectue au niveau d'une plaque d'athérome rompue entraînant une occlusion, plus ou moins complète, d'au moins une artère coronaire.

Il convient donc d'en annuler les effets en inhibant le processus physiologique d'agrégation au niveau des plaquettes. Pour ce faire, les antiagrégants plaquettaire présentent différentes voies d'inactivation plaquettaire :

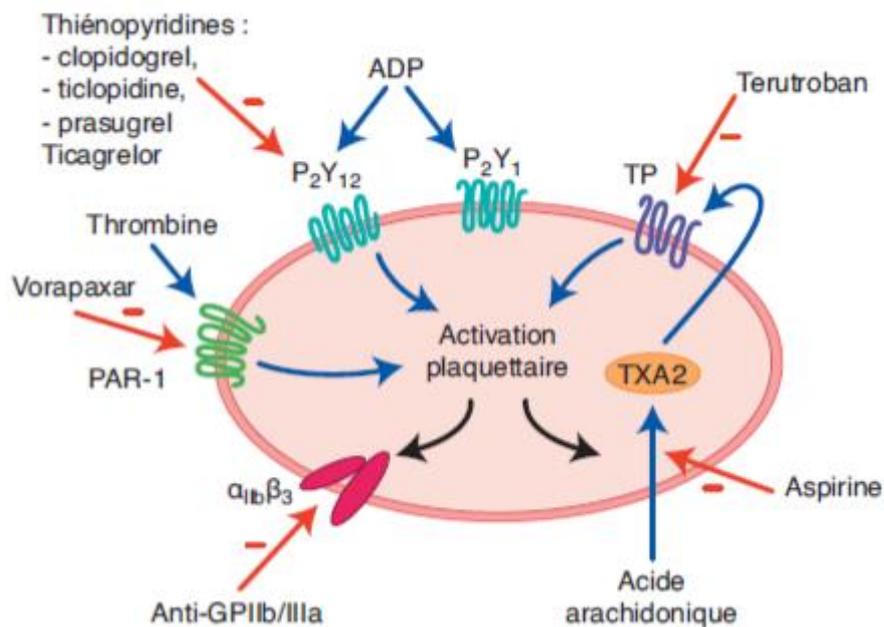


Figure 21 : Voie d'activation de la plaquette et sites d'action des principaux inhibiteurs plaquettaire (50)

Par voie orale :

- Les inhibiteurs du thromboxane A₂ (TXA₂)

- Indirects par inhibition de la cyclooxygénase 1 de manière irréversible pour l'aspirine et réversible pour le flurbiprofène, permettant la synthèse de TXA2 proagrégant.
- Directs, antagonistes du récepteur, comme le térotroban (Non commercialisé).
- Les antagonistes du récepteur P2Y12 de l'ADP, irréversibles comme les thiénohydridines ou réversibles comme le ticagrelor.
- Les modulateurs de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) comme le dipyridamole.

Par voie intraveineuse :

- Les anti – GPIIb/IIIa qui sont les inhibiteurs à proprement parler de l'agrégation par blocage de la glycoprotéine par encombrement stérique.

2.1. Aspirine et AINS

L'acide acétylsalicylique ou aspirine est un médicament de la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisé depuis l'antiquité et commercialisé depuis 1899 pour ces propriétés antalgiques, antipyrétiques et antiagrégants plaquettaire.

2.1.1. Mode d'action

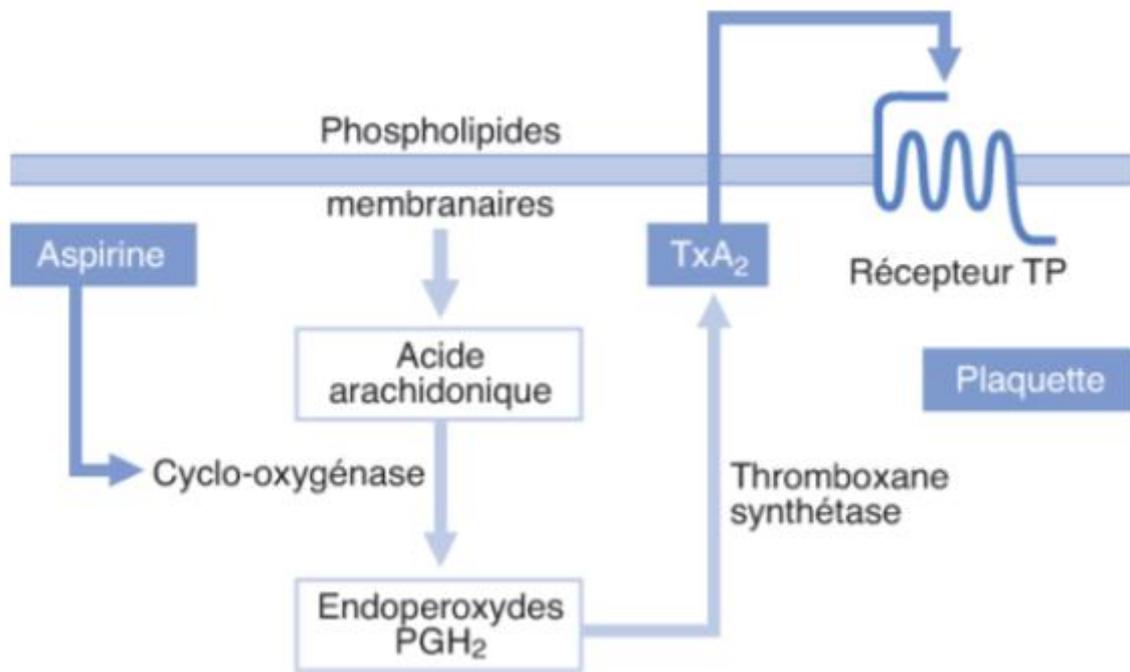


Figure 22 : Pharmacologie de l'aspirine (51)

L'aspirine inhibe la voie de l'acide arachidonique par acétylation irréversible de la cyclooxygénase 1 plaquettaire (COX1) immédiatement après son passage dans la circulation porte. Elle entraîne donc l'arrêt de la synthèse des endopéroxydes à l'origine de la formation du thromboxane A₂, puissant agent agrégant plaquettaire et vasoconstricteur.

L'inhibition de la COX1 se fait également au niveau de la cellule endothéliale entraînant le blocage de la prostacycline, mais cet effet est transitoire car la cellule synthétise en permanence de nouvelles cyclooxygénases.

La demi-vie courte de l'aspirine ne pose pas de problème dans ce cas car la rencontre avec les plaquettes est rapide, 30 à 40min après l'ingestion, et l'inhibition est irréversible du fait de l'impossibilité des plaquettes à resynthétiser de nouvelles COX. L'effet antiagrégant plaquettaire persiste donc jusqu'au renouvellement plaquettaire soit 7 à 10jours.

Les AINS comme l'indométacine (Indocid®), l'ibuprofène ou le flurbiprofène (Cebutid®) présentent le même mode d'action que l'aspirine à la différence que leur effet est réversible par inhibition compétitive de la COX1 plaquettaire. Ils ne sont, aujourd'hui, pas utilisés pour leur propriété antiagrégante dans le traitement du syndrome coronarien aigu.

2.1.2. Pharmacocinétique

L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale avec un pic plasmatique entre 15 et 40 minutes. Il subit ensuite une hydrolyse rapide aboutissant à la formation d'un métabolite également actif, l'acide salicylique.

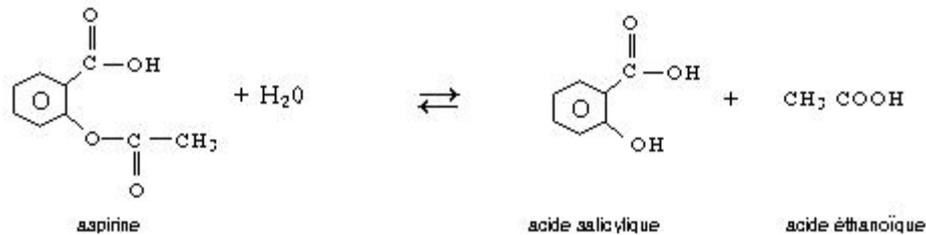


Figure 23 : Hydrolyse de l'aspirine

L'aspirine et son métabolite diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel.

La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique et de 2 à 4 heures pour l'acide salicylique.

L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronique ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique. (52)

2.1.3. Effets indésirables et résistances

L'aspirine est relativement bien tolérée et présente peu d'effets indésirables. Aux doses utilisées dans le traitement du SCA, une augmentation de l'incidence des hémorragies peut être observée avec la survenue d'épistaxis, gingivorragies et/ou saignements digestifs. Dans ce dernier cas, le risque avec l'utilisation d'aspirine au long court est connu depuis plusieurs années et augmente avec le sexe masculin, l'âge, les antécédents d'ulcères digestifs et avec l'association à d'autres médicaments gastrotoxiques tel que les AINS.

En cas d'association à un autre antiagrégant plaquettaire, le risque hémorragique augmente significativement nécessitant une surveillance plus étroite.

Depuis plusieurs années, une non réponse au traitement par l'aspirine a pu être observée. Le terme de « résistance » a souvent été utilisé pour désigner une réponse biologique absente ou réduite par rapport à celle habituellement observée. Toutefois, il faut bien discerner le manque

d'efficacité du traitement causé par un comportement peu compliant et une mauvaise observance du patient, d'une inefficacité biologique avérée.

En effet, la principale cause de non réponse à l'aspirine est une mauvaise observance.

Dans le cas d'un traitement bien exécuté, il existe des situations d'échec thérapeutique dont une des causes les plus fréquentes est l'administration concomitante d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) qui bloquent de façon réversible la COX1 et empêchent l'aspirine de s'y lier. Leur administration doit donc se faire à distance de toute prise d'acide acétylsalicylique (53).

La possibilité d'une influence génétique comme autre cause de la variabilité des effets thérapeutiques de l'aspirine a fait l'objet d'un certain nombre d'études. Il a ainsi été suggéré que la réponse au traitement pourrait être influencé par certains polymorphismes dans les gènes codant le récepteur GPIIbIIIa (α Ib β 3), le récepteur au collagène ou encore le récepteur plaquettaire à l'ADP P2Y1. Une combinaison de polymorphismes dans le gène codant pour la COX1 est également citée. (51)

Cependant les résultats de ces études permettant la mise en cause formelle de la génétique n'ont jamais été répliqués.

D'autres causes de « résistance » à l'aspirine suspectées sont à noter : (53)

- Diabète, hyperlipidémie, tabac, stress
- Activation du récepteur prostanoidé (TP) par les isoprostanes.
- Production de thromboxane A2 par les plaquettes non inhibées ou d'autres cellules
- Diminution de la biodisponibilité de l'aspirine
- Augmentation du taux de renouvellement des plaquettes

2.1.4. Indications et rôle du pharmacien

En prévention primaire, l'aspirine a été testée dans de nombreuses études regroupées dans la méta-analyse de The Antithrombotic Trialists' Collaboration. Celle-ci démontre que les effets de la molécule sur les événements cardiovasculaires sont certains mais que le bénéfice reste modeste. Une réduction nette (12%) du nombre d'évènements coronariens est observée sans

toutefois produire un effet sur la mortalité cardiovasculaire. De plus, l'utilisation d'aspirine à ce stade augmente significativement le risque hémorragique.

La prescription de spécialités contenant de l'acide acétylsalicylique faiblement dosé en prévention primaire doit donc être réservée aux patients dont le risque de survenue d'évènements ischémiques cardiaques est supérieur au risque de saignements digestifs. (50)

En prévention secondaire, l'aspirine reste la molécule essentielle au traitement de l'athérombose grâce à ces propriétés anti-inflammatoires et antiagrégantes. Elle entraîne une diminution de 23% des évènements cardiovasculaires et réduit significativement la mortalité en post-IDM en comparaison avec le placebo.

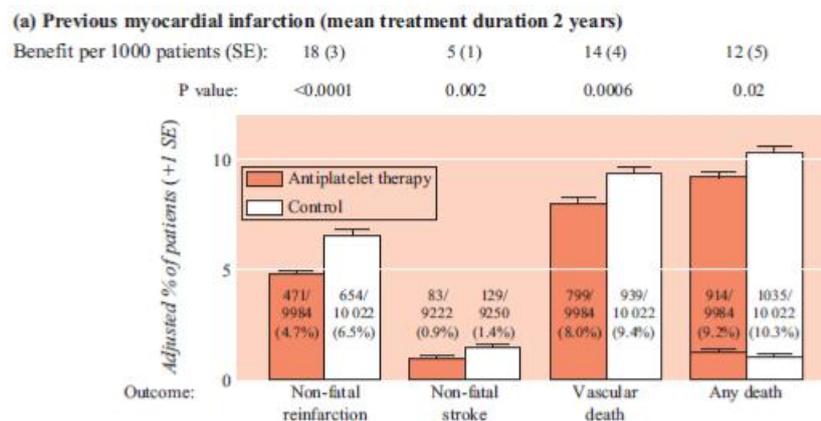


Figure 24 : Résultats aspirine versus placebo sur les évènements cardiovasculaires en prévention secondaire (54)

L'étude CURE de 2001 a permis de mettre en évidence l'intérêt d'une association entre l'aspirine et un autre antiagrégant plaquettaire, le clopidogrel, durant un an suivant un SCA.

Bien que le risque hémorragique soit augmenté, le bénéfice net reste en faveur de cette association avec de faibles doses en acide acétylsalicylique.

Concernant les doses d'aspirine efficaces, une analyse rétrospective de l'étude CURE a comparé différents dosages en termes de bénéfice ischémique/risque hémorragique. Les patients admis pour un SCA et traités par ASA 100mg avaient le taux le plus bas de complications hémorragiques à risque vital contre placebo (1,9%), ou bien en association au clopidogrel (3%) avec une efficacité identique sur l'incidence des évènements ischémiques.

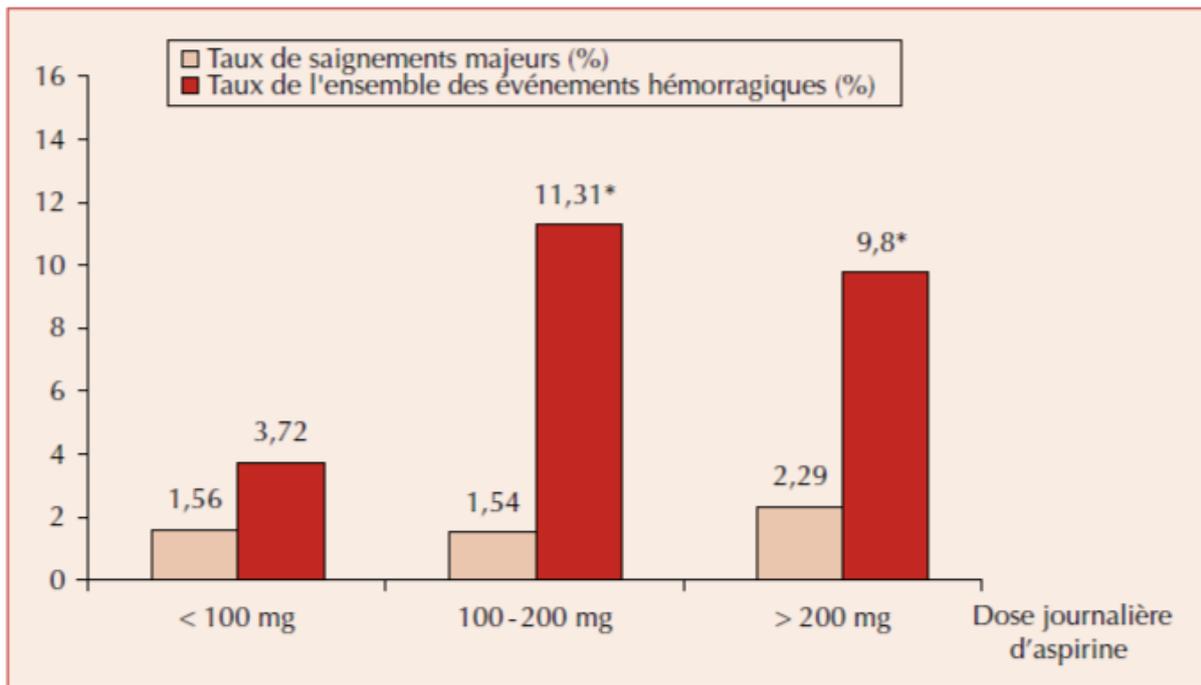


Figure 25 : Taux d'évènements hémorragiques en fonction de la dose d'aspirine. (55)

L'étude CURRENT-OASIS7 a également permis de comparer les effets obtenus en fonction des doses d'aspirine administrées en association avec le clopidogrel. Le but étant de déterminer si une dose élevée d'aspirine (300 à 325mg/j) était supérieure à une faible dose (75 à 100mg/j) en termes d'efficacité clinique.

Les résultats obtenus parlent d'une efficacité clinique comparable pour les deux doses étudiées. La dose la plus élevée entraîne une augmentation légère des saignements mineurs et aucune augmentation pour les saignements majeurs. (56)

Variables	Aspirine dose élevée (N = 12 507)	Aspirine faible dose (N = 12 579)	HR (IC 95 %) NNT ou NNH (si applicable)	Valeur P
Critères d'efficacité				
<i>Critère primaire</i> (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC)	4,2 %	4,4 %	HR : 0,97 (0,86-1,09)	0,61
<i>Critères secondaires</i>				
Décès de cause cardiovasculaire, infarctus myocarde, AVC ou ischémie récurrente	4,5 %	4,8 %	HR : 0,93 (0,83-1,04)	0,21
Mortalité de cause cardiovasculaire	2,1 %	2,3 %	HR : 0,90 (0,76-1,06)	0,22
Infarctus du myocarde	2,0 %	2,1 %	HR : 0,97 (0,82-1,16)	0,76
Accidents vasculaires cérébraux	0,6 %	0,5 %	HR : 1,19 (0,84-1,68)	0,32
Ischémie récurrente	0,3 %	0,5 %	HR : 0,63 (0,43-0,94)	0,72
NNT = 500	0,02	2,4 %	HR : 0,96 (0,82-1,13)	0,61
Mortalité toutes causes confondues	2,2 %	2,5 %	HR : 0,87 (0,74-1,03)	0,10

Critères de sécurité				
Saignements majeurs selon les critères de l'étude	2,3 %	2,3 %	HR : 0,99 (0,84-1,17)	0,90
Saignements majeurs selon les critères TIMI	1,6 %	1,4 %	HR : 1,09 (0,89-1,34)	0,39
Transfusion \geq 2 unités	1,9 %	1,9 %	HR : 1,01 (0,84-1,21)	0,93
Saignements majeurs liés à un pontage	0,9 %	1 %	HR : 0,88 (0,68-1,14)	0,34
Saignements importants	1,7 %	1,7 %	HR : 1,01 (0,84-1,22)	0,93
Saignements avec une diminution de l'hémoglobine de 5 g/dl ou plus	0,9 %	1 %	HR : 0,95 (0,73-1,22)	0,67
Saignements intracrâniens symptomatiques	0,05 %	0,03 %	HR : 1,51 (0,42-5,33)	0,53
Saignements fatals	0,1 %	0,1 %	HR : 1,07 (0,53-2,17)	0,85
Saignements mineurs	5,0 %	4,4 %	HR : 1,13 (1,00-1,27) NNH = 167	0,04

Figure 26 : Résultats de l'étude CURRENT-OASIS sur les doses d'aspirine (56)

Au regard des deux études, la dose de 75-100mg d'aspirine reste la plus intéressante en association avec un autre antiagrégant plaquettaire.

Concernant la double antiagrégation, l'étude CHARISMA de 2006 a testé le bénéfice de l'association aspirine-clopidogrel pendant plus d'un an. Aucune modification de l'efficacité n'a été observée mais une augmentation du risque hémorragique a permis de conclure qu'il

n'est pas conseillé de prolonger une bithérapie antiplaquettaire au-delà d'un an chez les patients coronariens stables. (57)

Après prolongement du traitement antiagrégant par l'aspirine seule, le choix de la dose reste ouvert. L'utilisation de l'ASA 75mg est aujourd'hui la plus courante en traitement d'entretien.

Conseil du pharmacien à l'officine :

L'aspirine est disponible en officine sous plusieurs formes pharmaceutiques et spécialités commerciales (kardégic® en sachet, aspégic® en sachet, aspirine protect® en comprimé etc...)

Devant une ordonnance avec l'une de ces spécialités, un certain nombre de conseils sont à prodiguer au patient.

- La prise d'antiagrégant plaquettaire s'effectue préférentiellement le midi. En effet, c'est à ce moment de la journée que la production des plaquettes est la plus importante et pendant lequel l'inhibition sera la plus efficace.
- Dans le cas d'une bithérapie antiplaquettaire il convient de prévenir le patient sur l'augmentation potentielle du risque hémorragique. Tout traumatisme ou choc sera donc à surveiller.
- Toute prise d'anti-inflammatoires devra être le plus possible espacée de la prise d'aspirine. En effet, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont une action similaire au niveau des plaquettes à l'acide acétylsalicylique. Cependant, contrairement à l'aspirine, leur action sur les plaquettes est réversible. Une prise concomitante risque donc de perturber l'action irréversible de l'ASA.
- Comme tout anti-inflammatoire, l'aspirine, bien que faiblement dosée, est susceptible de perturber l'action de la COX endothéliale pouvant induire des troubles gastriques à type d'ulcère. La prise se fera donc durant un repas.

2.2. Les Thiényridines

C'est une classe de molécules dont l'action antiagrégante consiste en un blocage du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP. Ce sont toutes des prodrogues qui nécessitent une métabolisation préalable.

Il existe trois représentants pour cette classe médicamenteuse :

- La ticlopidine (Ticlid®)
- Le clopidogrel (Plavix®)
- Le prasugrel (Efient®)

2.2.1. La ticlopidine

C'est la plus ancienne des thiénoxyridines ayant obtenu son AMM en 1978.

Elle est aujourd'hui utilisée en deuxième intention dans certaines pathologies ischémiques cérébrales et cardiovasculaires.

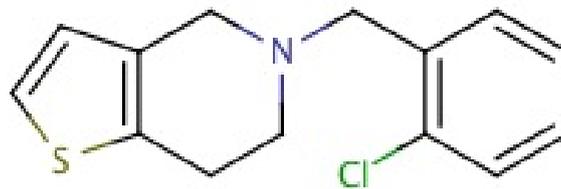


Figure 27 : Structure chimique de la ticlopidine (58)

Plusieurs études ont mis en évidence l'efficacité de la ticlopidine et ont également démontré qu'elle entraînait une diminution du risque d'AVC ainsi qu'une baisse de la mortalité.

La première étude, la Ticlopidine Aspirin Stroke Study (TASS), a comparé l'efficacité de la ticlopidine (500mg) par rapport à l'aspirine (1300mg), en deux prises quotidiennes, chez 3069 patients ayant eu AIT ou un AVC mineur. Une réduction de 21% du risque d'AVC fatals et non fatals a été observée à 3ans sous ticlopidine. (59)

La Canadian-American Ticlopidine Study (CATS) est une étude ticlopidine (500mg) versus placebo réalisée chez 1072 sujets ayant présentés un infarctus cérébral dans les 4 mois précédents. Dans ce cas, une réduction significative de 33% du risque d'AVC et de 30% de celui d'infarctus cérébral, d'infarctus du myocarde ou de décès a été observée. (60)

La ticlopidine est rapidement absorbée avec un pic plasmatique environ 2 heures après la prise.

L'inhibition plaquettaire qu'elle induit est irréversible et persiste plusieurs jours après l'arrêt du traitement.

Plusieurs effets indésirables pouvant être graves comme des troubles hématologiques à type de neutropénies sévères et thrombocytopénie peuvent être observés en cas de traitement par ticlid® nécessitant une surveillance régulière de la numération formule sanguine.

D'autres effets secondaires sont à noter : cholestase hépatique, purpura thrombotique et/ou symptômes gastro-intestinaux (diarrhées sévères).

Le pharmacien d'officine doit être à même d'orienter le patient vers un médecin si celui-ci lui rapporte l'apparition de fièvre, de symptômes angineux persistants ou d'ulcération buccales sous traitement par ticlopidine.

Bien que le service médical rendu soit toujours indiqué « important » pour cette molécule, son utilisation est aujourd'hui marginale et sa prescription limitée en deuxième intention au cas par cas.

2.2.2. Le clopidogrel

Le clopidogrel est actuellement la thiéno-pyridine la plus utilisée dans la prévention et le traitement du syndrome coronarien aigu.

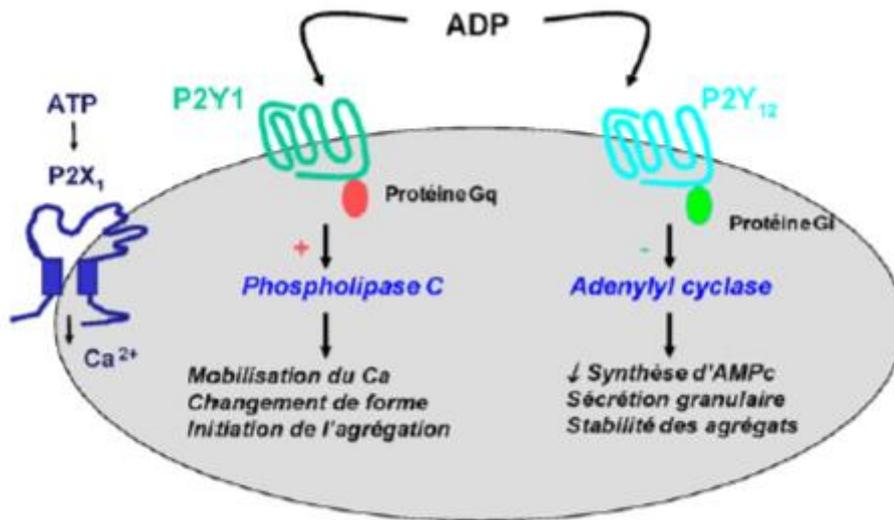


Figure 29 : Activation des récepteurs P2Y1 et P2Y12 plaquettaires par l'ADP (61)

Le clopidogrel est un antagoniste du récepteur P2Y12 de l'adénosine diphosphate. Il inhibe ainsi l'agrégation plaquettaire, en bloquant de façon spécifique et irréversible le récepteur, et en empêchant l'activation du complexe glycoprotéine IIb-IIIa induite par l'ADP.

Sous sa forme de base, le clopidogrel est inactif. C'est une prodrogue qui nécessite une métabolisation par les cytochromes hépatiques, notamment le P450 3A4, pour être efficace. C'est le groupement thiol (-SH) du métabolite actif obtenue qui est responsable du blocage du récepteur plaquettaire.

Comme pour l'aspirine, son action antiplaquettaire ne disparaît qu'au fil du renouvellement des plaquettes par la moelle osseuse.

Pour une inhibition suffisante de l'agrégation plaquettaire, une administration quotidienne d'une certaine dose de clopidogrel, généralement 75mg, est nécessaire. L'état d'équilibre est atteint entre le troisième et le septième jour.

b) Pharmacocinétique (62)

Le clopidogrel est rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. La concentration plasmatique maximale sous forme inchangée (environ 2.2 à 2.5ng/mL pour l'administration d'une dose unique de 75mg) est atteinte dans les 45 minutes après la prise du médicament.

La liaison du clopidogrel et de son principal métabolite inactif aux protéines plasmatiques est importante (plus de 90%) et réversible.

Le clopidogrel subit un important métabolisme selon deux principales voies métaboliques :

- La première métabolisation est une inactivation de la majeure partie de la dose absorbée (85%) par les estérases. A ce stade se produit une hydrolyse aboutissant à un dérivé acide carboxylique inactif.
- La seconde métabolisation est réalisée au niveau hépatique par les cytochromes P450 (3A4, 1A2, 2B6 et 2C19). La molécule subit d'abord une oxydation donnant un métabolite intermédiaire, le 2-oxo-clopidogrel, qui est ensuite hydrolysé en un métabolite actif portant un groupement thiol.

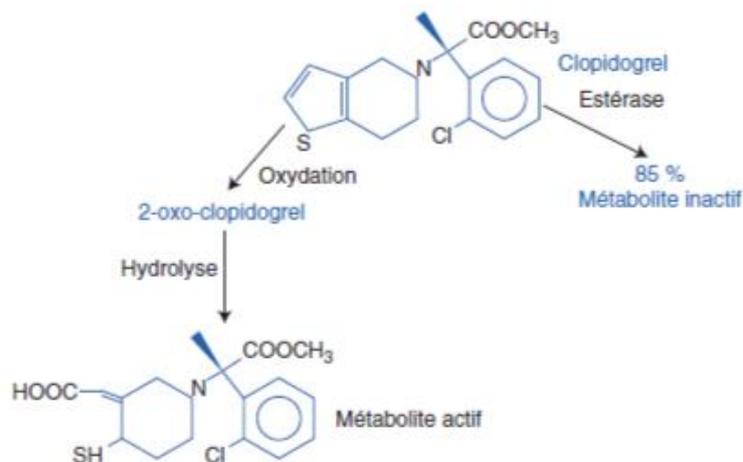


Figure 30 : Les voies métaboliques du clopidogrel (53)

Dans les cinq jours suivant l'administration, environ 50% du produit est excrété dans les urines et environ 46% dans les selles.

La demi-vie du clopidogrel est d'environ 6 heures.

c) Etude CAPRIE (63)

L'étude CAPRIE est la première grande étude concernant l'intérêt du clopidogrel en monothérapie en prévention primaire ou secondaire d'un accident vasculaire cérébral, d'un infarctus du myocarde ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique.

L'originalité de cette étude vient du fait que l'efficacité de la thiénopyridine est comparé, non pas à un placebo, mais à l'aspirine. En effet, dans cet essai multicentrique en double aveugle, 19185 patients ont été répartis en deux groupes parallèles, l'un recevant du Plavix® à la dose de 75mg/j et l'autre de l'aspirine (325mg/j).

Les patients étaient âgés de 21 à 94ans (âge moyen 62ans) avec 72.4% d'hommes et 27.6% de femmes présentant une athérosclérose établie ou des antécédents d'athérombose.

Le traitement a été administré quotidiennement pendant une période pouvant atteindre 3ans avec un suivi jusqu'à 3ans ou jusqu'à la fin de l'essai.

Le paramètre primaire étudié était la survenue d'un nouvel AVC, un nouvel infarctus ou un décès de cause vasculaire.

En cours d'étude, le traitement a été arrêté chez 4059 patients (survenue d'effets secondaires, contre-indications, manque d'adhésion au traitement etc...). La compliance moyenne pour les patients était de 91%, identique dans les groupes clopidogrel et aspirine.

Il y a eu 939 (5.32% par an) évènements primaires (AVC non fatal, infarctus du myocarde non fatal ou décès de cause vasculaire) dans le groupe clopidogrel, et 1020 (5.83% par an) dans le groupe aspirine avec une réduction relative du risque global sur les trois évènements étudiés de 8.7% en faveur du clopidogrel.

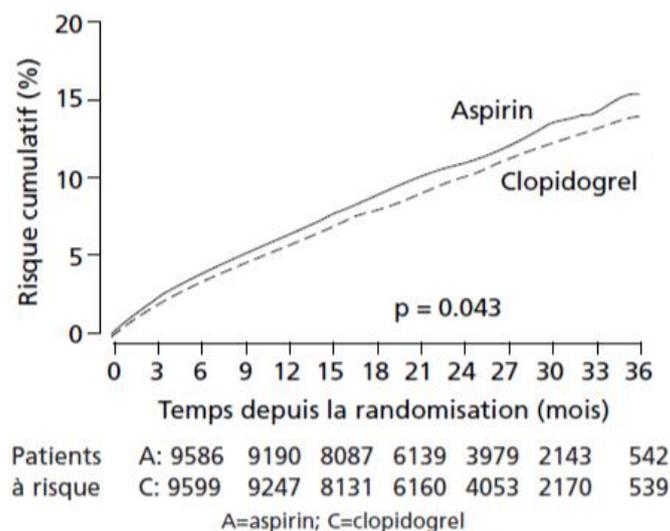


Figure 31 : Risque cumulé d'AVC, d'infarctus du myocarde ou de mort vasculaire (63)

La première constatation a donc été que le clopidogrel était au moins aussi sûr que l'aspirine en termes d'efficacité clinique.

Sous-groupe	Événements				Autres décès vasculaires	Total	Taux par an	Réduction relative du risque	p
	AVC		Infarctus du myocarde						
	non fatal	fatal	non fatal	fatal					
<i>Accident vasculaire cérébral</i>									
Clopidogrel	298	17	33	11	74	433	7,15 %	7,3 % (-5,7 à 18,7)	0,26
Aspirine	322	16	37	14	72	461	7,71 %		
<i>Infarctus du myocarde</i>									
Clopidogrel	37	5	143	20	86	291	5,03 %	-3,7 % (-22,1 à 12,0)	0,66
Aspirine	34	8	152	22	67	283	4,84 %		
<i>Artériopathie des MI</i>									
Clopidogrel	70	11	50	18	66	215	3,71 %	23,8 % (8,9 à 36,2)	0,0028
Aspirine	74	8	81	27	87	277	4,86 %		
<i>Total</i>									
Clopidogrel	405	33	226	49	226	939	5,32 %	8,7 % (0,3 à 16,5)	0,043
Aspirine	430	32	270	63	226	1 021	5,83 %		

Figure 32 : Résultats dans les divers sous-groupes d'inclusion (64)

Il a été observé une absence de bénéfice du clopidogrel dans le sous-groupe des patients inclus du fait d'un infarctus du myocarde. Ce résultat a entraîné la mise en œuvre d'une analyse statistique supplémentaire, prenant en compte les antécédents de SCA plus anciens dans les deux autres sous-groupes, qui a permis de révéler une réduction relative du risque d'événements primaires pour le clopidogrel de 7.4% (Intervalle de confiance à 95% : de -5.2% à 18.6%).

Au-delà d'une efficacité clinique avérée, l'étude CAPRIE a conclu sur une bonne sécurité d'utilisation du clopidogrel en termes d'effets indésirables.

Contrairement à la ticlopidine, le Plavix® entraîne moins de neutropénies graves et présente des taux d'effets secondaires semblables à ceux du groupe aspirine. (65)

Effets secondaires	Pourcentage de patients	
	clopidogrel	aspirine
Rashes cutanés	6,02	4,61
Diarrhées	4,46	3,36
Indigestion, nausées, vomissements	15,01	17,59
Toutes hémorragies	9,27	9,28
Hémorragies intracérébrales	0,35	0,49
Hémorragies gastro-intestinales	1,99	2,66

Figure 33 : Taux d'effets secondaires dans les deux groupes

d) Etude CURE (65)

L'étude CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) de 2001 portait sur 12562 patients présentant un syndrome coronarien aigu sans élévation sur segment ST (ST-).

Les participants à l'étude devaient présenter les symptômes correspondant à une douleur cardiaque ischémique s'étant déclarés dans les dernières 24 heures avec un profil d'électrocardiogramme compatible avec une nouvelle ischémie et/ou un dosage des marqueurs cardiaques correspondant au moins au double de la limite supérieure de la normale.

L'essai a été réalisé en double aveugle, clopidogrel versus placebo, pendant une période de 3 à 12mois en complément des traitements standards déjà disponibles (ASA).

Chaque patient a reçu une dose d'attaque de Plavix® de 300mg suivie d'une dose quotidienne de 75mg de clopidogrel ou de placebo.

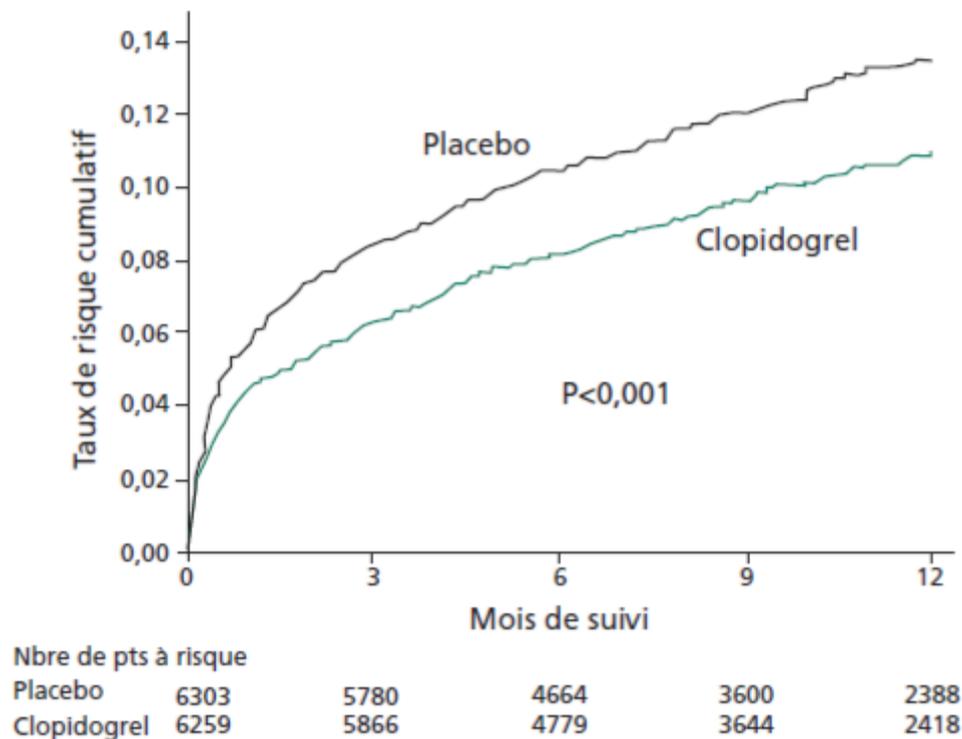


Figure 34 : Taux de risque cumulé du paramètre primaire dans l'étude CURE sur la période d'observation d'un an d'après (66)

Le nombre de patients ayant présenté le paramètre principal (décès d'origine cardiovasculaire, IDM non mortel ou AVC) était de 582 (9.30%) dans le groupe traité par clopidogrel et de 719 (11.41%) dans le groupe placebo, ce qui représente une diminution du risque absolu de 2.11% et une réduction du risque relatif de 20% pour le groupe Plavix®.

Tous les évènements pour chacun des composants du paramètre combiné ont été moins fréquents avec :

- Une réduction de 23% du taux d'IM non mortel (placebo 6.7%, clopidogrel 5.2%, risque relatif RR 0.77).
- Une réduction de 8% de la mort cardiovasculaire (RR 0.92%).
- Une réduction de 15% des accidents vasculaires cérébraux (RR 0.85).

Ainsi, le clopidogrel semble présenter un avantage certain chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST et ce, quel que soit le niveau de risque de survenue d'évènements ischémiques secondaires.

Au niveau des effets indésirables induits par le Plavix®, l'étude CURE conclut sur une légère augmentation du risque hémorragique :

- Augmentation absolue de 1% des cas d'hémorragies majeures chez les patients traités par clopidogrel.
- Aucune augmentation des cas d'hémorragies menaçant la vie du patient.
- Augmentation plus marquée des hémorragies mineures avec la survenue chez 15.3% des patients traités par clopidogrel d'épistaxis contre 8.6% pour le groupe placebo.

D'autres études ont également appuyé l'idée d'une utilité évidente du clopidogrel dans la lutte contre les évènements ischémiques cardiaques. L'étude CREDO (Clopidogrel for the Réduction of Events During Observation) a confirmé l'effet bénéfique du clopidogrel chez des patients ayant subi une intervention coronarienne percutanée. (66)

L'étude COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) (67) et l'étude CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 28) (68) ont démontré les effets bénéfiques du clopidogrel et de l'ASA chez des patients présentant un IM avec sus-décalage du segment ST.

e) Résistances au clopidogrel

La non réponse au traitement par clopidogrel, la variabilité de l'effet antiplaquettaire, ou encore l'inefficacité interindividuelle du Plavix® correspondent à une seule et même notion mise en évidence depuis quelques années par de nombreuses observations cliniques : La « résistance au clopidogrel ».

Ce phénomène complexe a été observé avec la survenue de récurrences d'accidents ischémiques malgré la mise en œuvre d'un schéma thérapeutique adéquate.

Plusieurs mécanismes permettent d'expliquer cette « résistance » :

- La non adhérence du patient au traitement est la première cause de non réponse au clopidogrel. Si un patient ne prend pas son traitement ou ne le prend que de façon intermittente, les tests de la fonction plaquettaire indiqueront une mauvaise réponse à la thérapeutique et les effets cliniques délétères seront susceptibles de réapparaître.
- Indépendamment de la compliance au traitement, l'action du clopidogrel, passant obligatoirement par une métabolisation hépatique, peut être perturbée par la prise d'autres médicaments ou substances actives intervenant au niveau des cytochromes. Le millepertuis, certains antifongiques, le pamplemousse, certains antirétroviraux etc... sont des inhibiteurs/activateurs au niveau hépatique pouvant perturber l'action de l'antiagrégant plaquettaire. Certaines statines utilisant la voie du cytochrome P450 ont également été citées dans ce cas.
- L'absorption entérique du clopidogrel pourrait jouer sur la mise à disposition de la molécule à la transformation hépatique en métabolite actif. (69)
- Enfin, la résistance au clopidogrel pourrait être due à la variabilité de l'expression et de l'activité des cytochromes P450, en grande partie d'origine génétique, qui permettent l'obtention du métabolite actif. Le cytochrome 2C19 est un acteur majeur de la métabolisation du Plavix®. Plusieurs variants génétiques ont été identifiés dans le gène 2C19 conduisant à une perte de fonction de la protéine. C'est le cas du variant 2C19*2 qui code pour une enzyme instable aboutissant à une « perte de fonction » partielle chez les hétérozygotes mutés et totale chez les homozygotes mutés. 30% de la population caucasienne présenterait ce polymorphisme génétique induisant une diminution de la sensibilité au clopidogrel pour les porteurs d'un allèle muté.

Plusieurs hypothèses sur l'influence d'autres variants génétiques dans la réponse au clopidogrel sont également à l'étude. Le rôle de variants du gène ABCB1 codant pour la pompe intestinale p-glycoprotéine intervenant dans l'absorption du Plavix® et le polymorphisme génétique du récepteur cible P2Y12 sont autant de pistes pour mieux comprendre le phénomène de résistance au clopidogrel.

Il est intéressant de noter qu'au-delà d'un effet défavorable de la variabilité génétique sur l'action du clopidogrel, il existerait à l'inverse, des variants de gènes qui induiraient un « gain de fonction » au niveau du cytochrome. En effet, les patients porteurs du variant 2C19*17 présenteraient des niveaux de VASP significativement plus faibles témoignant d'une forte inhibition au niveau des plaquettes du récepteur P2Y12. (51)

f) Indications et rôle du pharmacien

Le clopidogrel est indiqué dans la prévention secondaire des événements athérothrombotiques : AVC, syndrome coronarien etc...

Son utilisation en prévention primaire reste exceptionnelle. L'aspirine étant privilégiée dans ce cas.

Dans le syndrome coronarien aigu, le Plavix® est régulièrement associé à l'acide acétylsalicylique pour une durée pouvant aller jusqu'à un an suivant l'accident cardiaque.

Au cours d'un infarctus du myocarde, une dose de charge de 300mg de clopidogrel (ramenée à 75mg/j par la suite) en association avec l'aspirine permet de réduire le risque de réocclusion précoce et d'accidents cardiaques majeurs.

Plusieurs études telles que CHARISMA (57) et PRODIGY (70) ont étudié la possibilité d'étendre la bithérapie au-delà d'un an, sans conclure sur un réel bénéfice. Les taux de récurrences d'accidents ischémiques à 24 mois étaient similaires à ceux observés avant un an.

La dose efficace d'utilisation du clopidogrel est de 75mg/j. L'étude GRAVITAS menée sur 2214 patients et étudiant les effets de plusieurs dosages de Plavix®, n'a pas permis de mettre en évidence un bénéfice pour une augmentation de dose de clopidogrel en cas de persistance d'une réactivité plaquettaire. (71)

L'utilisation de cette thiényridine en monothérapie est possible mais rare.

Conseils du pharmacien à l'officine :

- La prise de Plavix® doit s'effectuer le midi, au moment où la formation des plaquettes est maximale, pour une efficacité optimale.
- Attention à la prise concomitante d'autres médicaments et/ou compléments alimentaires susceptibles de perturber la bonne métabolisation du clopidogrel (certains antifongiques, le millepertuis, le pamplemousse etc...)
- Attention également à la prise concomitante de médicaments pouvant gêner la bonne absorption, de base faible, du clopidogrel (pansements gastriques etc...).
- Tout évènement hémorragique, même mineur, doit être rapporté à son médecin généraliste et/ou cardiologue, notamment en cas de bithérapie antiplaquettaire.

2.2.3. Le prasugrel

Le prasugrel est une thiénoypyridine dite de « troisième génération » mise sur le marché depuis 2010. Il est issu de plusieurs années de recherches entreprises afin de palier, notamment, au manque d'efficacité interindividuelle du clopidogrel.

Il est aujourd'hui commercialisé par le laboratoire LILLY France sous le nom commercial d'Efient®.

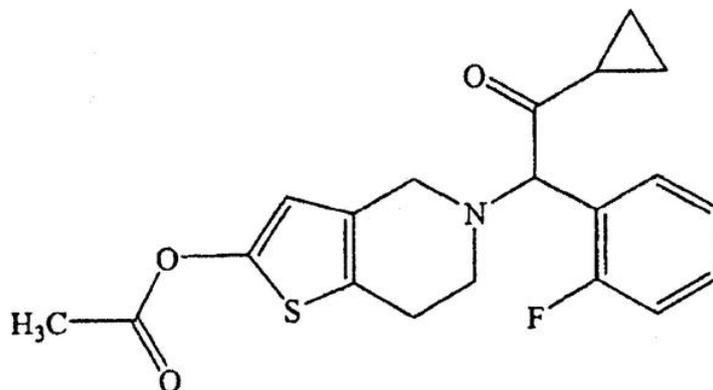


Figure 35 : Structure chimique du prasugrel (58)

a) Mode d'action et pharmacocinétique

Comme toutes les thiénoypyridines, le prasugrel agit au niveau des plaquettes en inhibant irréversiblement l'action du récepteur à l'ADP P2Y₁₂ en s'y fixant grâce à son groupement sulfhydryle. L'action antiagrégante plaquettaire de ce médicament est soumise, comme pour le clopidogrel, à la transformation par les cytochromes hépatiques de la prodrogue en métabolite actif.

Toutefois, Efient® se distingue du Plavix® au niveau pharmacocinétique entraînant une différence intéressante en termes d'efficacité. Le prasugrel est rapidement hydrolysé dans l'intestin en une thiolactone qui est ensuite transformée en métabolite actif par une seule étape de métabolisme hépatique, contre deux pour le clopidogrel. (72)

Cette moindre complexité au niveau de la métabolisation permettrait au prasugrel d'avoir une action plus rapide et une efficacité supérieure au clopidogrel.

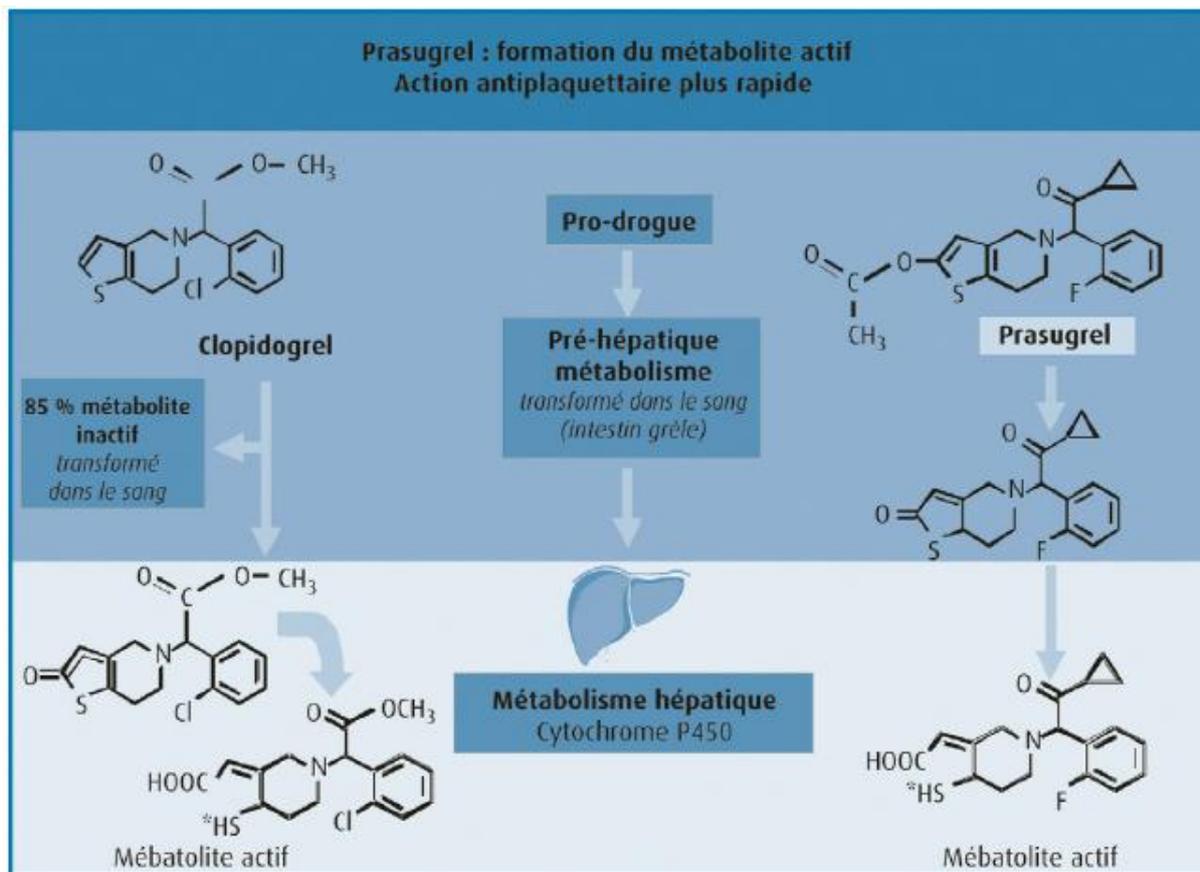


Figure 36 : Comparaison entre métabolisme hépatique du clopidogrel et du prasugrel (73)

La concentration plasmatique maximale est atteinte en trente minutes avec une absorption rapide au niveau intestinal.

La liaison du métabolite actif à l'albumine sérique humaine est de 98%. L'élimination se fera pour 68% de la dose par les urines et 27% dans les fèces, sous forme de métabolite inactif.

La demi-vie d'élimination du métabolite actif est d'environ 7.4 heures

b) Etude TRITON-TIMI 38 (74)

L'étude TRITON est une étude randomisée, internationale, multicentrique, en double aveugle portant sur 13608 patients qui a comparé le prasugrel au clopidogrel, tous deux administrés avec de l'acide acétylsalicylique. L'objectif était de tester l'hypothèse qu'une plus forte inhibition de l'agrégation plaquettaire permettrait de mieux prévenir la survenue d'évènements ischémiques et d'en évaluer les retentissements en termes d'effets secondaires et de tolérance.

Le contexte clinique pour les patients admis était la survenue d'un syndrome coronarien aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST, infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST) avec un risque élevé ou intermédiaire nécessitant une angioplastie et traité par aspirine.

L'âge moyen de la population étudiée était de 61 ans, avec 75% d'hommes, 23% de diabétiques, 18% d'antécédents d'infarctus du myocarde et 11% d'insuffisance rénale sévère.

Sur une durée moyenne de 12 mois, les patients ont été scindés en deux groupes :

- L'un recevant une dose de charge de 300mg de clopidogrel suivi d'une dose d'entretien de 75mg avec, en association, une dose quotidienne d'acide acétylsalicylique.
- L'autre recevant une dose de charge de 60mg de prasugrel suivi d'une dose d'entretien de 10mg avec, en association, une même dose quotidienne d'acide acétylsalicylique que le groupe clopidogrel.

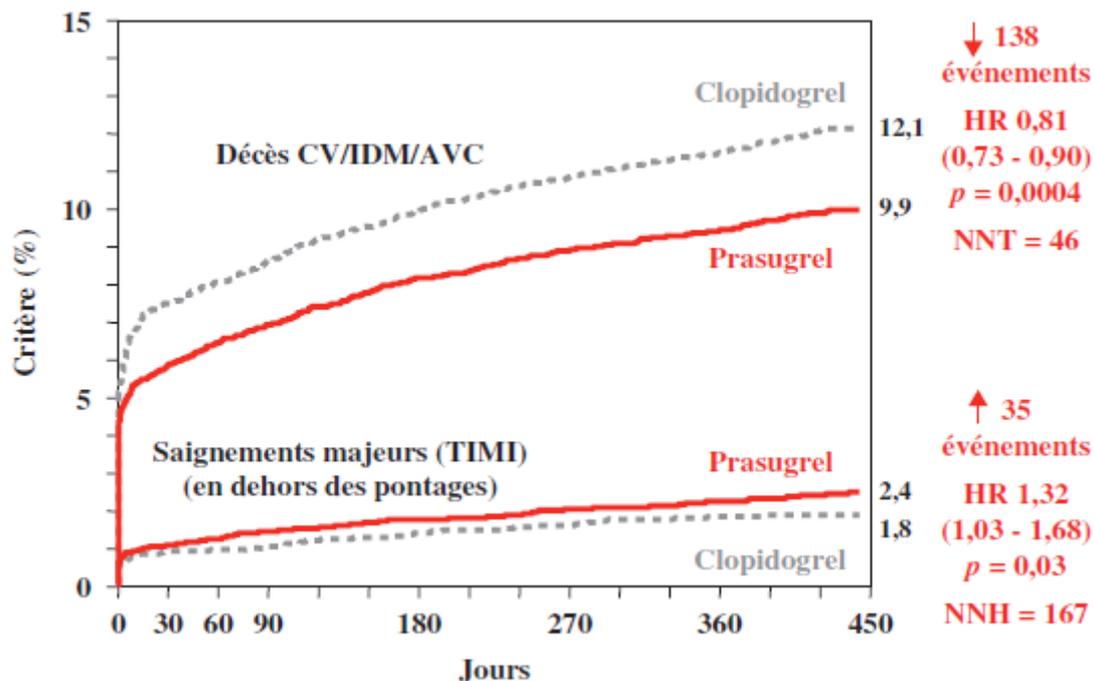


Figure 37 : Comparaison clopidogrel vs prasugrel sur le critère primaire et le taux de saignements majeurs (75)

Une réduction d'environ 20% du taux d'évènements ischémiques (décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) a été observée avec le prasugrel comparativement au clopidogrel au terme de la période de suivi. Ce bénéfice a été observé dès les trois premiers jours de traitement par Efient® et s'est amplifié tout au long de la durée de l'étude.

Toutefois, il convient d'associer à cette plus grande efficacité la survenue plus importante que pour le clopidogrel d'évènements hémorragiques avec, notamment, une augmentation du risque d'hémorragies majeures et fatales. Ainsi une inhibition plus puissante de l'agrégation plaquettaire est susceptible d'entraîner de plus grandes complications au niveau hémorragique.

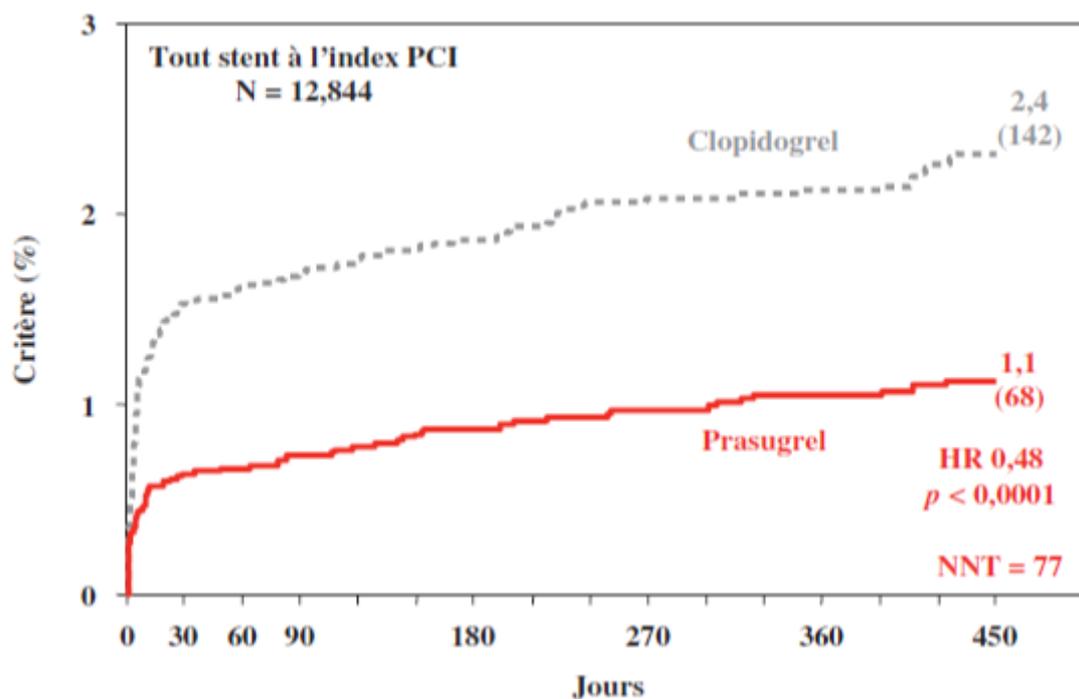


Figure 38 : Impact du prasugrel sur le risque de thrombose de stent dans l'étude TRITON. (75)

Dans l'étude TRITON, un patient sur deux avait subi une angioplastie avec mise en place d'un stent actif, représentant un risque accru de thrombose. Dans ce cas, la mise en place du traitement par prasugrel a permis d'obtenir une réduction surprenante de 50% du risque de thrombose de stent, ce qui en fait aujourd'hui un médicament très intéressant pour ce type de procédure percutanée.

Il est à noter que le taux de thrombose tardive de stent a également été réduit de façon significative.

Les patients diabétiques ont également bénéficié d'un effet particulièrement favorable du prasugrel avec une diminution de 30% du risque sur le critère primaire (décès cardiovasculaire, infarctus, AVC). L'avantage a même été double car pour cette catégorie de patients, aucune augmentation du risque hémorragique n'a été observée. Ceci s'explique probablement par l'âge plus jeune des patients diabétiques au sein de l'étude, un poids corporel plus élevé et une agrégabilité plaquettaire plus importante du fait de leur pathologie chronique.

Certains sous-groupes n'ont cependant pas tiré de bénéfice significatif du prasugrel à la dose d'entretien de 10mg. C'est le cas pour les patients de plus de 75ans, les patients de moins de 60kg et les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT. Pour ce dernier sous-groupe, il a été relaté une augmentation des saignements, en particulier intracrâniens, ayant abouti à une contre-indication de l'Efient® pour cette catégorie de patients.

Dans l'étude TRILOGY, la dose d'entretien de 5mg de prasugrel a été testée pour les patients de plus de 75ans et de moins de 60kg sans toutefois montrer d'efficacité supérieure à 75mg de clopidogrel en termes d'évènements cardiovasculaires.

c) Indications et rôle du pharmacien

Le prasugrel est indiqué en prévention secondaire des évènements athérotrombotiques chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu traités par une intervention percutanée primaire ou retardée.

L'initiation du traitement se fait à l'hôpital par une dose de charge de 60mg poursuivie par une dose quotidienne de 10mg en phase d'entretien.

Actuellement, les angioplasties avec pose de stent sont très courantes devant un diagnostic de SCA par rupture de plaque d'athérome. Les résultats de l'étude TRITON pour le prasugrel au niveau des thromboses de stent en font un médicament très intéressant dans cette indication. Il en est de même pour son utilisation chez des patients souffrant de diabète.

Comme pour le clopidogrel, l'Efient® est toujours utilisé en bithérapie avec de l'acide acétylsalicylique à la dose de 75mg pendant une période pouvant aller jusqu'à 1an. Son utilisation chez les patients de plus de 75ans et de moins de 60kg est, en général, déconseillée.

Il présente peu d'interactions avec les autres médicaments, y compris les inducteurs et/ou inhibiteurs enzymatiques les plus largement prescrits. Seuls les médicaments susceptibles d'induire des saignements sont à utiliser avec précaution avec les prasugrel (warfarine, AINS, AVK etc...).

Les effets indésirables de l'Efient® sont en lien avec le risque de saignement qu'il induit : anémies, hématomes, épistaxis, hémorragies gastro-intestinales, ecchymoses, hématurie etc...

Les contre-indications se limitent aux antécédents d'AVC et d'AIT, ainsi qu'à l'insuffisance hépatique sévère.

Conseils du pharmacien à l'officine:

- La prise d'Efient® doit être quotidienne, de préférence le midi, pour une meilleure action au niveau des plaquettes.
- Tout saignement, même bénin, doit être rapporté à son médecin généraliste et/ou cardiologue afin qu'ils réévaluent le bénéfice/risque du traitement.
- Attention à la prise concomitante de médicaments pouvant accentuer le risque hémorragique, notamment les AINS largement disponibles sans ordonnance.
- Une surveillance accrue doit être mise en place pour les cas particuliers des patients de plus de 75ans et/ou de moins de 60kg traités avec du prasugrel.
- Il convient d'informer le patient que la prise d'Efient® doit absolument être signalée en cas de chirurgie programmée ou lors d'accidents traumatiques ou cardiaques nécessitant une intervention en urgence.

2.3. Le Ticagrelor

Le ticagrelor est l'unique représentant d'une nouvelle famille d'antiagrégants plaquettaires : Les cyclo-pentyl-triazolo-pyrimidines.

Mis au point et commercialisé par le laboratoire AstraZeneca sous le nom commercial de Brilique®, il représente une nouvelle génération d'antiplaquettaires puissants indiqués dans la prise en charge précoce du syndrome coronarien aigu.

Une autorisation de mise sur le marché lui est accordée depuis le 3 décembre 2010.

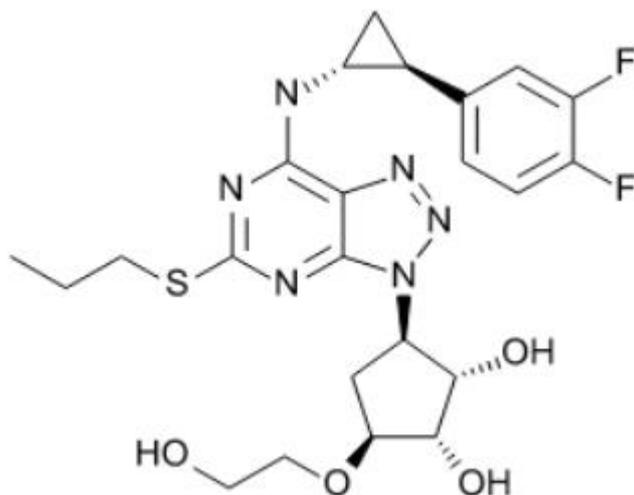


Figure 39 : Structure du ticagrelor (58)

2.3.1. Mode d'action et pharmacocinétique

A l'image des thiéno-pyridines, le ticagrelor a pour cible le récepteur plaquettaire P2Y₁₂ de l'adénosine diphosphate. Le blocage du récepteur qu'induit son action empêche l'activation et l'agrégation plaquettaires déclenchées par l'ADP.

Contrairement aux autres antiagrégants plaquettaires ayant pour cible le récepteur plaquettaire à l'ADP, le Brilique® présente une action réversible concernant la liaison à ce dernier.

En effet, trois jours d'arrêt du ticagrelor suffisent pour retrouver une réponse plaquettaire à l'ADP normale, contre cinq jours au moins après arrêt du clopidogrel. (76)

Le ticagrelor présente également la particularité de ne nécessiter aucune biotransformation hépatique pour être actif. Il est rapidement absorbé au niveau digestif et son activité

antiagrégante apparaît en trente minutes. Sa métabolisation hépatique amène à un métabolite lui aussi actif. La concentration plasmatique maximale est obtenue en une heure et demie pour le ticagrelor et au bout de deux heures et demie pour son métabolite principal (également actif).

La liaison du ticagrelor à l'albumine sérique humaine est de plus de 99.7%. Son élimination se fait à 57.8% par les selles et 26.5% dans l'urine et sa demi-vie d'élimination est d'environ 7 heures (environ 8.5 heures pour son métabolite actif). (77)

2.3.2. Etude PLATO (78)

L'essai PLATO est une étude internationale (862 centres dans 43 pays), randomisée, en double aveugle ayant inclus 18758 patients adultes entre 2006 et 2008 hospitalisés pour une suspicion de SCA (avec ou sans élévation du segment ST) ayant débuté dans les 24H.

L'objectif était de démontrer, après douze mois de traitement en association avec l'aspirine, une efficacité supérieure du ticagrelor par rapport au clopidogrel pour prévenir la survenue des événements cardiovasculaires et la mortalité chez les patients pris en charge précocement pour un syndrome coronarien aigu.

L'étude a porté sur des patients à haut risque puisque 85% des patients avaient une élévation de la troponine, dont 37% avec sus-décalage du segment ST et 25% de diabétiques.

L'âge moyen de la population étudiée était de 62ans, avec 71.6% d'hommes dont 36% de fumeurs, 65% d'hypertendus et 20% avec un antécédent d'infarctus du myocarde.

Sur une durée de traitement de 6 à 12mois, les patients ont été scindés en deux groupes :

- L'un recevant une dose de charge de 180mg de ticagrelor suivi d'une dose d'entretien de 90mg deux fois par jour.
- L'autre recevant une dose de charge comprise entre 300 et 600mg de clopidogrel suivi d'une dose d'entretien de 75mg/j.

Les deux groupes étaient traités en parallèle avec une dose quotidienne de 75 à 100mg d'aspirine après une dose de charge initiale de 325mg en l'absence de traitement antérieur.

Lorsqu'une angioplastie était réalisée plus de 24 heures après la randomisation, une dose de charge supplémentaire de 90mg de ticagrelor ou 300mg de clopidogrel était administrée.

Le critère primaire de jugement était la survenue jusqu'au douzième mois de traitement de décès de cause cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.

Le principal critère de tolérance correspondait aux hémorragies majeures (combinaison des hémorragies fatales, des hémorragies intracrâniennes, des tamponnades, des chocs hypovolémiques, une chute de l'hémoglobine de plus de 5g/dL et des transfusions d'au moins quatre culots globulaires).

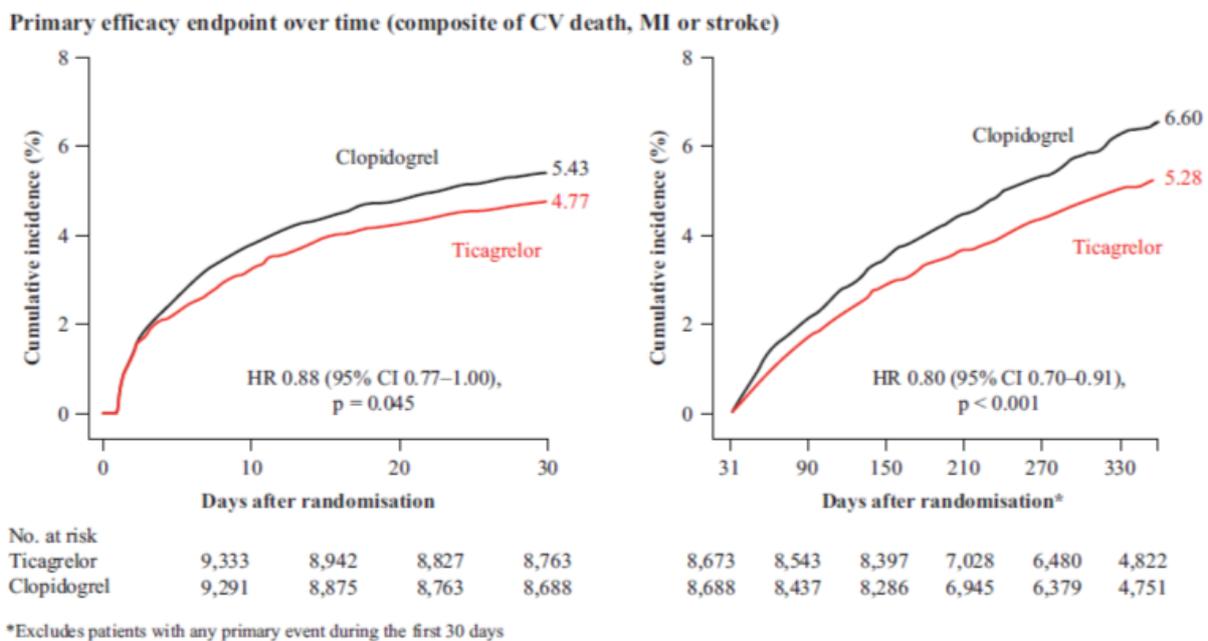


Figure 40 : Comparaison ticagrelor versus clopidogrel sur le critère principal de jugement (79)

	Ticagrélór	Clopidogrel	HR	p
Décès CV, IDM, AVC	9,8	11,7	0,84 (0,77-0,92)	0,0003
Décès, IDM, AVC	10,2	12,3	0,84 (0,77-0,92)	< 0,001
Décès CV	4,0	5,1	0,79 (0,69-0,91)	0,01
Décès	4,5	5,9	0,78 (0,69-0,89)	< 0,001
IDM	5,8	6,9	0,84 (0,75-0,95)	0,005
AVC	1,5	1,3	1,17 (0,91-1,52)	0,22
Thromboses de stent prouvées ou probables	2,1	2,8	0,75 (0,59-0,95)	0,02

Figure 41 : Données de l'étude PLATO (79)

Une réduction significative de 16% du risque relatif du critère principal a été observé dans le groupe de patients traité par ticagrelor avec une efficacité supérieure au clopidogrel pour l'incidence des décès de cause cardiovasculaire (4.0 versus 5.1%/an) et les infarctus du myocarde (5.8 versus 6.9%/an) alors qu'il n'a pas été différent pour les accidents vasculaires cérébraux (1.3 versus 1.5%/an).

Plus de 60% des patients ont été traité par angioplastie avec pose d'une endoprothèse. Le ticagrelor a réduit significativement l'incidence des thromboses de stent par rapport au clopidogrel. Le bénéfice du traitement par ticagrelor est apparu dès le trentième jour de suivi pour persister pendant toute la durée de l'étude.

Contrairement au prasugrel, l'effet du traitement par Brilique® reste quasi-similaire quels que soit le poids, le sexe, les antécédents de diabète, d'accident ischémique transitoire ou d'accident vasculaire cérébral non hémorragique et aucune catégorie à risque accru de saignement n'a été identifiée.

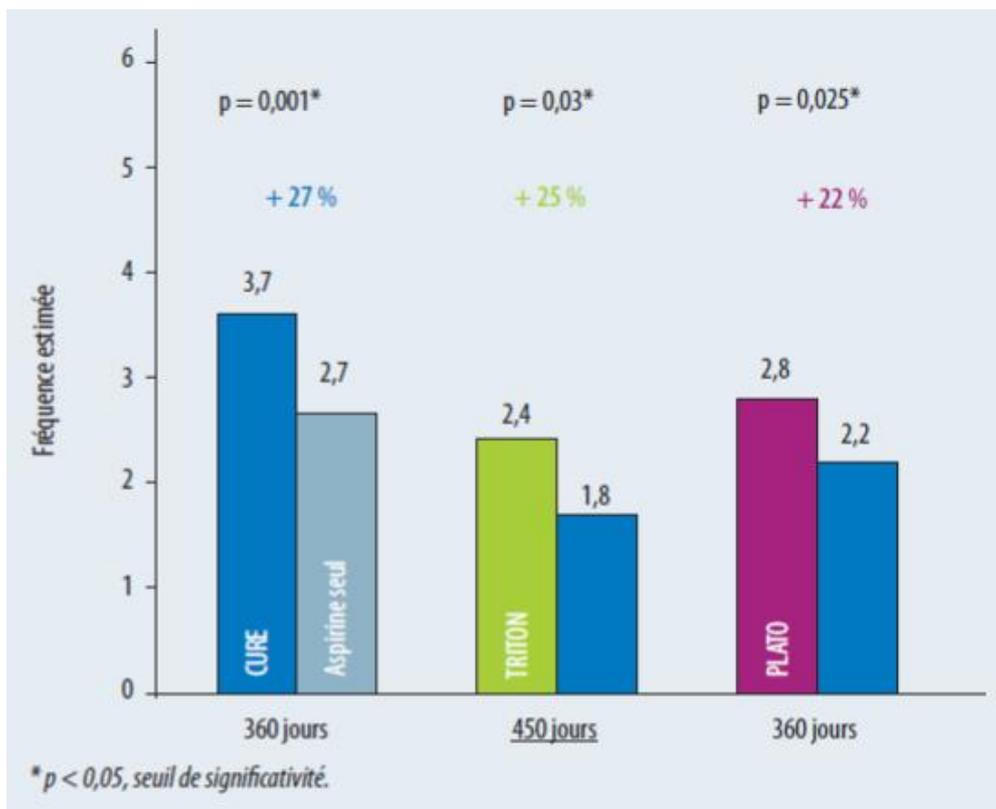


Figure 42 : Fréquence des hémorragies non liées à un pontage pour les études CURE, TRITON et PLATO (80)

Le polymorphisme des gènes codant pour les cytochromes hépatiques, mis en cause dans la variabilité de réponse au clopidogrel, n'a pas affecté l'efficacité de l'antiplaquettaire étudié.

Toutefois, comme dans l'étude TRITON-TIMI évaluant l'efficacité de l'Efient® par rapport au Plavix®, le ticagrelor a entraîné une augmentation des hémorragies majeures non liées à un pontage ainsi que des saignements intracrâniens. Les arrêts de traitement en rapport avec des saignements non liés à une procédure ont été plus fréquents sous Brilique® (2.9%) que sous Plavix® (1.2%). Il n'y a cependant pas eu de différence entre les deux groupes au niveau des hémorragies fatales.

D'autres effets indésirables spécifiques au ticagrelor ont également été recensés dans l'étude PLATO :

- Un effet secondaire déjà noté dans l'étude DISPERSE 2, a été la survenue d'épisodes transitoires de dyspnées et de sensation d'essoufflements responsable de l'arrêt du traitement chez 0.9% des patients. Ceci s'expliquerait par l'effet « adénosine like » de la molécule.
- Une bradycardie représentée par des pauses ventriculaires, essentiellement asymptomatiques, a été observée dans une étude clinique de phase 2.
- Des augmentations de la créatininémie de plus de 30% ont été rapportées chez 25.5% des patients sous ticagrelor comparé à 21.3% des patients sous clopidogrel. Ces augmentations ont été plus fréquentes chez les patients de plus de 75ans, en cas d'insuffisance rénale sévère et en cas de co-prescription avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.
- Des cas d'hyperuricémies ont été relatés chez 22% des patients sous ticagrelor contre 13% sous clopidogrel.

L'étude PLATO présente un certain nombre de points intéressants. En effet, les patients étaient traités plus précocement que dans l'essai TRITON, avec l'étude d'une vraie population à risque dont 85% présentait une élévation de la troponine et un taux de mortalité à 12 mois qui était de l'ordre de 5%. Outre le fait que l'étude soit positive sur le critère primaire de jugement, la prise de ticagrelor s'est également accompagnée d'une réduction significative de la mortalité globale par rapport au clopidogrel. Une des hypothèses avancées est que le ticagrelor inhibe la recapture de l'adénosine par les globules rouges, ce qui pourrait améliorer la microcirculation et réduire les lésions de reperfusion coronaire à la phase aiguë du SCA.

Cependant, le risque de saignement plus important que pour le clopidogrel et l'absence d'antidote viennent nuancer ces résultats, faisant du ticagrelor une molécule importante dans le traitement du SCA mais à utiliser avec précautions.

2.3.3. *Indications et rôle du pharmacien*

Le ticagrelor est indiqué en prévention secondaire des événements athérombotiques pour des patients présentant un syndrome coronarien aigu à type d'angor instable, infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST ou infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST.

Comme pour les précédents antiagrégants plaquettaires, il est utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique dosé à 75 – 160mg/j. Le traitement par Brilique® est initié à une dose de charge unique de 180mg poursuivie par une dose quotidienne de 90mg deux fois par jour en phase d'entretien.

Il est possible de remplacer immédiatement et sans ajustement particulier un traitement par Plavix® par un traitement par Brilique® si le premier n'est pas jugé suffisamment efficace.

Contrairement au prasugrel, le ticagrelor peut être utilisé sans ajustement posologique chez le sujet âgé, les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère.

Deux effets indésirables particuliers, hormis le risque de saignement commun à tous les antiagrégants, sont à notifier pour le ticagrelor :

- La survenue d'une dyspnée a été mise en évidence dans certaines études lors de l'initiation du traitement. Cet effet secondaire a surtout été observé chez des patients aux antécédents d'insuffisance cardiaque, d'asthme et de bronchopneumopathie chronique obstructive. Bien que le symptôme régresse rapidement dans la plupart des cas, il convient d'interrompre le traitement lorsque celui-ci est mal toléré.
- L'apparition d'une pause ventriculaire, obligeant une surveillance particulière dans le cas d'une utilisation du ticagrelor chez des patients avec un risque accru de bradycardie ou en cas d'association avec des médicaments connus pour induire des bradycardies.

Le Brilique® est un substrat du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine. Son administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (kétoconazole, clarithromycine, ritonavir, atazanavir) est contre-indiquée. Son association à d'autres substrats de la P-glycoprotéine (verapamil, quinidine, ciclosporine) doit être à surveiller.

Le ticagrelor présente peu de contre-indications : hypersensibilité au principe actif, saignement pathologique en cours, antécédents d'hémorragie intracrânienne, insuffisance hépatique sévère et association avec un et/ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Conseils du pharmacien à l'officine :

- Il est important de bien respecter la double prise quotidienne (matin et soir) du ticagrelor afin d'obtenir une efficacité optimale. En cas d'oubli d'une prise du médicament, il convient de ne surtout pas doubler la prise et d'attendre de prendre le prochain comprimé sans changement d'horaire.
- Le Brilique® peut être administré pendant ou en dehors des repas.
- Tout saignement, même bénin, doit être rapporté à son médecin généraliste et/ou cardiologue afin qu'ils réévaluent le bénéfice/risque du traitement.
- Attention à la prise concomitante de médicaments pouvant accentuer le risque hémorragique, notamment les AINS largement disponibles sans ordonnance.
- En cas d'apparition d'une dyspnée ou de signes d'une bradycardie, prendre contact avec son médecin traitant et/ou cardiologue.
- En cas de chirurgie programmée, il est nécessaire de signaler un traitement par ticagrelor afin d'effectuer un relais ou non avec une héparine. Classiquement le traitement devra être interrompu 7 jours avant l'intervention.

2.4. Le Dipyridamole

Le dipyridamole est un ancien antiagrégant plaquettaire synthétisé pour la première fois en 1959. Il est utilisé en association avec l'aspirine dans la spécialité asasantine®.

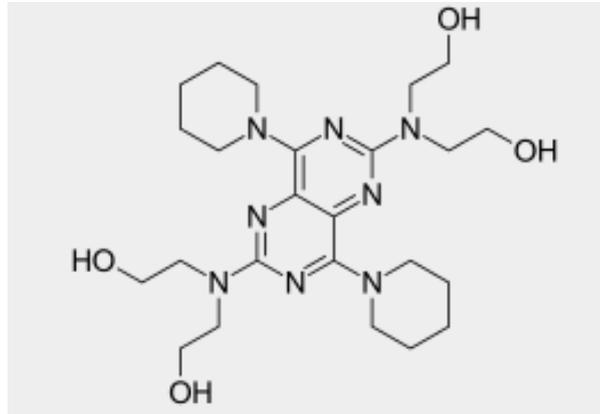


Figure 43 : Structure chimique du dipyridamole (58)

Il agit comme un inhibiteur des phosphodiesterases qui sont une famille de 9 enzymes qui catalysent l'hydrolyse de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). L'accumulation de ces deux nucléotides entraîne un effet antiagrégant avec potentialisation de l'effet du monoxyde d'azote (NO) pour le GMPc et maintien du VASP à l'état phosphorylé entraînant une inactivation des plaquettes pour l'AMPc.

Le dipyridamole présente également un effet antiagrégant plaquettaire grâce à une action sur les eicosanoïdes et une inhibition de la recapture de l'adénosine. (73)

A l'heure actuelle, l'asasantine® ne présente plus aucune indication dans le syndrome coronarien aigu. Son utilisation se limite à la « prévention de l'accident vasculaire cérébral après un accident ischémique cérébral transitoire ou constitué, lié à l'athérosclérose, datant de moins de trois mois ». (81)

L'étude The ESPRIT (82) datant de 2006 a permis de comparer l'efficacité de l'association dipyridamole/aspirine à celle de l'aspirine seule dans la prévention secondaire de l'AVC chez 2763 patients ayant présentés un AVC au cours des six derniers mois.

Les principaux effets indésirables de l'asasantine® sont liés à des accidents hémorragiques.

La prise du médicament s'effectue deux fois par jour, le matin et le soir, de préférence au cours du repas

2.5. Les Anti-GPIIb/IIIa

Les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa regroupent trois médicaments utilisés par voie injectable, principalement en milieu hospitalier :

- Le Reopro® (abciximab) qui est un anticorps monoclonal chimérique mis au point en 1994.
- L'Integrilin® (eptifibatide) qui fait partie des dysintégrines.
- L'Agrastat® (tirofiban) qui est un peptidomimétique.

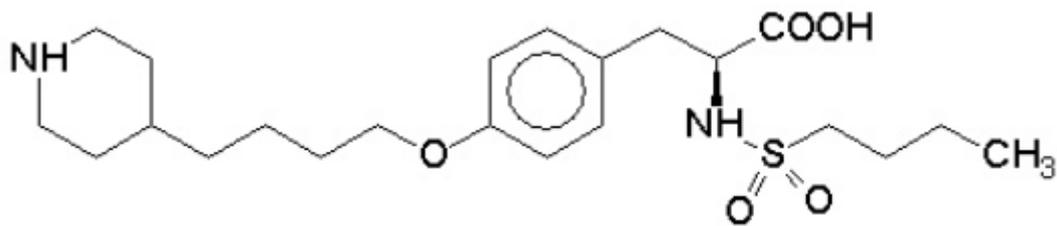


Figure 44 : Structure chimique du tirofiban

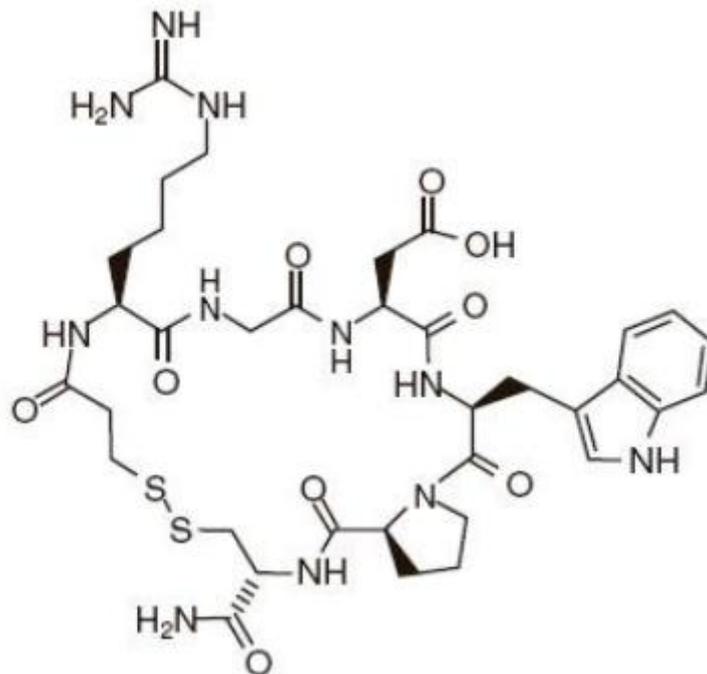


Figure 45 : Structure chimique de l'éptifibatide

La glycoprotéine IIb/IIIa (GPIIb-IIIa) est un hétérodimère qui résulte de l'assemblage des deux glycoprotéines GPIIb et GPIIIa. Elle est présente à la surface des plaquettes circulantes et permet, grâce à deux sites de liaisons spécifiques, de fixer le fibrinogène. C'est la phase d'activation plaquettaire, au moyen de médiateur intracellulaire, qui permet le changement de conformation de la glycoprotéine pour en faire un récepteur « actif ».

Les anti-GPIIbIIIa sont des molécules qui empêchent l'agrégation des plaquettes via le blocage du récepteur en question.

L'abciximab, anticorps monoclonal murin humanisé, bloque de façon non compétitive le récepteur IIb/IIIa entraînant une modification de sa conformation le rendant inactif.

L'éptifibatide est un peptide de synthèse qui bloque de façon non compétitive et réversible la liaison du fibrinogène au récepteur plaquettaire grâce à une séquence d'acides aminés (Lys-Gly-Asp) spécifique de la GPIIb/IIIa.

Le tirofiban est un peptidomimétique de synthèse qui inhibe de façon compétitive la liaison fibrinogène – GPIIb/IIIa en mimant la conformation spatiale de la séquence RGD (Arg-Gly-Asp) du fibrinogène. (83)

Aujourd'hui les anti-GPIIb/IIIa ne sont utilisés que dans des contextes d'urgence et n'apportent de bénéfices qu'aux patients à très haut risque (élévation de la troponine, patients diabétiques, patients âgés, patients instables en attente de pontage). Leur intérêt dans le SCA sans élévation du segment ST semble mineur comparé aux autres classes d'antiagrégants plaquettaires.

2.6. Apport de la biologie dans le suivi du traitement antiagrégant

A l'heure actuelle, le suivi des antiagrégants plaquettaires ne peut se pratiquer qu'à l'hôpital ou en laboratoire spécialisé.

Plusieurs techniques existent afin d'évaluer la fonctionnalité des plaquettes dans le sang circulant :

- Le temps d'occlusion PFA 100
- L'agrégation plaquettaire
- Le VASP

2.6.1. Le temps d'occlusion PFA 100

Cette technique a pour objet la mesure du temps d'occlusion en recréant in vitro les conditions hémodynamique de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire suite à une lésion vasculaire au moyen d'un automate, le PFA « Platelet Function Analyzer ».

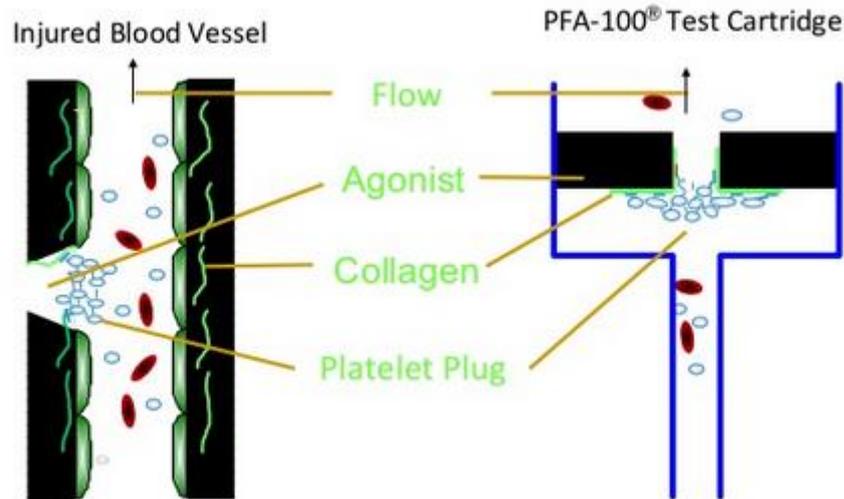


Figure 46 : Principe du PFA 100 (84)

Le sang, préalablement mis en contact avec divers réactifs qui activent les plaquettes, va être aspiré par un capillaire jusqu'à la « lésion simulée », orifice recouvert de collagène plus ou moins associé à d'autres composés (ADP, épinéphrine etc.), et le colmater. C'est le temps qui a été nécessaire pour colmater l'orifice qui est mesuré. (85)

Le PFA 100 se pratique sur du sang total citraté dans un délai de 4 heures après le prélèvement.

Deux types de réactifs sont utilisés :

- Une solution déclenchante de chlorure de sodium aqueux à 0.9%.
- Une cartouche contenant une membrane recouvert de divers composants
 - Collagène/ADP
 - Collagène/épinéphrine
 - ADP/PGEA/calcium ionique (cartouche P2Y)

Cette dernière cartouche peut être utilisée pour vérifier spécifiquement la prise d'antiagrégants plaquettaire (Plavix®, Eflent® ou Brilique®).

Les résultats sont exprimés en secondes puis imprimés sous la forme d'un ticket.

Une augmentation du temps d'occlusion au-dessus des valeurs du domaine de référence peut être due à plusieurs phénomènes : une diminution du nombre de plaquettes, une diminution de l'activité plaquettaire due à la prise d'antiagrégants, une diminution du facteur willebrand dans le plasma, une diminution du taux d'hématocrites et/ou l'ingestion alimentaire d'acides gras ou de lipides.

Le PFA 100 est donc un test performant pour déceler les dysfonctionnements des plaquettes mais ne constitue pas réellement un test spécifique pour le suivi des traitements par antiagrégants plaquettaires.

2.6.2. L'agrégation plaquettaire

A ce jour, le test photométrique d'agrégation plaquettaire est considéré comme le test de référence pour l'évaluation des fonctions plaquettaires.

Il s'agit de mesurer l'agrégation par une technique photométrique après addition de différents agents agrégants (ADP, collagène, ristocétine, acide arachidonique, épinéphrine, TRAP ou convulxine).

Ce test se réalise à partir de plasma riche en plaquette (PRP) obtenu après centrifugation à faible vitesse d'un échantillon sanguin de patient, prélevé sur citrate.

Le PRP est placé dans le faisceau d'un photomètre et est agité à 37°C, à la vitesse de 700 à 1000 tours/min, avec un aimant. La variation de densité optique sous l'influence de la substance qui déclenche l'agrégation est mesurée et enregistrée par l'agrégomètre.

Les résultats obtenus sont ensuite comparés à ceux d'un PRP témoin. (86)

Si après comptage des plaquettes le PRP est $< 40G/L$, l'agrégation plaquettaire est irréalisable. En revanche, il faut ajuster le PRP à 500G/L avec le PDP du patient (Plasma Dépourvu de Plaquette), si le taux de plaquette est $> 500G/L$.

Afin que ce test soit réalisé dans des conditions optimales, il convient d'interroger le patient avant le prélèvement. En effet l'agrégation plaquettaire ne peut se faire que si le sujet est à jeun (interférence des matières grasses, alcool etc...) et que tout traitement susceptible de perturber les plaquettes ait été arrêté.

Avant toute manipulation, il convient de préparer les solutions de réactifs au moyen d'une ou plusieurs dilutions.

Dans le cas de la surveillance des traitements par antiagrégants plaquettaires, seuls trois situations sont testées :

- ADP
- Acide arachidonique
- Agrégation spontanée

Les résultats obtenus se présentent sous la forme de courbes à partir desquelles seront calculés la vitesse (en %/min), l'intensité (en %) et le temps de latence (en secondes).

- La vitesse correspond à la pente de la courbe.
- L'intensité, exprimée en pourcentage, sera comparée au 100% mesuré à l'aide du PDP.
- Le temps de latence correspond au temps écoulé en seconde entre l'addition de l'agent agrégant et le début de l'agrégation.

Ces trois paramètres sont ensuite comparés à des valeurs témoins établies à partir d'une dizaine de volontaires sains non traités.

Dans le cas du contrôle des traitements antiagrégants, les résultats obtenus diffèrent en fonction de la molécule en cause :

AAG	ADP	Ac. Arachidonique	Collagène	Epinéphrine
Aspirine	Normal ou réduit	Réduit ou absent	Réduit	Réduit ou absent
Plavix®	Réduit	Normal	Normal	Normal

L'interprétation se fera cependant en fonction de la thérapeutique du patient.

Il est à noter qu'un certain nombre de facteurs sont susceptibles de perturber la mesure de l'agrégation plaquettaire :

- Un hémocrite > 55% entraîne moins d'agrégation en raison de la présence accrue de citrate.
- Des plaquettes < 100G/L entraîne une réponse lente ou faible.
- Des plaquettes > 1000G/L peut entraîner une réponse réduite.
- La présence de chylomicron provoque une réduction de l'agrégation.

Le test photométrique d'agrégation plaquettaire est une technique intéressante pour étudier le suivi des traitements par antiagrégant plaquettaire, notamment les résistances à certaines molécules.

Toutefois, ce n'est pas un test spécifique car d'autres pathologies (Willebrand, Glanzmann etc...) peuvent intervenir dans la fonction plaquettaire.

2.6.3. *Le VASP (87)*

Le terme de « VASP » (Vasodilatator Stimulated Phosphoprotein) fait référence à une protéine intracellulaire présente au niveau des plaquettes qui participe à la régulation de la dynamique du cytosquelette et à l'activation de la GPIIb-IIIa.

Elle existe sous deux formes : une forme phosphorylée (VASP-P) et une forme non phosphorylée (VASP).

C'est la prostaglandine E1 (PGE1) qui induit la phosphorylation de VASP tandis que la fixation de l'adénosine phosphate (ADP) sur les récepteurs P2Y12 entraîne sa déphosphorylation.

C'est donc cet état de phosphorylation qui va régir son activité en corrélation avec l'état de stimulation du récepteur P2Y12 plaquettaire. Or, ce même récepteur est la cible d'une famille d'antiagrégants plaquettaires : les thiénoxyridines.

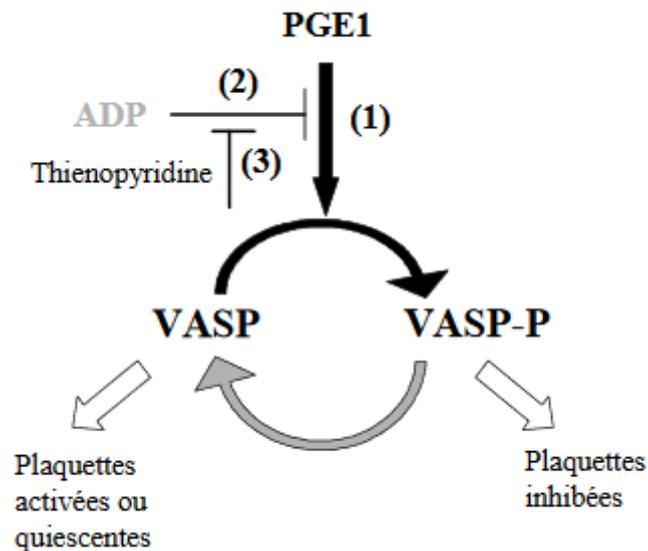


Figure 47 : Cycle de phosphorylation/déphosphorylation de VASP (87)

Ainsi, cette technique permet, au travers du suivi de la phosphorylation de la protéine VASP, de mettre en évidence l'efficacité d'un traitement par thiénoxyridine (ex: le clopidogrel).

Le test consiste en un dosage par immuno-absorption enzymatique (ELISA) de la molécule VASP phosphorylée en sérine 239 :

- 1) Activation de l'échantillon de sang total en parallèle par PGE1 et PGE1 + ADP. L'ADP servant à induire la déphosphorylation de VASP, à moins que le récepteur P2Y12 soit efficacement bloqué par l'antiagrégant.
- 2) Lyse des plaquettes afin de libérer la protéine qui va se retrouver capturée par un anticorps anti-VASP humain inséré dans la microplaque.
- 3) Fixation d'un anticorps anti-VASP-P humain couplé à la peroxydase sur la sérine 239 phosphorylée de la protéine.

- 4) Mesure du taux de peroxydase liée par son activité sur le substrat TMB (tétraméthylbenzidine).
- 5) Mesure de l'absorbance à 450nm après arrêt de la réaction.

Le prélèvement sanguin sur tube citraté doit être conservé au maximum 24 heures à température ambiante. Cette technique se pratique sur sang total.

En fin de réaction, un index de réactivité plaquettaire (PRI) est calculé à partir de la densité optique (DO 450nm) de l'échantillon en présence de PGE1 seule et de PGE1+ADP.

Ce PRI est exprimé en pourcentage (%).

Afin d'exploiter correctement les résultats obtenus, il convient de déterminer, tout d'abord, la zone basale des valeurs de PRI pour des donneurs sains non traités (PRI généralement compris entre 89 et 99%) ainsi que la valeur basale de PRI du patient testé avant tout traitement.

Globalement après avoir étudié toutes ces valeurs de référence, on constate qu'un PRI faible correspond à un patient bon répondeur tandis qu'un PRI élevé indique soit un sujet sain, soit un patient mauvais répondeur au traitement (résistance à la molécule et/ou mauvaise observance du traitement).

La technique du VASP est donc le premier test spécifique dans le suivi du traitement antiagrégant par les thiénopyridines. Elle permet notamment la mise en évidence de possibles résistances à cette classe de médicament.

Il est ainsi possible d'associer ce test en complément de l'agrégation plaquettaire réalisée plus systématiquement.

Toutefois, elle est inefficace dans le suivi des traitements par les autres antiagrégants plaquettaires tel que l'aspirine, dont le mode d'action est indépendant du récepteur P2Y12 plaquettaire et donc de la protéine VASP.

Les Situations à Risque

1. FA et SCA : prise en charge du risque thrombotique ; adaptation de la thérapeutique

1.1. La fibrillation atriale

La fibrillation atriale, ou fibrillation auriculaire, est un trouble du rythme très fréquent qui correspond à une activité électrique très rapide et anarchique amenant à une perte de fonction de l'oreillette. Celle-ci se contracte tellement rapidement et de manière désorganisée qu'elle entraîne une perturbation au niveau ventriculaire aboutissant à une arythmie cardiaque globale.

1 à 2% de la population générale en Europe est touchée par cette pathologie et ce chiffre ne cesse de croître. Sa prévalence est susceptible de doubler d'ici 2060. Actuellement, moins de 0.5% des personnes de moins de 50ans sont atteintes par cette arythmie mais le pourcentage bascule entre 5 et 15% pour les plus de 80ans. (88)

Lorsque qu'un électrocardiogramme est pratiqué en période de fibrillation auriculaire, on observe que les ondes P ont disparu et sont remplacées par une trémulation permanente de la ligne isoélectrique. Il y a ainsi création d'ondes irrégulières spécifiques de l'activité anormale des oreillettes, les ondes F, qui peuvent être imperceptibles. (89)

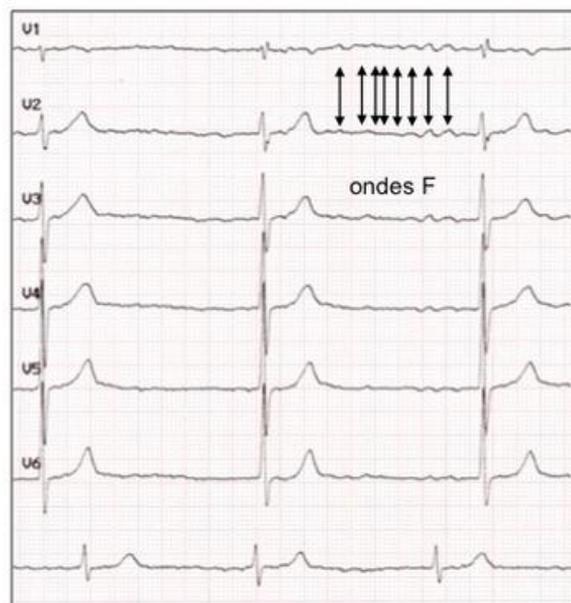


Figure 48 : Mise en évidence des ondes F en situation de fibrillation atriale (90)

Le mécanisme d'une arythmie peut être en rapport avec des anomalies de la genèse de l'influx ou avec des anomalies de sa propagation.

Dans les anomalies de genèse, au niveau de la fibrillation atriale, une théorie de l'existence de foyers ectopiques au niveau des veines pulmonaires, dont la décharge rapide serait à l'origine et entretiendrait le phénomène de fibrillation, a été émise par l'équipe de Michel Haïssaguerre en 1998. En effet, des résidus de tissus myocardiques embryonnaires au niveau des veines pulmonaires déclencheraient, par une activité focale, la fibrillation atriale. Des activités focales semblables aux veines pulmonaires ont été décrites dans d'autres structures cardiaques comme le sinus coronaire, la veine cave supérieure et le ligament de Marshal. (91)

Au niveau des anomalies de propagation, ce sont des phénomènes de réentrées qui sont en cause, soit par réflexion, soit par mouvement circulaire lorsque l'onde rencontre un obstacle anatomique ou fonctionnel. En fonction de l'importance de la fibrillation auriculaire, ce sont un ou plusieurs circuits de réentrées qui entrent en jeux.

Le système nerveux autonome peut également être à l'origine d'une FA. Par exemple, une stimulation vagale peut perturber la période réfractaire atriale et ainsi contribuer au développement d'une arythmie. Cette fibrillation auriculaire vagale survient généralement chez des personnes de 30 – 40ans, en période post-prandiale, la nuit ou après un effort physique. La fibrillation atriale catécholergique ou adrénergique est due à une stimulation sympathique (par exemple : une décharge adrénergique) et est le plus souvent observée en période post-opératoire. (91)

Les signes cliniques de ce type d'arythmie sont très variables d'un patient à l'autre. L'intensité des symptômes va dépendre de la gravité de l'arythmie, du sexe du sujet et de la présence ou non de pathologies cardiaques sous-jacentes.

Il est fréquent (27% des cas) qu'un individu souffrant d'une arythmie ne ressente aucun symptôme jusqu'à l'arrivée de complications. C'est notamment le cas lorsque la fréquence cardiaque n'est pas ou peu modifiée par la fibrillation auriculaire. Chez les autres patients, l'arythmie se manifeste par une dyspnée en période d'effort due à l'accélération importante de la fréquence cardiaque en période adrénergique et à l'inverse au ralentissement trop important de cette même fréquence sous l'influence vagale. (89)

L'évolution de la pathologie va dépendre de la gravité de la fibrillation atriale mais aussi de son ancienneté. Plus une arythmie évolue dans le temps et perdure, plus elle risque d'entraîner des complications importantes.

La menace principale dans le cas de la fibrillation auriculaire est la survenue d'un accident thromboembolique et notamment, d'un accident vasculaire cérébrale. Ce risque est multiplié par 4.8 en présence d'une telle arythmie. En effet, l'oreillette n'éjectant plus le sang correctement vers le ventricule, celui-ci aura tendance à stagner dans la cavité, favorisant ainsi en moins de 48 heures la formation d'un thrombus. Le type de fibrillation auriculaire (paroxystique, persistante ou permanente) ne présente aucune incidence sur le risque embolique. Depuis 2001, il existe un indice de mesure, nommé score CHADS2 (remplacé aujourd'hui par le score CHA2DS2-VASc) qui permet, en fonction de plusieurs facteurs de risque, de quantifier l'incidence annuelle des accidents thromboemboliques. (92)

L'insuffisance cardiaque est la deuxième complication la plus observée en cas de fibrillation atriale ancienne. Pour compenser la perte du débit cardiaque, les parois de l'oreillette puis celle du ventricule vont s'épaissir aboutissant au développement de la fibrose avec altération des fibres myocardiques. C'est ce mécanisme physiologique de compensation de la perte de la fonction d'éjection qui va provoquer, à terme, une insuffisance cardiaque dite congestive. Un tiers des patients souffrant d'insuffisance cardiaque sont également atteints de fibrillation atriale.

La FA est également en cause dans la survenue de syncope ou de mort subite.

1.2. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge de la fibrillation auriculaire dépend des circonstances de découverte de la pathologie, des complications associées ainsi que du taux de risque pour le patient.

Une FA mise en évidence par un syndrome coronarien aigu ou un accident vasculaire cérébral doit être prise en charge immédiatement après stabilisation du patient. Toute cause déclenchante ou facteur favorisant la survenue de l'arythmie doit être corrigé avant d'initier un traitement propre à la fibrillation.

En dehors du contexte d'urgence, lorsque la pathologie est bien tolérée, que les facteurs de risque sont maîtrisés et que le patient peut être observant, une prise en charge de la FA peut être envisagée avec une mise en place tournant autour de deux axes principaux :

- L'anticoagulation
- Le contrôle du rythme et de la fréquence cardiaque

Le traitement dédié à la fibrillation atriale doit être accompagné d'une prise en charge de toutes les pathologies cardiaques concomitantes susceptibles d'aggraver le pronostic.

1.2.1. Traitement anticoagulant

L'accident thromboembolique étant la première et la plus grave des complications de la fibrillation atriale, la mise en place d'un traitement anticoagulant est la priorité dans la prise en charge thérapeutique de la pathologie.

Dans un premier temps, le risque thromboembolique est évalué au moyen du score CHA2DS2-VASc.

Facteurs de risque thromboembolique Patient sans FA valvulaire	Facteur de risque	Score
IC congestive/dysfonction ventriculaire gauche	Significatif	1
HTA	Significatif	1
Âge > 75 ans	Majeur	2
65-74 ans	Significatif	1
Diabète	Significatif	1
AVC/AIT	Majeur	2
Atteinte vasculaire (infarctus du myocarde, artériopathie périphérique)	Significatif	1
Sexe féminin	Significatif	1
Score CHA2DS2-VASc maximal		9

Figure 49 : Tableau de calcul du score CHA2DS2-VASc (93)

Ce score est fortement lié au risque de survenue d'un AVC (94)

- Risque de 1% par an pour un score CHA2DS2-VASc = 0
- Risque de 3% par an pour un score CHA2DS2-VASc = 3
- Risque de 15% par an pour un score CHA2DS2-VASc = 9

En cas de FA valvulaire, un traitement anticoagulant est immédiatement instauré. Pour une FA non valvulaire, il est indiqué en première intention si le score CHA2DS2-VASc est supérieur ou égal à 2 et sera discuté si le score CHA2DS2-VASc est égal à 1 en fonction du risque hémorragique et de l'état du patient. (94)

Le risque de saignement, évalué grâce au score HAS-BLED (un score supérieur ou égal à 3 indique un risque hémorragique élevé), est le deuxième facteur important à prendre en compte pour la mise en place du traitement.

Score HAS-BLED		
Lettre	Signe clinique	Points attribués
H	HTA (PAS > 160 mmHg)	1
A	Insuffisance rénale (créatininémie > 200 µmol/L) ou hépatique (cirrhose ou bilirubinémie > 2N et transaminases > 3N)	1 ou 2
S	Antécédent d'AVC	1
B	Saignement (antécédent de saignement ou prédisposition au saignement)	1
L	INR instable (< 60 % dans la zone thérapeutique)	1
E	Âge > 65 ans	1
D	Médicaments (antiagrégants, AINS) ou alcool 1 point par item	1 ou 2

Figure 50 : Tableau de calcul du score HAS-BLED (94)

Les Antivitamines K :

Les AVK sont les anticoagulants de référence dans le traitement de la fibrillation auriculaire. Ils inhibent la carboxylation de l'acide glutamique en acide carboxyglutamique qui permet de rendre actifs quatre facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX et X).

Six études randomisées réalisées entre 1984 et 1992, regroupant 4672 patients au total dont 20% de plus de 75ans, ont permis la comparaison AVK versus placebo. La méta-analyse de ces études a montré une réduction du risque relatif d'AVC de 62%. Pour les cinq études de prévention primaire, la méta-analyse n'a pas relevé d'augmentation notable de l'incidence des accidents hémorragiques majeurs : 1.3% sous AVK contre 1% sous placebo.

La zone thérapeutique de l'INR en termes de protection contre les AVC sans risque hémorragique excessif a été évaluée entre 2 et 3, valeur de référence toujours appliquée aujourd'hui. (95)

Cinq études randomisées entre 1984 et 1996 ont également permis de comparer les AVK à l'aspirine sur un total de 2150 patients. Pour le groupe aspirine, les posologies variaient entre 75 et 325mg/j et pour le groupe AVK, l'INR cible se situait entre 2 et 4.5. Dans ce cas, les AVK ont permis une réduction du risque relatif d'accident vasculaire cérébral de 36%. (96)

L'étude ACTIVE W comparant l'association clopidogrel/aspirine aux AVK, menée chez 6500 patients avec une FA, a dû être arrêtée prématurément du fait du bénéfice incontestable des antivitamines K sur le critère primaire (AVC, mortalité cardiovasculaire, syndrome coronarien aigu) sans risque hémorragique supplémentaire comparé à l'association d'antiagrégants. (97)

La fibrillation atriale étant plus fréquente chez les personnes âgées, une étude spécifique « BAFTA » a été entreprise uniquement pour cette population. 973 patients âgés de plus de 75 ans avec une fibrillation auriculaire ont été traités soit par warfarine (INR cible entre 2 et 3) soit par 75mg d'aspirine. Pour le critère primaire (AVC, hémorragie intracrânienne, embolie artérielle), le risque annuel était de 1.8% pour l'AVK contre 3.8% pour l'aspirine. Ce même résultat a été observé pour les plus de 85ans. (98)

L'initiation d'un traitement par antivitamine K se fait avec une dose initiale temporaire, prise à heure fixe, de préférence le soir. Cette dose est ensuite adaptée en fonction des résultats biologiques pour se rapprocher d'un INR dans la zone cible (2 – 3). Une fois l'INR stable, son contrôle s'effectue tous les mois.

Le risque majeur est le risque d'accident hémorragique par surdosage en AVK. Les interactions, médicamenteuses ou non, pouvant accroître le risque de perturbation du traitement sont nombreuses (ingestion d'aliments riches en vitamine K, présence d'une pathologie interfèrent avec l'absorption de la vitamine K, prise de médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques etc..). L'éducation thérapeutique du patients, notamment à l'officine, est primordiale afin d'obtenir une observance optimale.

Les AVK sont donc les anticoagulants de référence dans la prise en charge de la FA, que ce soit en prévention primaire ou secondaire. Toutefois, leur complexité d'utilisation, tant dans le suivi du traitement que dans les risques hémorragiques ou les interactions médicamenteuses nombreuses, ont permis le développement de nouveaux anticoagulants par voie orale.

Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) :

Ils sont au nombre de trois et présentent plusieurs avantages par rapport aux antivitamines K.

Ils sont répartis en deux catégories :

- Les inhibiteurs directs de la thrombine : le dabigatran (Pradaxa®), prodrogue qui inhibe de manière compétitive et réversible la thrombine libre (facteur IIa) ou fixée à la fibrine.
- Les inhibiteurs du facteur Xa : Le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) qui sont des inhibiteurs compétitifs directs et sélectifs du facteur Xa.

Ces nouveaux anticoagulants permettent d'avoir une fenêtre thérapeutique plus large que les AVK et ne nécessitent pas de contrôle sanguin. Les interactions médicamenteuses sont peu nombreuses et la prise alimentaire n'influe pas sur leur mode d'action.

Plusieurs études ont été réalisées afin d'évaluer leur efficacité dans la prévention des AVC dans le cadre de la fibrillation atriale :

- L'étude RELY (99) a comparé le dabigatran et la warfarine dans un essai de non-infériorité portant sur 18113 patients avec une FA et au moins un facteur de risque d'AVC. L'âge moyen des patients était de 71ans. Deux doses de dabigatran ont été testées, une dose de 110mg (2 fois par jour) et une dose de 150mg (2 fois par jour). A la fin de la période de suivi, les deux doses de dabigatran se sont avérées non inférieures à la warfarine pour réduire le risque d'AVC ou d'embolie systémique. Le risque de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique a même été réduit de 35% pour le groupe de patient recevant l'AOD à la dose de 300mg/j. Le pourcentage d'arrêts de traitement liés aux effets indésirables a été plus élevé sous Pradaxa® (20.5%) que sous warfarine (15.7%). Le risque hémorragique a été légèrement plus important pour le dabigatran 150mg 2x/j par rapport à l'AVK.

- L'étude ROCKET AF (100) a comparé le rivaroxaban et la warfarine dans un essai de non-infériorité portant sur 14264 patients avec une FA à risque élevé d'AVC. Le rivaroxaban était administré à la dose de 20mg/j.
L'âge moyen des patients était de 73ans. Comme pour le Pradaxa®, à la fin de la période de suivi, le Xarelto® s'est avéré non inférieur à la warfarine pour réduire le risque d'AVC. Le risque hémorragique a été sensiblement le même pour les deux groupes de l'étude.
- L'étude ARISTOTLE (101) a comparé l'apixaban (5mg x 2/j ou 2.5mg x 2/j pour les patients de plus de 80ans, de moins de 60kg ou ayant une insuffisance rénale modérée) à la warfarine dans un essai de non-infériorité portant sur 18201 patients ayant une FA et au moins un facteur de risque d'AVC. Le taux d'arrêts du traitement liés aux effets indésirables a été moins élevé pour l'apixaban (1.8%) que pour la warfarine (2.6%). A la fin de la période de suivi, l'apixaban s'est révélé supérieur à la warfarine pour la réduction du risque d'AVC ou d'embolie systémique. L'incidence des hémorragies a été globalement plus faible dans le groupe Eliquis® que dans le groupe de l'AVK.

Les AOD peuvent être prescrits en première intention chez des patients adultes présentant une FA non valvulaire avec un score CHA2DS2 – VASc supérieur ou égal à 2. Ils sont contre-indiqués en cas de fibrillation atriale valvulaire, d'insuffisance rénale sévère et d'atteinte hépatique sévère. Une surveillance rénale et hépatique régulière doit être effectuée lors d'un traitement par ces nouveaux anticoagulants.

La demi-vie des AODS étant plus courte que celle des AVK, une bonne observance du traitement est primordiale car le moindre oubli de prise pourrait entraîner une perte de l'action anticoagulante. (94) Le conseil du pharmacien d'officine est essentiel dans cette situation afin d'optimiser l'adhésion du patient à son traitement. Il est à noter que la prise du Xarelto® est possible jusqu'à 12 heures après l'oubli et celle du Pradaxa® et de l'Eliquis® jusqu'à 6 heures après l'oubli.

Il convient de prévenir les patients du risque hémorragique accru avec de telles molécules.

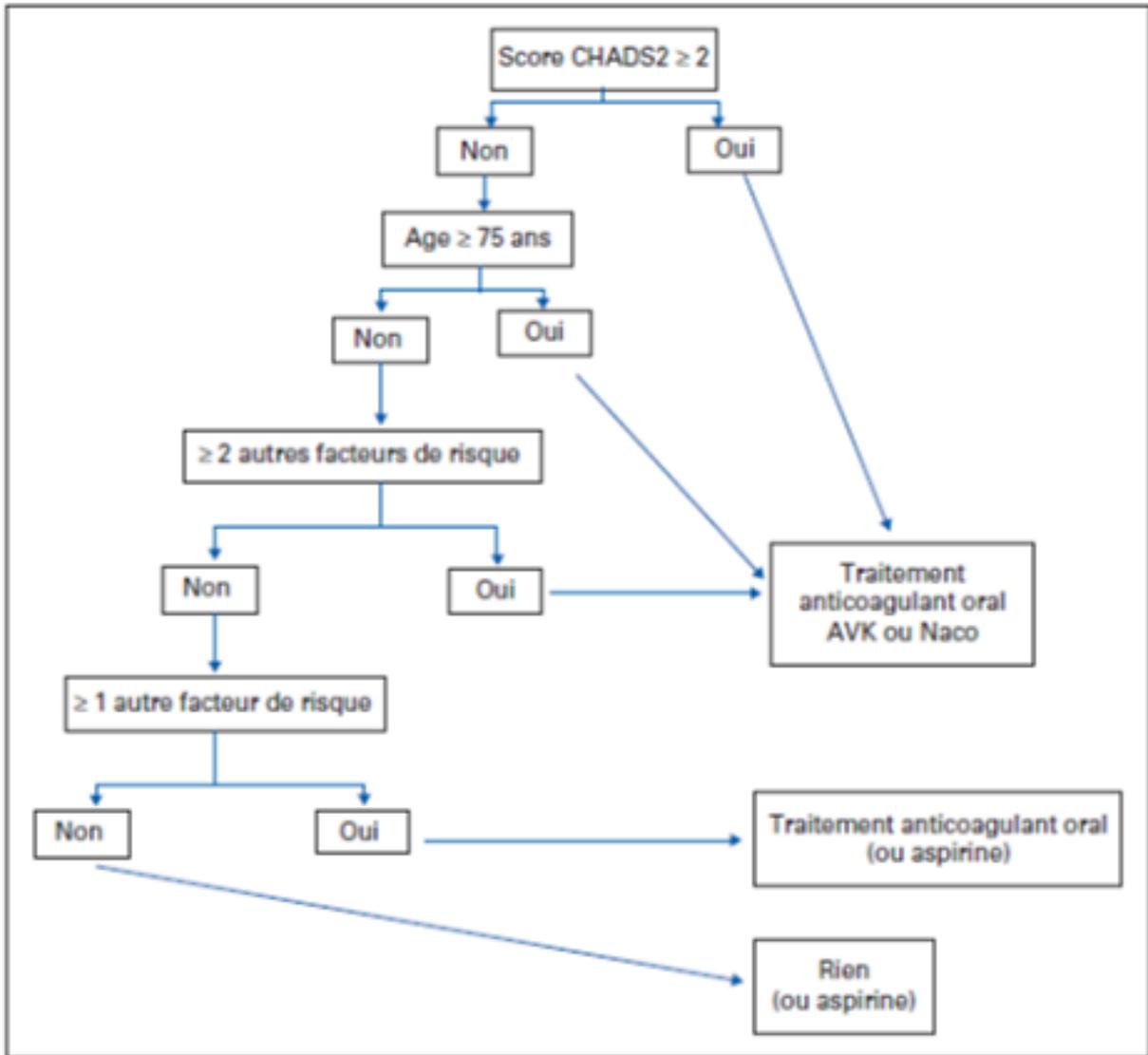


Figure 51 : Schéma de mise en place d'un traitement anticoagulant chez un patient en FA (98)

La mise en place d'un traitement anticoagulant dépend donc de plusieurs facteurs représentés en grande partie par le résultat des scores CHA2DS2 – VASc et HAS – BLED. Le choix de la molécule sera fonction de la gravité de la fibrillation atriale, du taux de risque d'AVC, du profil du patient et des possibles pathologies associées.

1.2.2. Traitement anti-arythmique et contrôle de la fréquence cardiaque

Les patients en FA ont en général une fréquence ventriculaire élevée associée à un trouble du rythme. Lorsque les conditions hémodynamiques sont stables, on utilise préférentiellement les bêta-bloquants pour réduire la fréquence cardiaque, sinon un inhibiteur calcique tel que le vérapamil ou diltiazem. L'amiodarone peut être utilisée en dernier recours chez des patients pour qui l'association bêta-bloquant ou verapamil/diltiazem + digitalique a échoué ou en cas d'instabilité hémodynamique. (102)

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Beta-blockers, digoxin, diltiazem, or verapamil are recommended to control heart rate in AF patients with LVEF \geq 40%.	I	B	225, 526, 528, 531, 532, 541, 555, 575
Beta-blockers and/or digoxin are recommended to control heart rate in AF patients with LVEF <40%.	I	B	23, 225, 526, 533, 554, 575, 576
Combination therapy comprising different rate controlling agents should be considered if a single agent does not achieve the necessary heart rate target.	IIa	C	23, 554, 577
In patients with haemodynamic instability or severely depressed LVEF, amiodarone may be considered for acute control of heart rate.	IIb	B	536–538

Figure 52 : Recommandations européennes concernant l'utilisation des antiarythmiques pour le contrôle de la fréquence cardiaque (102)

Un traitement de restauration (cardioversion) et de contrôle du rythme cardiaque peut ensuite être envisagé, en particulier pour des cas de fibrillation atriale récurrente symptomatique.

La cardioversion est une stratégie visant au retour d'un rythme cardiaque normal mise en place par le cardiologue à la phase aiguë de la FA. Elle peut être de deux types : électrique ou pharmacologique.

La cardioversion électrique consiste à soumettre le cœur à un choc électrique externe afin de rétablir un rythme sinusal efficace.

La cardioversion médicamenteuse, moins efficace mais plus sûre que la précédente, permet l'administration d'antiarythmiques en IV ou per os pour retrouver un rythme sinusal correcte. Une surveillance hospitalière est nécessaire lors de la procédure à cause des effets proarythmogènes des médicaments utilisés (torsade de pointe, tachycardie etc...).

Drug	Route	1 st dose	Follow-up dose	Risks	Reference
Flecainide	Oral	200–300 mg	N/A	Hypotension, atrial flutter with 1:1 conduction, QT prolongation. Avoid in patients with IHD and/or significant structural heart disease.	595, 598
	IV	1.5–2 mg/kg over 10 min			
Amiodarone	IV ^a	5–7 mg/kg over 1–2 hours	50 mg/hour to a maximum of 1.0 g over 24 hours	Phlebitis, hypotension, bradycardia/AV block. Will slow ventricular rate. Delayed conversion to sinus rhythm (8–12 hours).	596–601
Propafenone	IV	1.5–2 mg/kg over 10 min		Hypotension, atrial flutter with 1:1 conduction, QRS prolongation (mild). Avoid in patients with IHD and/or significant structural heart disease.	622, 625
	Oral	450–600 mg			
Ibutilide ^b	IV	1 mg over 10 min	1 mg over 10 min after waiting for 10 min	QT prolongation, polymorphic ventricular tachycardia/torsades de pointes (3–4% of patients). Will slow ventricular rate. Avoid in patients with QT prolongation, hypokalemia, severe LVH or low ejection fraction.	614, 615
Vernakalant	IV	3 mg/kg over 10 min	2 mg/kg over 10 min after waiting for 15 min	Hypotension, non-sustained ventricular arrhythmias, QT and QRS prolongation. Avoid in patients with SBP <100 mmHg, recent (<30 days) ACS, NYHA Class III and IV heart failure, QT interval prolongation (uncorrected QT >440 ms) and severe aortic stenosis.	602–605, 618

Figure 53 : Antiarythmiques utilisés pour la cardioversion pharmacologique (102)

Le contrôle du rythme cardiaque au long cours prend la suite de la cardioversion dans le but de soulager les symptômes de la fibrillation atriale lorsque celle-ci est récurrente. Les médicaments recommandés en Europe pour maintenir le rythme sinusal sont essentiellement l'amiodarone, le flecaïnide, la propafénone et le sotalol.

Leur efficacité est jugée modérée et les effets indésirables sont nombreux avec ce type de traitement. Une surveillance particulière doit donc être appliquée, en particulier chez les personnes à risque comme les sujets âgés. Un ECG de contrôle est effectué une à deux semaines après la mise en place de la thérapeutique (4 à 6 semaines pour l'amiodarone) puis au minimum une fois par an, voire deux fois par an, afin de dépister un potentiel effet proarythmique nécessitant l'arrêt du traitement. (94)

AA	TAA Dose (mg/j)	Principales contre-indications et précautions	ECG imposant une diminution/ interruption	Frein du nœud A-V
Flécaïnide Flécaïnide LP	100-200 mg x 2 200 x 1	Contre-indiqué si IC, I. coronarienne ou trouble de la conduction cardiaque <i>Posologie réduite si insuffisance rénale (DFG < 30 mL/min)</i>	Élargissement du QRS > 25 % par rapport à l'état basal	Non
Propafénone	150-300 mg x 3	Contre-indiqué si IC, I. coronarienne ou trouble de la conduction cardiaque <i>Augmentation de l'effet anticoagulant</i> <i>Posologie réduite si insuffisance rénale (DFG < 30 mL/min) ou insuffisance hépatique</i>	Élargissement du QRS > 25 % par rapport à l'état basal	Léger
DI-Sotalol	80-160 mg x 2	Contre-indiqué si IC, I. coronarienne ou trouble de la conduction cardiaque et IR sévère (DFG < 10 mL/min) <i>Posologie réduite si insuffisance rénale (DFG < 30 mL/min)</i>	QT > 480 ms	À forte dose
Amiodarone	600 mg x 1 pdt 4 sm 400 mg x 1 pdt 4 sm 200 x 1	Seul autorisé en cas d'IC Prudence en cas de traitement associé par des médicaments prolongeant l'intervalle QT <i>Augmentation de l'effet anticoagulant</i> <i>Surveillance dosage de la TSH indispensable</i>	Allongement marqué de QT	10-12 bat/min dans FA
Disopyramide	100-250 mg x 3	Contre-indiqué si IC Prudence en cas de traitement associé par des médicaments prolongeant l'intervalle QT <i>Posologie réduite si insuffisance rénale (DFG < 30 mL/min) ou insuffisance hépatique</i>	Allongement marqué de QT	Non

Figure 54 : Antiarythmiques utilisés pour le maintien d'un rythme sinusal correct (94)

Selon les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC), le choix du traitement antiarythmique est déterminé par l'efficacité du produit, mais surtout par sa tolérance et doit être discuté au cas par cas.

La prise en charge de la FA s'articule donc autour de trois grands axes :

- La prise en charge du risque thromboembolique par l'administration d'anticoagulants au long cours.
- Le contrôle de la fréquence cardiaque.
- La restauration et le maintien d'un rythme cardiaque correct.

D'autres techniques plus invasives comme l'ablation des foyers de la FA au niveau des veines pulmonaires existent et sont indiquées en cas de symptômes récidivants ou très gênants, malgré un traitement médicamenteux optimal pour des patients en fibrillation atriale paroxystique sans pathologie cardiaque sous-jacente.

1.3. Cas particulier : fibrillation atriale et syndrome coronarien aigu

La fibrillation atriale est une arythmie très fréquente dans la cardiomyopathie ischémique. Son incidence à la phase aiguë d'un syndrome coronarien varie entre 4 et 25%.

Une étude effectuée au CHU de Nancy entre mai 2004 et mai 2005 a permis d'évaluer l'incidence de la FA et de mettre en exergue plusieurs facteurs prédictifs de son apparition au cours du premier mois suivant un infarctus du myocarde.

133 patients admis en unité de soins coronaires intensifs après un diagnostic de syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST et sans antécédent de fibrillation auriculaire chronique ont été inclus dans le protocole. Parmi ces 133 patients inclus, 20 ont développé une FA, soit une incidence de 15%, pendant le premier mois suivant l'accident ischémique.

Sur les 20, dix ont présenté un épisode unique de moins de 48 heures, six sous la forme paroxystique, deux ont présenté un épisode unique mais prolongé sans dépasser 7 jours et enfin, deux ont développé une FA persistante.

Concernant les facteurs prédictifs, la dilatation de l'oreillette gauche, l'hypertension artérielle, les patients non-fumeurs, l'âge et la fraction d'éjection du ventricule gauche ont pu être reliés à la survenue de l'arythmie. (103)

Le diabète et l'obésité sont deux autres facteurs mis en évidence dans d'autres études comme l'étude RICO. (104)

La fibrillation auriculaire est donc une complication fréquente du SCA qui présente un risque accru de mortalité. En effet, en 2011, une méta-analyse de 43 études incluant 278854 patients a montré une augmentation massive (40%) du risque de mortalité lorsque la FA été découverte au décours d'un infarctus du myocarde. (105)

Devant un tel tableau clinique, la thérapeutique est également bouleversée. En effet, d'après les recommandations de l'European Society of Cardiology, la mise en place d'une double voire d'une triple thérapie anticoagulante, avec deux antiagrégants plaquettaire et un anticoagulant oral durant une période allant de 1 à 12 mois, peut être effectuée après un syndrome coronarien aigu chez des patients souffrant d'une fibrillation atriale.

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
After elective coronary stenting for stable coronary artery disease in AF patients at risk of stroke, combination triple therapy with aspirin, clopidogrel and an oral anticoagulant should be considered for 1 month to prevent recurrent coronary and cerebral ischaemic events.	Ila	B	522, 524
After an ACS with stent implantation in AF patients at risk of stroke, combination triple therapy with aspirin, clopidogrel and an oral anticoagulant should be considered for 1–6 months to prevent recurrent coronary and cerebral ischaemic events.	Ila	C	520
After an ACS without stent implantation in AF patients at risk of stroke, dual treatment with an oral anticoagulant and aspirin or clopidogrel should be considered for up to 12 months to prevent recurrent coronary and cerebral ischaemic events.	Ila	C	
The duration of combination antithrombotic therapy, especially triple therapy, should be kept to a limited period, balancing the estimated risk of recurrent coronary events and bleeding.	Ila	B	520
Dual therapy with any oral anticoagulant plus clopidogrel 75 mg/day may be considered as an alternative to initial triple therapy in selected patients.	Iib	C	524, 525

Figure 55 : Recommandation de la société européenne de cardiologie sur la combinaison des anticoagulants dans le traitement de la fibrillation atriale lors d'un syndrome coronarien aigu. (93)

La durée du traitement comme le nombre d'anticoagulants associés dépend toutefois du profil hémorragique du patient.

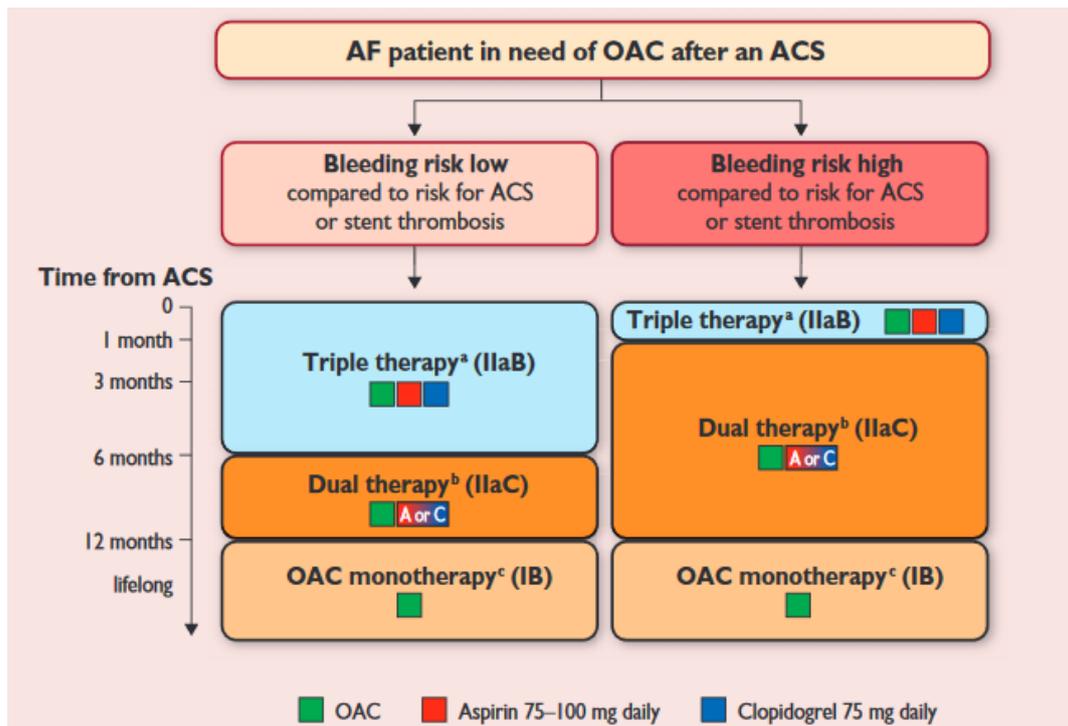


Figure 56 : Schéma thérapeutique d'un traitement anticoagulant après un syndrome coronarien aigu. (93)

La fibrillation auriculaire est donc une complication importante du SCA qu'il convient de prendre en compte sérieusement afin d'améliorer le pronostic vital du patient. Le pharmacien d'officine tient dans ce cas un rôle primordial dans le maintien d'une bonne observance et dans la surveillance des effets indésirables, nombreux avec les traitements mis en jeux.

2. Co-médication AVK/AAP

Nous l'avons vu, certaines situations requièrent théoriquement l'association de plusieurs molécules antithrombotiques. En effet, les anticoagulants oraux, et notamment les AVK, ont confirmé leurs effets bénéfiques en terme de lutte contre le risque thromboembolique dans la fibrillation auriculaire. La bithérapie antiplaquettaire a, quant à elle, fait ses preuves dans la prévention secondaire du syndrome coronarien aigu. L'association d'un traitement AVK et antiagrégants semble donc légitime en cas de cumul des pathologies. Toutefois, le risque hémorragique d'un tel traitement semble être considérablement majoré avec un bénéfice qui serait limité dans la prévention des évènements ischémiques.

Plusieurs études ont évalué l'association AVK et AAP, notamment chez des sujets de 65ans et plus, plus enclin à la nécessité de bénéficier d'une anticoagulation multiple.

Étude/auteur	Indication	n	Âge moyen	Association testée	Comparateur	Critères de jugement	Résultats statistiques Association vs comparateur
SPAFFIII [22] (1996)	FA	1044	72	Warfarine (INR 1,2-1,5) + aspirine 325 mg/j	Warfarine (INR 2-3)	ETEM Saignement majeur	Augmenté : $p < 0,0001$ Pas de différence
Lechat et al. [23] (2001)	FA	157	74	Fluindione (INR 2,0-2,6) + aspirine 100 mg/j	Fluindione	ETEM, décès Risque hémorragique	NR étude interrompue Augmenté : $p = 0,003$ Pas de différence
AFASAKII [24] (1999)	FA	677	73	Warfarine (1,25 mg/j) + aspirine 300 mg/j	Warfarine (INR 2-3)	Risque hémorragique	Pas de différence
Shireman et al. [25] (2004)	FA	10 093	77	Warfarine (NR) + aspirine (NR)	Warfarine	Saignement majeur	Augmenté : $RR^2 = 1,46$, $p = 0,05$
Hansen et al. [26] (2010)	FA	118 606	74	Warfarine (NR) + aspirine et/ou dopedogrel (NR)	Warfarine	AVC Risque hémorragique	Pas de différence Augmenté : $RR^2 = 1,83$ (+ aspirine), 3,08 (+ clopidogrel), 3,70 (trithérapie)
Huynh et al. [27] (2001)	postSCA	135	67	Warfarine (INR 2,0-2,5) + aspirine 80 mg/j	Warfarine (INR 2-3) ou aspirine	Décès, récurrence SCA Risque hémorragique	Pas de différence Pas de différence vs warfarine seul, augmenté vs aspirine seul
LoWASA et al. [28] (2004)	postSCA	3300	66	Warfarine (1,25 mg/j) + aspirine 75 mg/j	Aspirine 75 mg/j	Décès, récurrence SCA, AVC Risque d'AVC Risque de saignement Risque hémorragique	Pas de différence Diminué $p = 0,004$ Augmenté $p = 0,0006$ Augmenté : $RR^2 = 1,92$
Buresly et al. [29] (2005)	postSCA	21 443	75	Warfarine (NR) + aspirine (NR)	Aspirine	Risque hémorragique	Augmenté : $RR^2 = 1,92$
Ruiz-Nodar et al. [30] (2008)	ICP/FA	426	71	Warfarine (NR) + aspirine (NR) + dopedogrel (NR)	Aspirine (NR) + clopidogrel (NR)	Mortalité Décès, SCA Saignements majeurs	Diminué $RR^2 = 3,43$, $p = 0,002$ Diminué $RR^2 = 4,90$, $p < 0,01$ Pas de différence

AAP : antiagrégant plaquettaire ; ACO : anticoagulant oral ; AVC : accident vasculaire cérébral ; ETEM : évènements thromboemboliques majeurs ; FA : fibrillation auriculaire ; ICP : intervention coronarienne percutanée ; NR : non renseigné ; SCA : syndrome coronarien aigu
^a Études ayant exprimé leurs résultats en risque relatif

Figure 57 : Récapitulatif des études concernant l'association anticoagulants oraux/antiagrégants chez les sujets de plus de 65ans. (106)

Sur les 9 études, cinq concernaient des patients atteints de FA, trois concernaient la prévention secondaire d'un syndrome coronarien aigu et une concernait des patients ayant subi une intervention coronaire percutanée. (106)

- L'étude Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III (SPAFIII) a comparé la warfarine seule à l'association warfarine faible dose et aspirine (325mg) chez 1044 patients à haut risque thromboembolique. L'association warfarine/aspirine n'a montré aucun bénéfice comparé à la warfarine seule avec, de plus, un risque d'AVC ischémique plus élevé.
- L'étude French Fluindione Aspirin Anticoagulant Combination Study (FFAACS) qui comparait l'association fluindione/aspirine à l'association fluindione/placebo a dû être interrompue prématurément à cause de l'augmentation significative du risque hémorragique.
- Une étude rétrospective (Shireman et al.) incluant 10093 patients a conclu que l'association warfarine/aspirine augmentait significativement le risque hémorragique, notamment au niveau des saignements intracrâniens, comparé à une monothérapie par warfarine.
- Concernant la prévention secondaire de SCA, une étude (Huynh et al.) incluant 135 patients a comparé l'association warfarine (INR cible 2.0 – 2.5)/aspirine (80mg/j) versus warfarine seule ou aspirine seule. Aucun bénéfice sur les critères décès et récurrence d'infarctus du myocarde n'a été démontré pour l'association d'antithrombotiques.
- L'étude Low Dose Warfarin and Aspirin (LoWASA) incluant 3300 patients hospitalisés pour un SCA a mis en évidence une réduction du risque d'AVC pour l'association warfarine (1.25 mg/j) et aspirine (75 mg/j) par rapport à l'aspirine (75 mg/j) seule. Toutefois, le risque de saignement pour la double thérapie était clairement majoré et le bénéfice sur les décès d'origine cardiovasculaire et les récurrences d'infarctus du myocarde peu concluant.
- Une étude (Buresly et al.) incluant 21443 patients a montré, qu'en prévention secondaire d'un SCA, l'association warfarine/aspirine multipliait par deux le risque hémorragique par rapport à l'aspirine seule.

Au-delà de l'association de deux antithrombotiques, certaines recommandations, dont les recommandations de la société européenne de cardiologie (93), préconisent une trithérapie anticoagulante lorsque deux pathologies à fort risque thromboembolique, comme la FA et le SCA, sont présentes.

L'étude WOEST est un essai randomisé qui a permis de comparer l'association AVK-clopidogrel avec une triple thérapie (warfarine – aspirine – clopidogrel) chez 573 patients venant de bénéficier d'une angioplastie coronaire. L'objectif étant de démontrer que le risque de saignement est moindre pour l'ajout seul du clopidogrel à la warfarine contrairement à l'association des trois agents antithrombotiques, et que la protection en termes d'évènements thromboemboliques est équivalente pour une bi- ou une trithérapie. Au total, 279 patients ont reçu la bithérapie (warfarine et clopidogrel) et 284 patients étaient sous trithérapie (warfarine, clopidogrel et aspirine). (107)

	Bithérapie n = 279	Trithérapie n = 284	Rapport de risque (IC 95 %)	p
Tout saignement	54 (19,4 %)	126 (44,4 %)	0,36 (0,25-0,50)	< 0,0001
Saignement TIMI (%)				
Majeur	9 (3,2 %)	16 (5,6 %)	0,56 (0,25-1,27)	0,159
Majeur et mineur	39 (14,0 %)	89 (31,3 %)	0,40 (0,27-0,58)	< 0,0001
Saignement GUSTO (%)				
Sévère	4 (1,4 %)	10 (3,5 %)	0,40 (0,12-1,27)	0,119
Sévère et modéré	15 (5,4 %)	35 (12,3 %)	0,42 (0,23-0,76)	0,003
Saignement BARC (%)				
3	18 (6,5 %)	36 (12,7 %)	0,49 (0,28-0,86)	0,011
3c	3 (1,1 %)	3 (1,1 %)	1,00 (0,20-4,90)	0,996
3b	6 (2,2 %)	14 (5,0 %)	0,43 (0,17-1,10)	0,074
3a	9 (3,2 %)	19 (6,7 %)	0,47 (0,21-1,00)	0,054
2	23 (8,2 %)	59 (20,8 %)	0,36 (0,23-0,59)	< 0,0001
2 + 3	40 (14,3 %)	90 (31,7 %)	0,40 (0,28-0,58)	< 0,0001
1	18 (6,5 %)	45 (15,8 %)	0,38 (0,22-0,66)	0,0004
Toute transfusion sanguine	11 (3,9 %)	27 (9,5 %)	0,39* (0,17-0,84)	0,011

BARC : Bleeding Academic Research Consortium criteria; GUSTO : Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries criteria;
TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction criteria
* Rapport de cote

Figure 58 : Résultats pour les évènements hémorragiques à un an. (107)

Au terme de la période de suivi d'un an, les saignements ont été plus importants pour le groupe recevant la trithérapie anticoagulante. De plus, aucun bénéfice n'a pu être démontré pour l'association warfarine – clopidogrel – ASA sur la mortalité cardiovasculaire, la survenue d'un infarctus du myocarde ou la survenue d'un AVC comparé à la bithérapie.

La mortalité toutes causes confondues était supérieure dans le groupe recevant la trithérapie.

	Bithérapie n = 279	Trithérapie n = 284	Rapport de risque (IC 95 %)	p
Objectif secondaire composite	31 (11,1 %)	50 (17,6 %)	0,60 (0,38-0,94)	0,025
Mort				
Toutes causes confondues	7 (2,5 %)	18 (6,3 %)	0,39 (0,16-0,93)	0,027
Cardiaque	3 (1,1 %)	7 (2,5 %)	0,43 (0,11-1,66)	0,207
Non cardiaque	4 (1,4 %)	11 (3,9 %)	0,36 (0,11-1,13)	0,069
Infarctus du myocarde (%)				
Tous	9 (3,2 %)	13 (4,6 %)	0,69 (0,29-1,60)	0,382
STEMI	1 (0,4 %)	3 (1,1 %)	0,34 (0,04-3,25)	0,325
Non-STEMI	8 (2,9 %)	10 (3,5 %)	0,79 (0,31-2,01)	0,625
Revascularisation du vaisseau cible (%)				
ICP ou PAC	20 (7,2 %)	19 (6,7 %)	1,05 (0,56-1,97)	0,876
ICP	17 (6,1 %)	16 (5,6 %)	1,06 (0,54-2,10)	0,869
PAC	3 (1,1 %)	3 (1,1 %)	1,00 (0,20-4,90)	0,998
AVC (%)				
Tous	3 (1,1 %)	8 (2,8 %)	0,37 (0,10-1,40)	0,128
Ischémique	2 (0,7 %)	8 (2,8 %)	0,25 (0,05-1,17)	0,056
Hémorragique	1 (0,4 %)	0	NA	0,321
Invalidant	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	0,99 (0,14-6,99)	0,988
Non invalidant	1 (0,4 %)	7 (2,5 %)	0,14 (0,02-1,16)	0,034
Thrombose de tuteur (%)				
Toutes	4 (1,4 %)	9 (3,2 %)	0,44 (0,14-1,44)	0,165
Définie	1 (0,4 %)	3 (1,1 %)	0,33 (0,02-3,22)	0,319
Probable	0	2 (0,7 %)	NA	0,161
Possible	3 (1,1 %)	4 (1,4 %)	0,75 (0,17-3,30)	0,708

Figure 59 : Résultat pour le critère secondaire à un an. (107)

Les règles à respecter :

- La mise en place d'un traitement associant plusieurs molécules antithrombotiques doit être soumise au rapport bénéfice/risque et doit se justifier par un risque thromboembolique élevé.
- Le pharmacien d'officine doit s'assurer du respect de la dose prescrite et des heures de prise.
- Concernant le traitement AVK, l'INR doit être surveillé régulièrement.
- Le patient doit signaler qu'il suit un traitement AVK+AAP à tout professionnel de santé qu'il consulte.
- Tout saignement doit être rapporté rapidement au médecin traitant.
- Un carnet de suivi du traitement AVK doit être proposé au patient par le pharmacien d'officine qui veillera à ce qu'il soit correctement rempli.
- Le patient doit demander l'avis de son médecin avant toute prise de nouveaux médicaments, injection, extraction dentaire, soin de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage etc...

L'association de plusieurs molécules anticoagulantes est donc une association délicate qui doit être établie au cas par cas en prenant compte du risque de thrombose, du risque hémorragique, de l'âge et de nombreux autres facteurs propres au patient. Au comptoir, le pharmacien d'officine doit être particulièrement vigilant afin de prodiguer les meilleurs conseils, notamment liés aux situations de saignements.

3. Conseils en situation chirurgicale

Les antiagrégants plaquettaires, grâce à leur efficacité à prévenir les accidents thrombotiques, ont largement contribué au recul de la mortalité cardiovasculaire dans la maladie coronarienne. Ainsi, de nombreux patients de plus de 60ans qui suivent un traitement au long court par AAP sont susceptibles d'être adressés en milieu chirurgical, soulevant le problème de la prise en charge pré-, per- et post-chirurgicale sous antithrombotiques. La poursuite, ou non, du traitement est le point à déterminer par le praticien qui est confronté, chez les opérés, d'une part à un risque de majorer le saignement en poursuivant la thérapeutique jusqu'à l'intervention, d'autre part à un risque de thrombose artérielle, coronaire ou cérébrale.

La décision finale vis-à-vis du traitement antiplaquettaire doit s'appuyer sur deux grands axes : (108)

- L'évaluation du risque ischémique en tenant compte de nombreux facteurs représentés par :
 - Les antécédents cardiaques (le risque est accru en cas de syndrome coronarien dans les douze derniers mois).
 - Le terrain à risque (diabète, hypertension artérielle etc...)
 - Les antécédents de revascularisation par chirurgie ou angioplastie.
 - Le type d'endoprothèse utilisée (nue ou active), le nombre d'endoprothèses, le site d'implantation etc...
- L'évaluation du risque hémorragique :
 - Mono- ou bithérapie antiplaquettaire
 - Utilisation ou non des nouveaux antiagrégants (prasugrel et ticagrelor)

Lors d'une opération chirurgicale, l'arrêt des antiagrégants plaquettaires s'accompagne d'une reprise progressive de l'activité des plaquettes avec un risque d'accidents ischémiques aigus du simple fait du sevrage, voire par un possible « effet rebond ». Ce risque est maximal au bout d'une semaine suivant l'arrêt du traitement. Le retour d'une fonction plaquettaire normale n'est cependant pas le seul facteur de risque. La réaction inflammatoire induite par l'intervention est susceptible d'entraîner une activation plaquettaire qui s'additionne à la baisse de l'absorption digestive des AAP au début de leur réintroduction en postopératoire.

En moyenne, 5% des hospitalisations pour SCA et 15% des récurrences de syndrome coronarien mettent en jeu l'arrêt du traitement antiagrégant. (108)

Une des situations les plus à risque, est l'arrêt de l'antiagrégation dans un contexte chirurgical pour des patients ayant subi une angioplastie avec pose de stent depuis moins de deux ans.

En effet, Schouten et al (109) ont montré un taux de thrombose de stent de 2.6% sur une série de 192 patients bénéficiant d'une chirurgie non cardiaque dans les deux ans suivant une angioplastie.

En pratique, l'arrêt seul du clopidogrel (maintien de l'aspirine) est préférable avec un délai d'au moins 6 semaines avant le sevrage après la pose de stent nu (6 mois pour un stent actif).

Le maintien de l'aspirine durant la période périopératoire repose sur les résultats de nombreuses études. Une étude suédoise, effectuée sur 220 patients randomisés pour bénéficier d'une chirurgie non cardiaque sous aspirine versus placebo, confirme la réduction des événements ischémiques sous aspirine sans augmentations majeures des complications hémorragiques durant la période périopératoire. (110)

Concernant les nouveaux antiagrégants plaquettaires (111), l'étude TRITON (pour le prasugrel) révèle un taux d'hémorragies majeures plus élevé chez les patients ayant eu une chirurgie de pontage aorto-coronaire sous Efient® comparé à ceux opérés sous Plavix®. Un délai de 7 jours de non prise est recommandé avant d'envisager tout geste invasif.

La sous – étude PLATO – CABG, de la grande étude PLATO pour le ticagrelor, s'est intéressée au 1261 patients ayant arrêté la molécule dans les 7 jours ou moins précédant la chirurgie. Le taux de complication était dans ce cas très important avec des valeurs élevées d'hémorragies majeures.

Comme pour le clopidogrel, 5 jours de sevrage suffisent amplement avant un geste invasif pour le ticagrelor. En effet, d'après les résultats de l'étude ONSET/OFFSET, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire après 3 jours d'arrêt du Brilique® est presque voisine de celle obtenue après 5 jours d'arrêt du Plavix®.

Traitement	Arrêt envisagé	Nombre de jours de non-prise avant le geste invasif
Aspirine	Aspirine	3 jours
Clopidogrel	Clopidogrel	5 jours
Aspirine + clopidogrel	Clopidogrel	5 jours
Aspirine + prasugrel	Prasugrel	7 jours
Aspirine + prasugrel	Aucun*	Arrêt du prasugrel et passage au clopidogrel 10 jours avant
Aspirine + ticagrelor	Ticagrelor	5 jours
Aspirine + ticagrelor	Aucun*	Arrêt du ticagrelor et passage au clopidogrel 10 jours avant

* Cas particulier où la bithérapie n'est pas envisageable.

Figure 60 : Modalité d'arrêt des antiagrégants plaquettaires (111)

Les modalités de reprise du traitement antiagrégant restent, encore aujourd'hui, très imprécises.

Si cette reprise doit être la plus rapide possible, elle dépend toutefois de la balance entre le risque ischémique et le risque hémorragique. Lorsque la probabilité d'un accident thrombotique est élevée, il est possible de recommencer le traitement AAP par une dose de charge en post-opératoire. Mis à part le maintien de l'aspirine pour certaines interventions, il n'existe pas d'indication de relais par les héparines comme pour les AVK.

Dans le guide de « bon usage des agents antiplaquettaires » de juin 2012, l'ANSM présente plusieurs recommandations pour la gestion du risque périopératoire : (112)

- Chirurgie « lourde » toutes spécialités confondues : chez les patients à haut risque cardiovasculaire, le rapport bénéfice/risque détermine la poursuite ou non de l'aspirine.
- Ophtalmologie : l'aspirine peut être poursuivie en périopératoire de la chirurgie de la cataracte mais pas du glaucome. L'arrêt du clopidogrel est préférable s'il est possible.
- Urologie : il est recommandé d'interrompre les antiplaquettaires avant la chirurgie pour les patients à faible risque cardiovasculaire. La poursuite du traitement se fera au cas par cas selon le rapport bénéfice/risque pour des patients à haut risque de complications thromboemboliques.

- Chirurgie vasculaire : poursuite de l'aspirine (75 mg/j) quel que soit le site de chirurgie, en prévention primaire et secondaire. Il est recommandé d'interrompre le clopidogrel en cas de bithérapie aspirino-clopidogrel, 5 jours avant une chirurgie vasculaire des membres inférieurs.
- Neurochirurgie : le risque hémorragique élevé suggère un arrêt de tous les antiplaquettaires 5 jours avant le geste opératoire.
- Orthopédie : il est recommandé de poursuivre l'aspirine durant la période périopératoire en chirurgie orthopédique.
- ORL : il est recommandé d'interrompre l'aspirine 5 jours avant une amygdalectomie.
- Chirurgie dentaire : la poursuite des antiplaquettaires est possible.
- Dermatologie : il est recommandé de poursuivre les antiagrégants plaquettaires lors de chirurgie dermatologiques.

Type de chirurgie		Risque hémorragique			Commentaires
		Élevé	Moyen	Faible	
Neurochirurgie		Élevé			Chirurgie intracrânienne et spinale : arrêt de tous les AAP nécessaire
Ophtalmologie	Segment antérieur (cataracte)		Moyen	Faible	Chirurgie des structures avasculaires (cataracte) : possible sous AAP
	Segment postérieur (rétine) et chirurgie extra-oculaire	Élevé	Moyen		Chirurgie rétinienne et chirurgie strabisme : arrêt le plus souvent des AAP
Digestive			Moyen		Risque très variable en fonction de la chirurgie laparoscopie, cholécystectomie appendicectomie : faisable sous AAP
Orthopédique					Chirurgie possible sous AAP
Chirurgie carcinologique		Élevé			Risque élevé si large plan de décollement
Chirurgie dermatologique et plastique				Faible	Risque faible sauf pour large reconstruction
Chirurgie urologique		Élevé			Risque hémorragique élevé pour la chirurgie prostatique
Chirurgie dentaire et parodontale				Faible	Possible sous aspirine et clopidogrel avec précautions et hémostase locale
Actes endoscopiques					
Gestes endoscopiques			Moyen	Faible	Gestes diagnostiques peuvent être réalisés sous bithérapie antiplaquettaire
Gestes endoscopiques pneumologiques			Moyen		Tous les gestes possibles sous aspirine seule sauf les biopsies transbronchiques

Figure 61 : Risque hémorragique en fonction du type de chirurgie ou gestes endoscopiques. (108)

- Chirurgie cardiaque : en chirurgie coronarienne, avec ou sans circulation extracorporelle, il est recommandé de poursuivre l'aspirine, si possible à faible dose (75mg). Arrêt du clopidogrel et prasugrel au moins 48 heures avant l'intervention.
- Stent :
 - Stent actif : en cas de chirurgie programmée, dans un délai d'au moins 6 mois après la pose du stent, celle-ci pourra être réalisée sous aspirine seule.
 - Stent nu : en cas de chirurgie programmée, dans un délai d'au moins 4 semaines après la pose du stent, la chirurgie pourra être réalisée sous aspirine seule.

Dans un contexte de chirurgie programmée pour un patient suivant un traitement antiplaquettaire, le rôle d'information du pharmacien d'officine est central. Il va permettre de rappeler toutes les consignes de bases, de déceler les possibles oublis, et de s'assurer que toutes les informations ont bien été transmises entre les différents protagonistes. Est-ce que le patient est porteur d'un stent ? Est-ce que le chirurgien a bien été informé du traitement ? Est-ce que les délais d'arrêt du traitement sont bien connus ? etc... sont autant de questions qui devront être posées par le pharmacien afin de s'assurer du bon déroulement de l'intervention.

En résumé :

- La nature de l'intervention et le risque cardiovasculaire détermineront l'arrêt ou non du traitement antiplaquettaire.
- La poursuite de l'aspirine seule en périopératoire est très souvent possible.
- Délai d'arrêt : 3 jours pour l'aspirine, 5 jours pour clopidogrel – ticagrelor et 7 jours pour le prasugrel.
- Il n'existe pas d'indication de relai par une héparine ou une autre molécule antithrombotique.
- En postopératoire, la reprise du traitement doit être la plus rapide possible avec administration d'une dose de charge en fonction du risque.

Conclusion

Le syndrome coronarien aigu est l'une des causes de mortalité cardiovasculaire les plus importantes de notre société moderne. En France, il est responsable de plus de 30000 décès par an, soit près de 6% de la mortalité globale au cours de l'année 2013. (7)

Alors que ces chiffres tendent à diminuer pour les plus de 65 ans, le taux d'IDM pour les moins de 65 ans, notamment les femmes, augmente régulièrement d'années en années du fait de la modification des habitudes de vie et des facteurs de risque, malgré des avancées importantes dans les domaines du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique.

A l'heure actuelle, le diagnostic d'un SCA s'articule autour de l'étude des signes cliniques, de l'interprétation de l'ECG et du dosage de la troponine. Une évolution de la classification a permis de distinguer les SCA avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+) de ceux sans élévation du segment ST (SCA non ST+ ou ST-).

Dans la prise en charge médicamenteuse du syndrome coronarien, les antiagrégants plaquettaires jouent un rôle déterminant, notamment en prévention secondaire dans la lutte contre la récurrence des accidents ischémiques. En fonction de leur site d'action, ils permettent de bloquer de manière réversible, ou non, la capacité des plaquettes à former un thrombus et améliorent ainsi, de manière conséquente, le pronostic des patients ayant subi un événement coronarien.

Il existe 4 types d'antiplaquettaires : l'aspirine et AINS, les Thienopyridines (clopidogrel, ticlopidine, prasugrel), les Cyclopentyl-triazolo-pyrimidines (ticagrelor) et les inhibiteurs de la GPIIb/IIIa. Si ces derniers sont peu utilisés, hormis en milieu hospitalier, les autres ont tous bénéficié d'études approfondies montrant leur efficacité indéniable dans le traitement de l'infarctus du myocarde.

Cependant pour le clopidogrel, et à moindre échelle, l'acide acétylsalicylique, l'intensité de l'action antiagrégante est parfois perturbée par des phénomènes de résistance à la molécule due à la variabilité génétique impactant les cytochromes p450, la mauvaise absorption intestinale, ou encore, la perturbation de la transformation de la prodrogue au niveau hépatique. Pour ce faire, deux nouveaux médicaments ont vu le jour ces dernières années, Efient® (prasugrel) et Brilique® (ticagrelor), pour lutter contre les phénomènes de « non réponse » au traitement antiplaquettaire. Ces deux molécules présentent l'avantage d'être plus rapidement disponibles, avec une puissance d'action largement supérieure aux anciens antiagrégants.

L'effet indésirable majeur de cette famille de médicaments est la survenue d'évènements hémorragiques plus ou moins graves. Une surveillance régulière est donc importante, que ce soit au cabinet médical lors d'une consultation ou dans une officine lorsque le patient vient récupérer son ordonnance.

Il est vrai, le pharmacien hospitalier ou d'officine intervient régulièrement à chaque étape de la prise en charge du syndrome coronarien aigu. Connaissant les signes cliniques de la pathologie, le praticien officinal est capable d'orienter le patient avec des symptômes évocateurs d'un SCA, vers une consultation urgente à l'hôpital. Le pharmacien biologiste est celui qui rend un diagnostic de certitude grâce au dosage de la troponine et permet le suivi du traitement antiplaquettaire en évaluant la fonctionnalité des plaquettes dans le sang circulant au moyen de différentes techniques d'analyse : le temps d'occlusion PFA100, l'agrégation plaquettaire et le VASP.

En pharmacie de ville, le patient est régulièrement questionné sur sa manière d'appréhender son traitement, la survenue possible d'évènements indésirables, la bonne observance etc...

La vigilance au comptoir du pharmacien d'officine, notamment face aux situations à risque (comorbidité, co-médication délicate etc...), permet une plus grande sécurité et un suivi de qualité pour le patient.

Bibliographie

1. Cohen A., Wolf J.-E., Collège National des enseignants de cardiologie, Société Française de Cardiologie, Les fondamentaux de la pathologie cardiovasculaire, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, DL 2014, cop. 2014 : 24 – 61.
2. Garcier J-M., Trogrlic S., Boyer L., Crochet P-D., anatomie du cœur et des artères coronaires, Journal de radiologie, 2004 ; 85 : 1758 – 1763.
3. Motreff P., Souteyrand G., Durel N., Lusson J-R., Citron B., recommandations européennes de prise en charge du syndrome coronarien aigu. Que doit retenir le médecin du travail ?, Archives des maladies professionnelles et de l'environnement, 2012 ; 73 : 314 – 318.
4. Bellemain-Appaix A., Collet J-P., Montalescot G., syndromes coronaires aigus. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), cardiologie, 11-030-D-10, 2010 : 1 – 21.
5. Danchin N., Puymirat E., Aissaoui N., Adavane S., Durand E., epidemiology of acute coronary syndromes in France and in Europe, Annales de cardiologie et d'angéiologie, 2010 ; 2 : 37 – 41.
6. Collart P., Coppieters Y., Dramaix M., Levêque A., Infarctus aigu du myocarde à charleroi : Evolution des facteurs de risque et des pratiques thérapeutiques, Annales de cardiologie et d'angéiologie, 2013 ; 62 : 233 – 240.
7. Données épidémiologiques sur la mortalité cardiovasculaire récupérées sur : www.cepidc.inserm.fr rubrique « interrogation des données ».
8. Ducimetière P., surveillance de la pathologie coronaire en France : L'après Monica, bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2006 ; 8 – 9 : 61 – 68.
9. De Peretti C., Chin F., Tuppin P., Danchin N., personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde en France : tendances 2002 – 2008, bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2012 ; 41 : 459 – 465.
10. Scheen A.J., Kulbertus H., l'étude clinique du mois « Interheart » : la preuve par 9. Neuf facteurs de risque prédisent neuf infarctus du myocarde sur dix, revue médicale liège, 2004 ; 59 : 11 : 676 – 679.
11. Cambou J.P., épidémiologie cardiovasculaire : quoi de neuf ? récupéré sur : www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2011/01/026.pdf

12. Lambert Y., Boutot F., prise en charge hospitalière des syndromes coronariens aigus. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), traité de médecine Akos, 2 – 0215, 2008.
13. Wiel E., Assez N., Goldstein P., stratégie de prise en charge des syndromes coronariens aigus. EMC, médecine d'urgence, 2012 ; 7 (4) : 1 – 15 [article 25-020-B-20]
14. Martin A.C., Monségu J., maladie coronaire de la femme. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), cardiologie, 11-030-R-25, 2008.
15. Le Feuvre C., maladie coronaire chez les patients diabétiques, presse médicale, 2009 ; 38, 6 : 964 – 972.
16. Ribuo C., physiologie chapitre 2 : l'électrocardiogramme, cours magistraux, Grenoble : Université Joseph Fourier de Grenoble, 2011/2012 ; 1 – 24.
17. A consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Eur – Heart J.september ; 21 : 1501 – 1513.
18. Morin C, Lefèvre G., troponines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Biologie Clinique, 90-10-0935, 2010.
19. HAS, les marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque en medecine ambulatoire, rapport d'évaluation technologique, juillet 2012 : 11 – 19.
20. Lefèvre G., un point sur les dosages de troponine de haute sensibilité, Spectra Biologie, septembre – octobre 2013 ; 203 : 20 – 21.
21. Bertinchant J.-P., Polge A., place des marqueurs biologiques en cardiologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), cardiologie, 11-006-H-10, 2010.
22. Marceau G., créatine kinase et isoenzymes. EMC, Biologie Médicales, 2016 ; 11(1) : 1 – 7 [article 90-10-0340-A].
23. Godet G., Bernard M., Ben Ayed S., marqueurs biologiques de l'infarctus du myocarde, annales françaises d'anesthésie et de réanimation, 2009 ; 28 : 321 – 331.
24. Di Marco L., Rosset M., Zhang-Yin J., Ohana M., imagerie multimodale des cardiopathies ischémiques : possibilités et indications en 2015, Revue de médecine interne, 2015 : 1 – 13.
25. Dacher J.-N., Bertrand D., Gahide G., Tron C., Manrique A., indications de l'IRM dans la maladie coronaire, Presse médicale, 2008 ; 37 : 716 – 723.
26. Rathelot P., physiopathologie et traitement des maladies cardiovasculaires : bêtabloquants, cours magistraux 3^{ème} année de pharmacie, université de la méditerranée Aix-Marseille II, 2010 – 2011 : 1 – 6.

27. Mairesse S., Blacher J., Safar M.-E., mise au point sur les bêtabloquants pour les médecins vasculaires en 2012, *Journal des maladies vasculaires*, 2011 ; 36 : 339 – 347.
28. Pisano P., physiopathologie et traitement des maladies cardiovasculaires, cours magistraux 3^{ème} année de pharmacie, université de la méditerranée Aix-Marseille II, 2010 – 2011 : 29 – 49.
29. Schurtz G., Lemesle G., Quand initier les bêtabloquants en phase aiguë d'un SCA ? récupéré sur : http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/Newsletters/urgences-cardiovasc-2_betabloquants_phase_aigue_sca.pdf
30. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al.; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005Nov 5;366(9497):1607-21.
31. Danchin N., Hanania G., Grenier O., Vaur L., Amelineau E., Guéret P., Blanchard D., Ferrières J., Genès N., Lablanche J.-M., Cantet C., Cambou J.-P., évolution du traitement de sortie après hospitalisation pour syndrome coronarien aigu en France entre 1995 et 2000 : données des études Usik 1995, Prévenir 1 et 2 et Usic 2000, *Annales de cardiologie et d'angéiologie*, 2003 ; 52 : 1 – 6.
32. Monassier J.-P., Monassier L., prise en charge du post-infarctus, *Presse médicale*, 2007 ; 36 : 999 – 1006.
33. Ambrosi P., effets cliniques à court terme des statines initiées avant une intervention, *Presse médicale*, 2013 ; 42 : 261 – 268.
34. Gerald L., mécanismes d'action des fibrates et des statines : quelles nouveautés ?, *médecine thérapeutique/endocrinologie*, juillet-octobre 2002 ; volume 4, numéro 4-5 : 232 – 8.
35. Pisano P., physiopathologie et traitement des maladies cardiovasculaires, cours magistraux 4^{ème} année de pharmacie, UFR de pharmacie Marseille, 2012 – 2013.
36. HAS, prévention cardio-vasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficience
Récupéré sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/statine_-_fiche_bum.pdf
37. Farnier M., dyslipidémies et risque cardiovasculaire : données des études de prévention cardiovasculaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), endocrinologie – nutrition, 10-368-F-70, 2010.

38. Vital Durand D., Le Jeune C., troubles métaboliques, Dorosz, 2014 ; 33^e édition : 1630 – 1641.
39. Andrejak M., douleurs diffuses sous statines, Réalités cardiologiques, janvier 2006 ; n°213 – cahier 1 : 1 – 2.
40. Amar L., Baron S., Physiologie et méthode d'exploration du système rénine-angiotensine-aldostérone. EMC – Endocrinologie – Nutrition 2016 ; 13(2) : 1 – 11 [Article 10-014-B-20].
41. Pisano P., physiopathologie et traitement des maladies cardiovasculaires, cours magistraux 3^e année de pharmacie, université de la méditerranée Aix-Marseille II, 2010 – 2011.
42. Pfeffer M., Braunwald E., Moye L., Basta L., Brown EJ., Cuddy TE *et al*, On behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction : results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. N Engl J Med. 1992 ; 327 : 669 – 77.
43. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J., Bagger H., Eliassen P., Lyngborg K *et al*. For the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study group : A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 1995 ; 333 : 1670 – 6.
44. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet. 1993 ; 3 : 821 – 8.
45. Brami M., Lambert Y., Traitement des syndromes coronaires aigus avec et sans sus-ST. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 11-030-P-20, 2007.
46. HAS, guide du parcours de soins : Maladie coronarienne stable, juillet 2015 récupéré sur :http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1761792/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-coronarienne
47. Les nouvelles recommandations européennes sur la prévention des maladies cardiovasculaires en pratique clinique (version 2012), Boustani F., récupéré sur :<http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/recommandations/recommandations-2012-introduction.pdf>
48. Steg PG, Marouene S., Prévention secondaire chez le coronarien. EMC – Traité de Médecine Akos 2012 ; 7(4) : 1 – 8 [Article 2-0220].
49. Camoin L., Deuxième partie:Hémostase, cours magistraux 2^{ème} année de pharmacie, Université de la méditerranée Aix-Marseille II, année 2009 – 2010 : 1 – 59.

50. Sirieix ME., Simon A. Inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire. EMC – Cardiologie 2014 ;9(3) : 1 – 7 [Article 11-910-A-10].
51. Gaussem P., Hulot J.-S. Antiplaquettaire : pharmacologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Biologie clinique, 90-20-0013, 2011.
52. Propriétés pharmacocinétiques de l'aspirine, récupéré sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61942771&typedoc=R&ref=R0119459.htm>
53. Gaussem P., Ajzenberg N., Traitements antiplaquettaires. EMC – Traité de Médecine Akos 2015 ; 10(1) : 1 – 9 [Article 4-0200].
54. Juliard JM., la bithérapie antiplaquettaire : quels médicaments, quelles indications, quelles doses et pour quelles durées ? Sang Thrombose Vaisseaux 2012 ; 24(5) :211-9 doi :10.1684/stv.2012.0705.
55. Allali Y., Montalescot G., Collet JP., Quelle dose d'aspirine dans le syndrome coronarien aigu ?, mtcario 2007 ; 3(5) : 370 – 9.
56. Méthot J., Taillon I., Comparaison des doses de clopidogrel et d'aspirine dans le syndrome coronarien aigu, étude CURRENT-OASIS7, Pharmactuel avril-mai-juin 2012 ; Vol 45 n°2 : 83 – 93.
57. Bhatt DL., Fox KAA., Hacke W., et al. For the CHARISMA Investigators. Clopidogrel an aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006 ; 354 : 1706 – 17.
58. Rathelot P., Physiopathologie et traitement des maladies cardiovasculaires : Médicaments anticoagulants, cours magistraux 4^{ème} année de pharmacie, université de la méditerranée Aix-Marseille, 2012 – 2013 : 1 – 8.
59. Devuyt G., Bogousslavsky J., Les anciens et les nouveaux antiagrégants plaquettaires : lequel choisir pour prévenir l'accident vasculaire cérébral ?, Le Médecin du Québec, novembre 2001 ; vol 36, n°11 : 109 – 115.
60. Niclot P., Crassard I., Cohen A., Bousser MG., Prévention des accidents vasculaires cérébraux, Encyclopédie Médico-chirurgicale, 2003, Neurologie, 17-046.
61. Samama M-M., Elalamy I., Etude de la variabilité de réponse à l'aspirine et au clopidogrel : résistance clinique et/ou biologique ?, Annales Pharmaceutiques Françaises, 2009 ; 67 : 265 – 271.
62. Monographie de produit : Plavix®, laboratoire Sanofi Canada récupéré sur :<http://products.sanofi.ca/fr/plavix.pdf>

63. Comité directeur de l'étude CAPRIE. A randomised blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet*, 1996 ; 348 : 1329 – 39.
64. Delahaye F., De Gevigney G., Quels sont les patients susceptibles d'être traités par le clopidogrel ?, *La Lettre du Cardiologue*, novembre 1998 ; n° 303 : 23 – 25.
65. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to ASA in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 494 – 502.
66. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T III, et coll, CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 ; 288 : 2411 – 2420.
67. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P., et coll ; COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 1607 – 1621.
68. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., et coll ; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005 ; 352 : 1179 – 1189.
69. Camoin-Jau L., Résistance au clopidogrel. *Spectra Biologie*, juin 2005 ; n°146 : 34 – 39.
70. Valgimigli M., Campo G., Monti M., et al for the Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent – Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short – vs long – term duration of dual – antiplatelet therapy after coronary stenting. A multicenter trial. *Circulation* 2012 ; 125 : 2015 – 26.
71. Price MJ., Berger PB., Teirstein PS., et al. For the GRAVITAS Investigators. Standard – vs high – dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention. The GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011 ; 305 : 1097 – 105.
72. Lancellotti P., Le médicament du mois prasugrel (EFIENT®) : puissant inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaire de la classe des thiénopyridines. *Rev Med Liège* 2010 ; 65 : 11 : 642 – 647.
73. Bellemain A., Collet J.P., Montalescot G., Nouveaux antiagrégants plaquettaires, *La Presse Médicale*, 2008 ; 37, n°6 : 1055 – 1068.

74. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al ; A, the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001 – 15.
75. Collet J.P., Etude TRITON-TIMI 38, STV, décembre 2007, vol 19, n°10 : 508 – 510.
76. Fontana P., Reny J.L., Des anciens aux nouveaux antiplaquettaires, La Lettre du Pharmacologue, juillet-août-septembre 2012 ; vol 26, n°3 : 83 – 87.
77. Lancellotti P., Le médicament du mois : Ticagrelor (Brilique®) : puissant antagoniste oral de l'activité plaquettaire, Rev Med Liège, 2012 ; vol 67, n°9 : 485 – 491.
78. Cannon C.P., Harrington R.A., James S. et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double blind study, The lancet, 2010 ; 375 : 283 – 293.
79. Collet J.-P., Etude PLATO : mise en perspective, STV, novembre – décembre 2009 ; vol 21, n°9 – 10 : 421 – 424.
80. Silvain J., Cuisset T., Les nouveaux inhibiteurs du récepteur P2Y12 : un effet classe ? pour quels patients ?, La Lettre du Cardiologue, septembre 2010 ; n°437 : 16 – 20.
81. Avis commission de la transparence sur l'asasantine du 29 novembre 2006 récupéré sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-2308_asasantine_.pdf.
82. The ESPRIT Study Group « Aspirin plus dypiridamole versus aspirin alone after ischaemia of arterial origin (ESPRIT) : randomised controlled trial », The Lancet, may 20, 2006 ; vol 367 : 1165 – 1173.
83. Olivot J.M., Rendu F., Aïach M., Récepteur GPIIb-IIIa et ses inhibiteurs, la lettre du neurologue, avril 2010 ; Vol 4, n°2 : 124 – 126.
84. Principe du PFA 100 récupéré sur : <https://www.slideshare.net/shababali1/lecture-5-fall-2014-pdf>.
85. Nouette K., Richebé P., Calderon J., Mouton C., Elalamy I., Janvier G., Fonctions plaquettaires et risque hémorragique au cours de la circulation extracorporelle (CEC) : la transfusion de plaquettes en chirurgie cardiaque, Sang Thrombose Vaisseaux, 2004 ; vol 16, n°10 : 527 – 546.
86. Rapport d'évaluation technologique, biologie des anomalies de l'hémostase, Tome III : Test photométrique d'agrégation plaquettaire, juillet 2011 récupéré sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/biologie_anomalie_hemostase_t3_tap - rapport_devaluation_2011-08-10_14-55-5_343.pdf.

87. Fiche technique du test du VASP/P2Y12 du laboratoire Biocytex récupéré sur : http://www.biocytex.fr/fileadmin/user_upload/80-Biocytex/kits/FR_package%23insert%23PLT%23VASP%23P2Y12_7014_20150301.pdf.
88. Catez E., Sina B., De coodt P., et al. Prise en charge de la fibrillation auriculaire en 2011. *Revue médicale de Bruxelles*, 2011 ; n°32 : 328 – 341.
89. Brembilla-Perrot B., Fibrillation auriculaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 11-034-A-10, 2011.
90. Mise en évidence des ondes F en situation de fibrillation atriale. Image récupérée sur : http://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique_alpha.php?terme_lex=o&id_lex=485&PHPSESSID=4c50c387e5a704e185d13ccdc204bbf5.
91. Leenhardt A., Messali A., Moubarak G., Extramiana F., Physiopathologie de la fibrillation atriale : applications à la thérapeutique, *Annales de cardiologie et d'angéiologie*, 2009 ; n°58 : S6 – S10.
92. Babuty D., Gorin L., Zannad N., Fauchier L., Enjeux cliniques morbi-mortalité, risques thromboemboliques, *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 2009 ; n°58 : S11 – S13.
93. European Society of Cardiology, Camm AJ., Lip GYH., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012 ; 33(21) : 2719 – 2747.
94. Guide parcours de soins, fibrillation atriale, février 2014, récupéré sur : www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/guide_pds_fibrillation_atriale_vf.pdf
95. Pisters R., Lane DA., Nieuwlaat R., De Vos CB., Crijns HJGM., Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 ; 138(5) : 1093 – 1100.
96. Gentric A., Estivin S., Jestin C., Indications des antivitamines K et de l'aspirine chez les sujets âgés en fibrillation atriale, *La Revue de Medecine Interne*, 2009 ; n°30 : 671 – 677.
97. Cesari O., Fibrillation atriale : qui anticoaguler ?, *Presse Médicale* 2010 ; 39 : 669 – 681.

98. Lamy C., Mas J.L., Indication des anticoagulants dans la fibrillation auriculaire au regard du risque cerebrovasculaire, *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2013 ; 11(supplément 1) : 23 – 33 doi 10.1684/pnv.2013.0445.
99. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139 – 1151.
100. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883 – 891.
101. HAS, Commission de la transparence, Avis du 17 décembre 2014 portant sur Eliquis® récupéré sur : www.pfizer.fr/sites/default/files/content_types/eliquis_at_2014-12-17.pdf
102. European Society of Cardiology, 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, *European Heart Journal* 2016 ; 37 : 2893 – 2962. doi :10.1093/eurheartj/ehw210.
103. Halalchi M., Blangy H., Fibrillation atriale au premier mois d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage ST, *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2012 ; 61 : 32 – 36.
104. Laurent G., Dentan G., Moreau D., Zeller M., Laurent Y., Vincent-Martin M., et al. Fibrillation auriculaire au cours de l'infarctus du myocarde avec et sans sus-décalage du segment ST. *Archives des Maladies du Cœur* 2005 ; 98 : 608 – 614.
105. Jabre P., Empana J.-P., Jouven X., Fibrillation atriale et infarctus du myocarde : un risque accru de mortalité, *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements* 2013 ; 5 : 114 – 118.
106. Omrani S., Brutel A., Faure R., Bourguignon L., Guilhermet Y., Mouchoux C., Rapport bénéfice-risque de l'association anticoagulants oraux et antiagrégants plaquettaires chez le sujet âgé : revue de la littérature, *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2014 ; 49 : 133 – 142.
107. Beauchemin M., Bystrycki M., Richer C., Etude WOEST : utilisation du clopidogrel avec ou sans acide acétylsalicylique pour les patients anticoagulés subissant une intervention coronarienne percutanée, *Pharmactuel* 2014 ; 47(3) : 154 – 160.

108. Cuisset T., Quilici J., Cayla G., Gestion des antiagrégants plaquettaires en chirurgie non cardiaque, Réalités Cardiologiques, juin 2013, 294 récupéré sur : www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2013/07/06.pdf.
109. Schouten O. et al., Noncardiac surgery after coronary stenting : early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. J Am Coll Cardiol, 2007 ; 49 : 122 – 124.
110. Oscarsson A., Gupta A., Fredrikson M., et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period : a randomized , controlled clinical trial. Br Anaesth, 2010 ; 104 : 305 – 312.
111. Cayla G., Gestion périopératoire : qu'est-ce qui va changer avec les nouveaux antiagrégants plaquettaires ?, La Lettre du Cardiologue, septembre 2010, n°437 : 32 – 35.
112. Recommandations de bonne pratique : bon usage des agents antiplaquettaires, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, juin 2012 récupéré sur : www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/12irp06_reco_agents_antiplaquettares.pdf.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.