

Prise en charge en urgence des syndromes coronariens aigus non-ST+ en 2015

Management of Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome in the Emergency Setting: Update 2015

N. Peschanski · J. Wain-Hobson · T. Chouihed · T. Quibel · V. Lenourry · P. Ray

Reçu le 10 avril 2015 ; accepté le 30 septembre 2015
© SFMU et Lavoisier SAS 2015

Résumé La thérapeutique des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST (SCA non-ST+) a profondément évolué au cours des dix dernières années. Les sociétés savantes de cardiologie américaines et européennes ont renouvelé récemment leurs recommandations. Or, celles-ci peuvent apparaître peu adaptées au système préhospitalier médicalisé français. En effet, la prise en charge thérapeutique repose avant tout sur l'évaluation diagnostique du médecin

urgentiste qui dispose d'examen complémentaires limités en extrahospitalier. L'électrocardiogramme (ECG) est parfois peu contributif et le dosage de la troponine, quand il est disponible, ne possède pas une sensibilité de détection suffisante en extrahospitalier. Le choix de la filière de soins correspond alors à la première démarche thérapeutique. Ainsi, s'il semble licite de débiter le traitement dès la phase extrahospitalière et d'orienter directement en unité de soins intensifs cardiologiques (USIC) les patients présentant une forte probabilité de SCA sans passer par les urgences hospitalières, le choix des thérapeutiques peut être déterminant. En effet, le traitement par aspirine et anticoagulant peut souvent être débuté initialement en cas de quasi-certitude diagnostique. Or, l'arrivée de nouvelles molécules antagonistes des récepteurs P2Y₁₂ à l'adénosine (prasugrel, ticagrelor, cangrelor) qui permettent d'augmenter l'efficacité pharmacologique antithrombotique des antiagrégants, pose la problématique de leur administration à la phase pré-angioplastie. Lorsque l'exploration invasive par coronarographie pour revascularisation doit être envisagée, il reste à l'urgentiste à définir le meilleur choix thérapeutique en fonction de la stratification du risque ischémique et du risque hémorragique qu'il convient d'évaluer.

N. Peschanski (✉) · T. Quibel · V. Lenourry
Service d'accueil des urgences adultes, hôpital Charles Nicolle,
pavillon Dévé 2, CHU-hôpitaux de Rouen, 1 rue de Germont,
F-76031 Rouen cedex
e-mail : nicolas.peschanski@chu-rouen.fr

N. Peschanski · P. Ray
Service des urgences adultes, hôpital Tenon,
groupe hospitalo-universitaire de l'est parisien,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 4 rue de Chine,
F-75020 Paris

N. Peschanski
Unité mixte de recherche Inserm U1096,
Faculté de médecine et de pharmacie,
université de Rouen, 22 boulevard Gambetta,
F-76183 Rouen cedex

J. Wain-Hobson
Service de cardiologie, CHU Côte de Nacre, F-14033 Caen cedex

Université de Caen, UFR de médecine,
pôle des formations et de recherche en santé,
2, rue des Rochambelles, F-14032 Caen cedex

T. Chouihed
Pôle urgences - SAMU/SMUR,
hôpital central, centre hospitalier universitaire de Nancy,
29 avenue du Maréchal de Tassigny,
F-54035 Nancy cedex

P. Ray
Université Pierre et Marie Curie, DHU FAST, 4 place Jussieu,
F-75252 Paris cedex 05

Mots clés SCA non-ST+ · ECG · Troponine · Thiényopyridines · Coronarographie

Abstract The treatment of non ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome (NSTEACS) has changed dramatically over the past decade. Both the American Heart Association and the European Society of Cardiology recently renewed their recommendations. Though, they do not appear suited to the pre-hospital physician-staffed emergency care used in France. Indeed, emergency care is primarily based on the emergency physician's diagnostic evaluation that has limited additional tests available in the pre-hospital setting. The electrocardiogram (ECG) is sometimes of little contribution, and troponin assay, when it is provided, does not

have sufficient detection sensitivity in the pre-hospital setting. The choice of the care pathway corresponds to the first therapeutic approach. Thus, it seems legitimate to hospitalize directly in the Intensive Cardiac Care Unit (ICCU) patients with a high probability of ACS by-passing the emergency department. Initiation of a pre-hospital treatment should be considered only in case of a high probability of NSTEMI. As the aspirin and anticoagulant therapy can be started as soon as possible, the arrival of new antagonists of the P2Y₁₂ adenosine receptors (prasugrel, ticagrelor, cangrelor) increases the antithrombotic pharmacological efficacy of antiplatelet agents. However, their pre-angioplasty administration remains to be defined depending of both the ischemic, and the hemorrhagic risk stratification. Finally, revascularization should be considered as the aim of the modern care of NSTEMI.

Keywords NSTEMI · EKG · Troponin · Thienopyridins · Coronary angiography

Introduction

Qu'il soit le mode d'entrée dans la maladie coronaire ou l'évolution d'un angor auparavant stable, le syndrome coronarien sans sus-décalage persistant du segment ST (SCA non-ST+) est la forme la plus fréquente de SCA retrouvé en urgence. Ainsi, on estime que sur les presque 800 000 SCA survenant chaque année aux États-Unis, 70 % sont des SCA non-ST+ [1]. Par ailleurs, ce syndrome touchant une population plus âgée et porteuse de plus de comorbidités que celle présentant un syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+), son pronostic à six mois est plus péjoratif [1,2]. Si le risque ischémique est majeur au moment de la présentation initiale, il reste présent tout au long du parcours de soin du patient coronarien [2]. En effet, outre la démarche diagnostique, la prise en charge thérapeutique du SCA non-ST+ dès la phase précardiologique revêt une importance majeure. Celle-ci repose sur les thérapeutiques anti-thrombotiques et sur les traitements symptomatiques, en particulier antalgiques. Si l'utilisation de l'acide acétylsalicylique (aspirine) et de l'anticoagulation sont parties intégrantes de l'arsenal thérapeutique mis à la disposition de l'urgentiste, celui-ci s'est étoffé de nouveaux bloqueurs du récepteur P2Y₁₂ à l'adénosine (ADP) qui marquent un tournant dans l'évolution de la prise en charge du SCA. En effet, le prasugrel, le ticagrelor et le cangrelor sont des inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂ à l'adénosine permettant de dépasser les principales limites du clopidogrel, première thienopyridine disponible : le long délai d'action et la variabilité de la réponse antiagrégante qui sont responsables d'événements thrombotiques récurrents. Au-delà de l'apport

indéniable de ces nouvelles molécules, en particulier chez les patients à haut risque thrombotique, le SCA non-ST+ pose avant tout un problème diagnostique. Par ailleurs, le choix et la place du « pré-traitement » reste à définir à la lumière des données récentes de la littérature, d'autant qu'il n'existe aucune comparaison prospective randomisée entre ces trois molécules bloquant les récepteurs P2Y₁₂ à l'adénosine [3,4]. Concernant la double antiagrégation plaquettaire associant l'aspirine à ces nouvelles molécules, les recommandations américaines de 2014 et européennes de 2015 laissent aux praticiens le choix entre le ticagrelor et le clopidogrel à la phase pré-angioplastie, le prasugrel n'étant recommandé que si l'anatomie coronaire est connue [3,4].

Prise en charge extrahospitalière

En France, la filière de prise en charge des SCA repose idéalement sur l'appel précoce au SAMU-centre 15. Ainsi, la prise en charge extrahospitalière repose-t-elle sur l'évaluation diagnostique du médecin urgentiste. Il est souvent le premier à évoquer l'origine coronarienne des douleurs thoraciques en se basant sur l'anamnèse, l'examen clinique et l'électrocardiogramme (ECG). Or, les données épidémiologiques spécifiques sur la prise en charge thérapeutique extrahospitalière du SCA non-ST+ manquent. En effet, le diagnostic de certitude de SCA non-ST+ est souvent difficile en extrahospitalier et représente le premier obstacle à la mise en route de la thérapeutique antithrombotique en préhospitalier.

Rappels sur la démarche diagnostique

La démarche diagnostique représente la première étape de la prise en charge. En effet, la pertinence du diagnostic de SCA non ST+ en extrahospitalier n'est pas évidente en dehors des situations où elle s'apparente à la prise en charge du SCA ST+, caractérisées par une instabilité hémodynamique, la survenue de troubles du rythme ventriculaire, un sous-décalage diffus du segment ST ou un sus-décalage du segment ST non persistant (SCA non-ST+ à très haut risque) [3,4]. Par ailleurs, certains tableaux de SCA présentent des aspects ECG considérés comme des « équivalents SCA ST+ » (ou *on-going ST-segment elevation myocardial infarction* [STEMI]) qui nécessitent une démarche thérapeutique similaire à celle du SCA ST+ : sous-décalage diffus du segment ST dans au moins six dérivations (maximal en V4-V6 avec ST+ limité à aVR +/- V1), sous-décalage du segment ST de V1 à V3 (+/- V4), existence d'un bloc de branche gauche avec perte de la discordance appropriée, complexe de De Winter dans au moins deux dérivations contiguës ou encore, sus-décalage du segment ST atypique dans un territoire concordant [5]. S'il existe des scores cliniques de probabilité qui pourrait potentiellement améliorer la pertinence du

diagnostic de SCA non-ST+ en préhospitalier (scores TIMI NSTEMI, GRACE), ceux-ci ont été élaborés dans un contexte de cardiologie interventionnelle et l'évaluation nécessitant un dosage de troponine limite les possibilités de leur utilisation en raison du manque de sensibilité des moyens diagnostiques disponibles en préhospitalier [6].

La sensibilité de l'ECG dans le SCA non-ST+ reste modérée mais sa spécificité en présence d'anomalies évocatrices est bonne [4,7]. Lorsqu'un ECG semble évocateur dès la phase préhospitalière, il peut apporter un argument important dans l'orientation diagnostique, a fortiori lorsqu'il est répété en milieu hospitalier, permettant presque à lui seul le diagnostic positif. Cependant, un ECG non évocateur ne permet pas d'éliminer le diagnostic [6,7].

Depuis plus d'une dizaine d'années, le dosage de la troponine est utilisé dans la pratique courante. Celui-ci évolue constamment avec les progrès technologiques et certains trousseaux de dosages permettent l'usage de la biologie dite « délocalisée ». En cas d'infarctus du myocarde, les taux de troponine T (cTnT) et I (cTnI) s'élèvent après deux à quatre heures avec un pic plasmatique aux alentours de la 14^e heure. Cependant, l'augmentation de la troponine peut être observée en dehors d'un syndrome coronarien aigu [8]. Jusqu'à récemment, les kits de dosages de la troponine de 4^e génération permettaient une détection 4 à 6 heures après le début de la nécrose. Actuellement, les techniques de dosage de la troponine dites « à sensibilité augmentée » permettent une détection plus précoce, 2 à 3 heures après l'atteinte myocardique [3,4,8]. D'un point de vue interprétatif, ces dosages se caractérisent par une meilleure fiabilité analytique dans les valeurs basses (elles mesurent des concentrations environ dix fois plus faibles que précédemment), là où le dosage de la troponine peut avoir une valeur décisionnelle, et permettent une détection plus sensible des variations de ce marqueur mêmes minimales [8,9]. Dans la définition universelle de l'infarctus du myocarde (IDM), la mise en évidence d'une augmentation (ou d'une diminution) de la concentration de la troponine avec au moins une mesure supérieure au 99^e percentile, est associée à une ischémie myocardique [8-10]. Malheureusement, les kits de dosages extrahospitaliers actuels ne permettent pas une sensibilité diagnostique mesurée avec une précision analytique suffisante pour généraliser leur utilisation, en particulier dans les toutes premières heures de survenue des symptômes douloureux thoraciques [8]. Lorsqu'un mini-laboratoire embarqué est disponible, il peut y avoir un intérêt à ce dosage préhospitalier lorsque la douleur thoracique est présente depuis plus de quatre heures [3,4,8].

Choix de la filière de soins

Les données de la littérature ont largement démontré les bénéfices d'une filière de soins spécialisée. Ainsi, les recomman-

datations insistent-elles pour que les patients avec un SCA non-ST+ soient hospitalisés de préférence dans des unités spécialisées dans les douleurs thoraciques ou au sein d'unités de soins intensifs cardiologiques (USIC) [3,4,11,12]. Compte tenu de la possibilité d'une prise en charge médicalisée préhospitalière en France par les SAMU-SMUR permettant d'engager cette démarche en amont de la structure hospitalière, il convient de privilégier l'hospitalisation directe en unité de soins intensifs cardiologiques des SCA non-ST+ à haut risque ischémique [4,12]. À l'opposé, un faible risque ischémique, même s'il est difficile à déterminer en situation extrahospitalière, indiquerait plutôt une hospitalisation aux urgences en première intention [3,4,11,12].

Choix thérapeutiques

Le choix de la mise en route d'un traitement préhospitalier antiagrégant ne doit s'envisager que dans les cas d'une forte probabilité de SCA non-ST+ et suivre un protocole établi en accord avec le service de cardiologie receveur [3,4,11,12]. Dans ce contexte, l'acide acétylsalicylique (aspirine) pourra être administré, éventuellement associé à un second antiagrégant plaquettaire et à un traitement anticoagulant (classe 1A) [3,4].

Si l'indication d'un traitement antiagrégant plaquettaire est recommandée, l'utilisation des nouvelles molécules inhibitrices des récepteurs P2Y₁₂ à l'adénosine en complément de l'aspirine en « pré-traitement » fait l'objet d'un débat scientifique qui a orienté les recommandations actuelles vers une attitude de prudence [3,4]. En effet, dans les études TRITON-TIMI 38 et PLATO, le prasugrel et le ticagrelor se sont respectivement montrés supérieurs au clopidogrel dans le SCA [13,14]. Cependant, si dans les sous-groupes de SCA non-ST+ traités par angioplastie primaire chacune a démontré un bénéfice significatif par rapport au clopidogrel en termes d'antiagrégation, les designs différents de ces deux études ne permettent pas de superposer les résultats de ces deux molécules qui sont également associées à un surrisque hémorragique significatif [13,14]. Par ailleurs, l'usage du prasugrel imposant le respect des contre-indications et la connaissance de l'anatomie coronaire, son indication dans le SCA non-ST+ s'est rapidement limitée à phase per-angioplastie [13,15,16]. Ainsi, même si la double antiagrégation plaquettaire (ou « prétraitement ») reste recommandée à la phase pré-angioplastie en cas de certitude diagnostique pour le clopidogrel (classe 1B) et le ticagrelor (classe 1B), ainsi que le cangrelor pour les recommandations européennes (classe 2bA), la complexité actuelle du choix de la thérapeutique antiagrégante complémentaire liée à l'arrivée de ces nouveaux inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂ à l'adénosine ne permet pas d'envisager la généralisation de leur usage extrahospitalier [3,4,16]. Si l'arrivée de ces nouveaux traitements antiagrégants plaquettaires résout un problème

d'efficacité pharmacologique insuffisante et permet d'ajuster notre intervention en fonction de la stratification des risques ischémiques et hémorragiques, la place de leur administration pré-angioplastie et, a fortiori, préhospitalière, reste donc à définir [3,4,15,16]. Les résultats de l'étude ACCOAST en 2013 remettent en cause l'intérêt de la double antiagrégation systématique à la phase pré-angioplastie de la prise en charge du SCA non-ST+ pour le prasugrel [15]. Si l'étude ACCOAST n'a pas montré de différence entre le groupe ayant bénéficié d'un prétraitement et celui n'ayant reçu celui-ci que pendant la procédure d'angioplastie en termes d'événement ischémique, l'existence d'un sur-risque hémorragique lié à l'administration pré-angioplastie du prasugrel (à demi-dose de 30 mg avec le complément de 30 mg administré lors de l'angioplastie) a relancé le débat sur la place de la double antiagrégation systématique par prasugrel avant la procédure invasive [15]. L'année suivante, une méta-analyse de Bellemain-Appaix et al. conforte ces données pour le prasugrel et remet en cause le prétraitement systématique par clopidogrel [16]. Pour le ticagrelor, bien que son utilisation en prétraitement reste recommandée, il n'existe pas de données spécifiques à son administration en préhospitalier dans le SCA non-ST+ (y compris dans l'étude PLATO où le ticagrelor était administré avant l'angioplastie mais après confirmation diagnostique), ce qui ne permet pas d'en généraliser l'usage à cette phase en dehors d'une certitude diagnostique [3,4,14].

Le traitement anticoagulant doit être administré dès le diagnostic posé et le choix de son administration dépend alors du choix de la filière de prise en charge : invasive, médicale ou chirurgicale (classe 1B) [3,4]. Là encore, si son utilisation à la phase pré-angioplastie est recommandée, il n'y a pas de spécification propre à la phase préhospitalière tant dans les recommandations européennes qu'américaines [3,4] (le détail des traitements anticoagulants est décrit dans le paragraphe « Traitement anticoagulant »).

Prise en charge intrahospitalière

Évaluation et stratification du risque

À l'arrivée à l'hôpital, il est nécessaire d'évaluer le risque ischémique et d'identifier les situations où une revascularisation urgente s'impose. Elle doit être envisagée sans délai en cas d'apparition d'un sus-décalage du segment ST non présent sur les tracés initiaux préhospitaliers ou hospitaliers, d'une instabilité hémodynamique non stabilisée et/ou de l'apparition de troubles du rythme ventriculaire réfractaires [3,4,11,12]. Une revascularisation dans les deux heures (dite « très urgente ») est à prévoir en cas de persistance de la douleur, d'insuffisance cardiaque congestive malgré un traitement médical bien conduit, ou encore, en cas d'instabilité

rythmique ou hémodynamique [3,4,11,12]. La présence d'un choc cardiogénique associé pourra nécessiter une stabilisation hémodynamique préalable au geste d'angioplastie primaire [3,4,11]. L'étude IABP-SHOCK II, réalisée en 2013, a permis de préciser la définition du choc cardiogénique dans le contexte du SCA : chute de la pression artérielle systolique (PAS) < 90 mmHg pendant plus de 30 minutes, recours aux catécholamines pour maintenir une PAS > 90 mmHg, et/ou présence de signes cliniques congestifs et de signes d'hypoperfusion tissulaire [17].

En dehors de ces situations d'extrême urgence, la prise en charge hospitalière aura pour buts :

- de confirmer le SCA, si besoin à l'aide d'examen complémentaires supplémentaires : échocardiographie, cinétique de troponines... ;
- de compléter l'évaluation du risque ischémique ;
- de déterminer le risque hémorragique du patient ;
- d'identifier les populations de patients à haut risque de complications : personnes âgées, insuffisance rénale, présence de comorbidités cardiovasculaires, diabète...

La répétition de l'ECG, l'échographie cardiaque et le bilan biologique sont les éléments clés du diagnostic pré-angioplastie [3,4,11]. Avec les techniques récentes du dosage à sensibilité augmentée de la troponine, les dosages des CPK et de la myoglobine n'ont plus leur place dans la prise en charge du SCA non-ST+ [3,4]. Les recommandations suggèrent de réaliser deux dosages de troponine, à l'arrivée puis 3 à 6 heures après, en utilisant respectivement le dosage de la troponine à sensibilité augmentée et le dosage conventionnel [3,4]. En cas d'absence d'élévation de la troponine et de forte présomption clinique ou de modification électrique, le dosage pourra être répété [3,4].

L'apport du dosage de la troponinémie est fondamental à la démarche thérapeutique. En effet, associé à l'ECG et à la créatininémie, la troponinémie va permettre une évaluation complète du risque ischémique (dont les principaux facteurs de risque sont résumés dans le Tableau 1). L'utilisation des scores clinicobiologiques de GRACE (www.gracescore.org) ou de TIMI (www.TIMI.org) va alors permettre une stratification du risque ischémique [18,19]. Ainsi, un patient avec un score de GRACE élevé (> 140) est exposé à un taux de mortalité intrahospitalière de plus de 3 % [18]. Ces échelles d'évaluation pronostique (mortalité à 30 jours, récurrence d'infarctus du myocarde) sont particulièrement utiles à l'identification des patients à haut risque de mortalité qui tireront bénéfice d'une évaluation coronarographique et d'une revascularisation en semi-urgence, c'est-à-dire dans les 24 premières heures de la prise en charge médicale [3,4,18,19]. Cependant, bien que leur usage soit recommandé, leur utilisation dans le contexte de l'urgence précardiologique est encore limitée par la nécessité d'obtention de résultats biologiques.

Tableau 1 Principaux facteurs de risque ischémique au cours d'un syndrome coronarien aigu non-ST+.

Âge > 75 ans
Sous-décalage du segment ST
Élévation de la troponine
Insuffisance cardiaque congestive
Classification de Killip II à IV
Antécédents d'accident vasculaire cérébral
Diabète
Contre-indications aux traitements anticoagulants et antiagrégants
Insuffisance rénale sévère

En dehors des situations de revascularisation en extrême urgence (< 2 h), l'évaluation du risque hémorragique est primordiale lors de la prise en charge du SCA non-ST+ (dont les principaux facteurs de risque hémorragique sont résumés dans le Tableau 2) [3,4]. Cette stratification du risque hémorragique doit être minutieuse et faire temporiser si besoin l'administration des thérapeutiques antiagrégantes et anticoagulantes [3,20]. Elle permet également d'évaluer la poursuite ou la modification du traitement instauré en préhospitalier. La stratification du risque hémorragique est essentiellement basée sur le score CRUSADE (www.crusadebleedingscore.org) qui utilise les mêmes items et possède une bonne corrélation avec le score GRACE [21,22]. Il permet ainsi de déterminer la probabilité de survenue d'un saignement majeur au cours de l'hospitalisation [21]. En cas de saignement actif modéré à sévère, le traitement de l'hémorragie prime en général sur la thrombose coronaire et aucune thérapeutique antithrombotique n'est administrée [3,4,11,12].

Enfin, cette phase d'évaluation intrahospitalière permet de détecter les populations de patients les plus fragiles ayant en commun une augmentation concomitante des risques hémorragique et ischémique [3,4]. Leur prise en charge est parfois sub-optimale ou inadaptée, exposant les patients à une mortalité et aux complications potentielles des traitements

Tableau 2 Principaux facteurs de risque hémorragique au cours d'un syndrome coronarien aigu non-ST+.

Âge > 75 ans
Sexe féminin
Faible poids < 60 kg
Intervention chirurgicale ou traumatisme récent
Antécédents d'accident vasculaire cérébral
Pathologie digestive hémorragipare
Traitement anticoagulant au long cours
Insuffisance rénale sévère
Geste invasif réalisé

antithrombotiques. Il s'agit principalement des patients de plus de 75 ans, des diabétiques, des patients aux antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'insuffisance rénale chronique [3,4].

Prise en charge thérapeutique

Traitement antalgique et anti-ischémique

En cas de suspicion de SCA non-ST+, le traitement antalgique associe anti-angoreux et morphiniques [3,4]. Le premier choix est l'administration de dérivés nitrés par voie sublinguale ou en intraveineuse (IV) continue (classe 1C) [23]. Une analgésie par paracétamol peut être débutée dès le début de la prise en charge, mais c'est le chlorhydrate de morphine en titration IV qui a toute sa place en cas de douleur intense ou persistante [3,4]. Son effet vasodilatateur veineux est d'autant plus intéressant en cas de décompensation cardiaque gauche associée [24]. Cependant, le bénéfice global des opioïdes est remis en cause par certaines études observationnelles suggérant une augmentation modérée du risque ischémique chez les patients recevant du sulfate de morphine par diminution de l'absorption digestive des antiagrégants plaquettaires et par la survenue de vomissements [25].

Traitement anticoagulant

Un traitement anticoagulant doit être administré à tous les patients sauf en cas de risque hémorragique élevé ou de doute diagnostique (classe 1B) [3,4,11]. L'évolution des recommandations américaines et européennes actuelles tend vers l'administration d'un traitement anticoagulant uniquement après confirmation du diagnostic de SCA [3,4]. Les recommandations européennes de l'ESC 2015 mettent en avant la nécessité d'une double action antithrombotique précoce pré-angioplastie dès confirmation du diagnostic [4]. Ces recommandations peuvent apparaître discordantes pour le choix initial de la molécule, mais elles se rejoignent sur le fait que le traitement anticoagulant devrait être administré à l'hôpital en cas de doute diagnostique avant la réalisation du dosage de la troponine [3,4,12]. Parmi les thérapeutiques anticoagulantes qui sont recommandées, l'héparine non fractionnée (HNF) (classe 1B), l'énoxaparine (classe 1A [3] - classe 1B [4]), le fondaparinux (classe 1B) et la bivalirudine (en association avec un inhibiteur des glycoprotéines IIb/IIIa : classe 1B [3] - classe 1A [4]) possèdent tous une recommandation pour une administration au moment où le diagnostic est posé à la condition que les risques ischémique et hémorragique aient été évalués [3,4]. La bivalirudine est plutôt réservée aux patients à haut risque hémorragique nécessitant une prise en charge invasive précoce comme

alternative à l'association HNF avec les inhibiteurs des glycoprotéines IIb/IIIa (classe 1A) [3,4,26].

Les relais entre les différentes molécules doivent être exclus car ils favorisent les surdosages et les saignements (classe 3B) [3,4]. Toutefois, lorsque le fondaparinux à la dose de 2,5 mg/j en injection sous-cutanée est initié, il est nécessaire d'adjoindre de l'HNF ou de la bivalirudine en salle de cathétérisme en raison d'un risque plus élevé de thrombose de cathéter [3,4]. En dehors de cette situation particulière, le mélange de molécules anticoagulantes est à proscrire [3,4]. Si l'anticoagulation efficace est initiée en préhospitalier, elle sera poursuivie avec une molécule identique [4]. En cas d'anticoagulation au long cours par antagonistes de la vitamine K (AVK) ou d'anticoagulants oraux directs (rivaroxaban, apixaban, dabigatran), le traitement est maintenu à l'identique sauf en cas de risque hémorragique élevé [3,4].

Après l'angioplastie de la lésion coupable, le traitement anticoagulant sera arrêté dès la fin de la procédure. L'anticoagulation n'est poursuivie qu'en cas de traitement médical simple ou de complication thrombotique selon l'appréciation du cardiologue interventionnel [3,4].

Traitement antiagrégant plaquettaire

L'évolution des pratiques actuelles, principalement influencée depuis 2013 par les résultats de l'étude ACCOAST et la méta-analyse de Bellemain-Appaix et al., tend vers l'administration d'un traitement anticoagulant et d'une double antiagrégation uniquement après confirmation du diagnostic de SCA [3,4,15,16]. Ainsi, si les recommandations mettent en avant la nécessité d'une double antiagrégation précoce (classe 1A), le choix du moment de mise en route du traitement reste associé à la confirmation du diagnostic, hormis pour les patients instables qui nécessitent une coronarographie en urgence en cas de SCA non-ST+ à très haut risque (< 2h) [3,4]. Le traitement par aspirine à la dose de 250 mg en IV directe, éventuellement associé à un inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ à l'adénosine, peut être administré en préhospitalier en cas de probabilité élevée de SCA non-ST+ à haut risque (classe 1A) [4,12]. Dans le cadre de la double antiagrégation recommandée par les différentes sociétés savantes, le deuxième antiagrégant de choix est devenu le ticagrelor (classe 1B) [3,4]. Sa posologie est de 180 mg en dose de charge (soit deux comprimés en une seule prise) puis 90 mg x 2/j en dose d'entretien [4]. Il est à noter que les recommandations américaines ne proposent pas cette dose de charge et préconisent la dose quotidienne en deux prises en dehors des SCA non-ST+ nécessitant une angioplastie dans les deux heures [3]. En effet, le ticagrelor fait mieux que le clopidogrel en permettant une réduction significative du critère primaire composite de l'étude PLATO (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident

vasculaire cérébral) (HR = 0,84 ; p < 0,001) [14]. Cependant, cette meilleure efficacité antiagrégante se fait au prix d'une augmentation modérée des saignements majeurs non liés aux pontages dans cette étude (HR = 1,19 ; p = 0,02) [14]. Par ailleurs, en raison d'un effet « adenosine-like », il ne doit pas être administré en cas de bloc auriculoventriculaire (BAV) de haut grade ou de bradycardie profonde [27].

Le prasugrel (classe 1B), à la dose de charge 60 mg (soit six comprimés en une prise unique) puis 10 mg/j en dose d'entretien (soit un comprimé), a été comparé au clopidogrel dans l'étude TRITON-TIMI 38 [13]. Il a permis une réduction du risque ischémique (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (HR = 0,81 ; p = 0,001) toutefois associée à une augmentation des saignements majeurs [13]. Du fait du design de cette étude et de la randomisation s'effectuant après la réalisation de l'angiographie diagnostique, l'administration du prasugrel n'est pas recommandée avant l'évaluation de l'anatomie coronaire [13]. Cette indication à ne pas utiliser le prasugrel en prétraitement avant la réalisation de l'angiographie a été récemment renforcée par les résultats de l'étude ACCOAST qui mettent en évidence un sur-risque hémorragique chez les patients traités par prasugrel en préhospitalier par rapport aux patients ayant reçu le traitement uniquement en salle de coronarographie [15]. Par ailleurs, en raison d'une augmentation nette du risque hémorragique, ce traitement est déconseillé aux posologies usuelles chez les patients < 60 kg ou > 75 ans et il est contre-indiqué chez les patients aux antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire [3,4,12,13].

Parmi les antiagrégants intraveineux évalués, les antagonistes des récepteurs aux glycoprotéines IIb/IIIa (anti-GPIIb/IIIa- classe 2aC) n'ont plus d'indication en dehors de la salle de cathétérisme cardiaque [3,4]. Ils peuvent être utilisés en association à la thrombo-aspiration ou en cas de complication thrombotique per-procédure (*bail-out therapy*) [3,4]. Le cangrelor, thiényridinique inhibiteur réversible du P2Y₁₂ à demi-vie courte et administrable en IV, a nourri les espoirs d'un antiagrégant idéal dans les SCA. Les études réalisées jusqu'à maintenant n'ont pas permis de valider son utilisation en routine [28].

À la lumière des nouvelles recommandations américaines et européennes, la tendance actuelle est, qu'en dehors des situations de revascularisation urgente (< 2h), le deuxième antiagrégant ne se verra administré à la phase pré-angiographique qu'en cas de diagnostic de SCA certain et en l'absence de risque hémorragique élevé [3,4]. Compte tenu de la médicalisation préhospitalière inhérente à la prise en charge par les SAMU-SMUR des douleurs thoraciques en France, il semble raisonnable que cette démarche thérapeutique puisse être envisagée à la phase précardiologique dans le cadre de protocoles communs aux urgentistes et cardiologues intégrant la stratification

des risques ischémiques et hémorragiques [12]. Cependant, lorsqu'il persiste un doute diagnostique à la phase préhospitalière, il est probablement préférable de réaliser le dosage de la troponine en milieu intrahospitalier et de confirmer le diagnostic à l'angiographie coronaire dans un premier temps avant de compléter l'administration des thérapeutiques antithrombotiques [3,4].

Traitement invasif

La revascularisation des patients présentant un SCA non-ST+ permet une disparition des symptômes, une diminution de la durée d'hospitalisation et une amélioration du pronostic des patients. L'exploration invasive de routine est donc recommandée en dehors de certaines situations, telles qu'une altération majeure de l'état général ou des fonctions cognitives, laissées à l'appréciation du médecin. Le délai idéal de cette revascularisation est stratifié selon le risque ischémique du patient (Fig. 1) [3,4,12].

En l'absence d'anomalie nécessitant une démarche invasive (Fig. 1), la documentation d'une ischémie myocardique par un test non invasif sera proposée dans un premier temps [3,4].

Thérapeutiques adjuvantes

Les bêtabloquants doivent être introduits per os dans les 24 premières heures de la prise en charge après avoir écarté une insuffisance cardiaque aiguë congestive sévère (Killip ≥ 3), un infarctus étendu du ventricule droit (VD) ou un BAV de haut grade d'origine ischémique (classe 1B)

[3,4]. Ils ne doivent pas être initiés avant l'évaluation échocardiographique de la FEVG et de la fonction valvulaire mitrale et aortique [4]. Un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est volontiers prescrit en USIC compte tenu de l'association des molécules anticoagulantes et antiagrégantes, et poursuivi au long cours chez les patients aux antécédents d'ulcère gastrique ou d'âge > 65 ans [3,4]. En cas de prescription de clopidogrel, l'oméprazole ne doit pas être choisi car il interagit sur son efficacité antiagrégante [3]. À ce jour, aucun inhibiteur de la pompe à protons (IPP) n'a d'effet connu sur le métabolisme du prasugrel ou du ticagrelor et aucun cas de patient non répondeur à ces nouveaux inhibiteurs du récepteur P2Y12 à l'adénosine n'a été décrit [4]. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont introduits si possible dans les 24 premières heures de la prise en charge chez tous les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche, une insuffisance cardiaque, un diabète, une hypertension ou une néphropathie rénale (classe 1A) [4]. Certaines études suggèrent l'existence d'un bénéfice net de cette classe thérapeutique étendu à l'ensemble des patients coronariens [29].

Conclusion

L'estimation du risque ischémique et du degré d'urgence d'un geste de revascularisation s'est inscrite rapidement comme un élément essentiel de la prise en charge du SCA non-ST+ par l'urgentiste. L'arsenal thérapeutique disponible pour le traitement des SCA non-ST+ s'est enrichi depuis plusieurs années en particulier par l'arrivée de nouveaux

Urgente (< 2 h)	Rapide (< 24 h)	Programmée (< 72 h)
Angor réfractaire	Élévation de la troponine	Diabète
Insuffisance cardiaque congestive réfractaire	Sous-décalage du segment ST	Clairance créatinine < 60 l/min
Instabilité hémodynamique	Score de GRACE > 140	Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 40 %
Troubles du rythme ventriculaire		Angor récurrent après infarctus du myocarde récent
		Antécédent d'angioplastie ou de pontage
		109 \leq Score de GRACE \leq 140
↓	↓	↓
Transport médicalisé urgent vers un centre de cardiologie interventionnelle	Transport médicalisé non urgent pouvant être différé	Transport non médicalisé avec DSA

Fig. 1 Principes de prise en charge invasive d'un syndrome coronarien aigu non-ST+

inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂ à l'adénosine que sont le prasugrel, le ticagrelor et, tout récemment, le cangrelor. Or, la tendance actuelle n'est plus à l'administration précoce systématique d'une double antiagrégation plaquettaire et d'une anticoagulation comme le suggèrent les recommandations américaines (2014) et européennes (2015). En effet, grâce à un délai d'action rapide et une action antiagrégante puissante, le deuxième antiagrégant est préférablement administré en salle de cathétérisme cardiaque après confirmation du diagnostic et stratification des risques ischémique et hémorragique. En effet, la puissance de ces molécules s'accompagne d'un sur-risque hémorragique qu'il faut prévenir au maximum. Ainsi, même si nous bénéficions en France d'une médicalisation préhospitalière par la filière SAMU-SMUR qui permet l'accès direct aux USIC et laboratoires de cathétérisme cardiaque, l'homogénéisation des pratiques au travers de protocoles communs aux urgentistes et cardiologues, adaptés aux nouvelles recommandations, semble nécessaire afin d'optimiser la prise en charge de ces patients à la phase pré-angiographique. Cependant, le débat de la place du prétraitement par double antiagrégation plaquettaire et de l'anticoagulation à la phase préhospitalière n'est pas clos. Les réponses aux questions légitimement posées par la filière de soins médicalisée dont nous bénéficions en France reposent sur la réalisation d'études randomisées de qualité, l'évaluation constante de nos pratiques médicales et la mise à jour régulière de nos connaissances.

Liens d'intérêts : Nicolas Peschanski est membre d'un comité scientifique pour Lilly, Daiichi-Sankyo, AstraZeneca et SANOFI ; il est consultant pour Lilly et Daiichi-Sankyo, orateur pour Lilly, Daiichi-Sankyo et SANOFI. Invitation à des manifestations scientifiques : Daiichi-Sankyo et AstraZeneca. Tahar Chouihed est membre d'un comité scientifique pour Lilly, Daiichi-Sankyo, AstraZeneca et Bayer Pharma ; il est consultant pour Lilly et Daiichi-Sankyo, orateur pour Lilly, Daiichi-Sankyo et Bayer Pharma. Invitation à des manifestations scientifiques : Daiichi-Sankyo et AstraZeneca. Patrick Ray est membre d'un comité scientifique pour Roche, Radiometer, Daiichi-Sankyo et Novartis ; il est consultant pour Roche et Radiometer ; il est orateur pour Roche, Radiometer, Lilly, Daiichi-Sankyo, AstraZeneca et Novartis. Invitation à des manifestations scientifiques : Roche, Radiometer et AstraZeneca. Julien Wain-Hobson, Thomas Quibel, Vincent Lenourry n'ont aucun lien d'intérêt à déclarer.

Références

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al (2013) Heart Disease and Stroke Statistics- 2013 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 127:e6–e245
- Lev EI, Battler A, Behar S, et al (2003) Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 91:224–7
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al (2014) AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 64:e139–e228
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al (2015) 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* [in press]
- Taboulet P (2011) Syndrome coronaire aigu et ECG : les équivalents ST+. *Ann Fr Med Urgence* 1:408–14
- Lyon R, Morris AC, Caesar D, et al (2007) Chest pain presenting to the emergency department--to stratify risk with GRACE or TIMI? *Resuscitation* 74:90–3
- Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al (1999) Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 281:707–13
- Newby LK, Jesse RL, Babb JD, et al (2012) ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 60:2427–63
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al (2009) Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 361:858–67
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al (2012) Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 60:1581–98
- Fesmire FM, Decker WW, Diercks DB, et al from the American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes (2006) Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 48:270–301
- Charpentier S, Dehours E, Pereira A, et al (2012) Stratification du risque des syndromes coronaires aigus (ST+ et non ST+). In: Textes du 6e Congrès de la Société Française de Médecine Urgence SFMU Paris 2012. http://www.sfm.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2012/donnees/fs_tout_auteurs.htm (dernier accès le 2 septembre 2015)
- Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al (2009) Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double blind, randomised controlled trial. *Lancet* 373:723–31
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al (2010) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. The PLATO trial. *N Engl J Med* 361:1045–57
- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al (2013) Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 369:999–1010
- Bellemain-Appaix A, Kerneis M, O'Connor SA, et al for the ACTION Study Group (2014) Reappraisal of thienopyridine pretreatment in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 349:g6269
- Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al (2013) Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 382:1638–45
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al (2003) Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 163:2345–53

19. Antmann EM, Cohen M, Bernink PJ, et al (2000) The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision-making. *JAMA* 284:835–42
20. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al (2009) Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 360:2165–75
21. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al (2009) Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 119:1873–82
22. Ariza-Solé A, Sánchez-Salado JC, Lorente V, et al (2014) Is it possible to separate ischemic and bleeding risk in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes? *Int J Cardiol* 171:448–50
23. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, et al (2011) Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR®. *Am Heart J* 161:864–70
24. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, et al (2011) Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Card Care* 13:76–80
25. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, et al (2005) Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 149:1043–9
26. Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al (2014) Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 384:1849–58
27. Ohman J, Kudira R, Albinsson S, et al (2012) Ticagrelor induces adenosine triphosphate release from human red blood cells. *Biochem Biophys Res Commun* 418:754–8
28. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al (2013) Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 368:1303–13
29. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, et al (2006) Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 166:787–96