

Syndrome coronarien aigu (1^{re} partie) L'angine instable et les NSTEMI

Dans la majorité des cas, le syndrome coronarien aigu (SCA) survient lorsqu'une plaque d'athérome, située dans une artère coronaire, se fissure ou s'érode. Cette urgence thérapeutique se manifeste chez plus de 70 000 Canadiens chaque année et représente la deuxième cause de décès au pays. La mortalité liée au SCA a toutefois considérablement diminué ces 30 dernières années, notamment par la pratique d'interventions sophistiquées et l'emploi de thérapies médicamenteuses efficaces. Cet article propose de réviser les principes de traitement du SCA en se focalisant sur les agents pharmacologiques utilisés et sur les nouveautés de traitement. La première partie porte sur l'angine instable et les infarctus sans élévation du segment ST; la seconde, sur les infarctus avec élévation du segment ST.

Définition et épidémiologie

Le syndrome coronarien aigu (SCA) comprend trois problématiques intimement liées et progressives: l'angine instable, l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST et l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. Pour faciliter la référence aux formulations anglophones, les acronymes des deux dernières entités, NSTEMI (*Non-ST elevation myocardial infarction*) et STEMI (*ST elevation myocardial infarction*), seront utilisés dans le texte. On estime que les deux tiers des cas de SCA sont constitués d'angine instable et de NSTEMI¹.

Le SCA représente un lourd fardeau pour le système de santé. Chaque année, on recense environ 70 000 infarctus du myocarde au Canada, et 18 000 individus meurent de SCA². Aux États-Unis, environ 1,4 million de personnes sont hospitalisées annuellement en raison d'un SCA¹. Or, le nombre de personnes à risque de souffrir d'un SCA ne cesse de croître en raison, notamment, du vieillissement de la population et de la présence de nombreux facteurs de risque en plein essor dans la société: augmentation de l'obésité, du diabète, des habitudes de vie malsaines (manque d'activité physique, stress, alimentation de piètre qualité), etc. Au final, le SCA risque d'être une menace pour la santé pendant plusieurs années.

Mince consolation dans la foulée, on a assisté à une réduction des décès associés aux SCA³. En effet, plusieurs traitements ont contribué à réduire les conséquences de ce syndrome.

Physiopathologie

Le SCA constitue une manifestation aiguë et dramatique d'un processus chronique au long cours, l'athérosclérose. En effet, l'instabilité de la plaque athéromateuse dans les artères coronaires est généralement responsable du SCA. La plaque athéromateuse est constituée d'un éventail complexe de dépôts adipeux, de cellules musculaires et fibreuses, et de cellules inflammatoires (figure 1). Grossièrement, on peut considérer la plaque comme un cœur central de lipides et de macrophages, entouré d'une couche fibreuse. Lorsque cette couche s'érode ou se rompt, une réponse de protection se met en branle, avec la formation

d'un thrombus (figure 2). Dans l'angine instable et les NSTEMI, on retrouve habituellement des «caillots blancs» (*white clots*), principalement formés de plaquettes, qui bloquent partiellement l'artère⁴. Les STEMI sont plutôt caractérisés par des «caillots rouges» (*red clots*), constitués surtout de fibrine et résultant de l'activation de la cascade de coagulation⁴. Les caillots rouges se superposent souvent sur les caillots blancs, causant une occlusion totale de la lumière de l'artère⁴. L'entrave provoquée par les thrombus déclenche des douleurs ischémiques chez le patient. Les principaux signes et symptômes sont énumérés au tableau I.

L'ischémie du muscle cardiaque amène des conséquences différentes selon son étendue et sa durée. Dans l'angine instable, la diminution de la vascularisation cause d'abord de l'ischémie dans la région sous l'endocarde puisqu'elle est la plus éloignée des vaisseaux sanguins⁵. À l'électrocardiogramme (ECG), on ne voit pas de modification du segment ST. Si le thrombus se lyse de manière spontanée, les symptômes d'ischémie disparaissent⁵. Autrement, l'ischémie peut entraîner des atteintes aux cellules cardia-

Texte rédigé par **Caroline Sirois**, B. Pharm., M. Sc., Ph. D., chercheuse postdoctorale, Université McGill, pharmacienne, Institut national de santé publique du Québec.

Texte original soumis le 1^{er} mars 2012.

Texte final remis le 16 mai 2012.

Révision : Odette Grégoire, pharmacienne, M. Sc., M.A.P., Pharmacie Christian Ouellet, et Dr André Roussin, professeur agrégé de médecine et chercheur clinicien, chef adjoint du service de médecine interne, Hôpital Notre-Dame, CHUM.

Source de financement : Caroline Sirois reçoit une bourse de formation postdoctorale du Fonds de recherche en santé du Québec.

Tableau I
Signes et symptômes du SCA (adapté de Fitchett et coll.²)

Douleur à la poitrine ou inconfort	Centrale ou sous le sternum, abdominale haute, inconfort épigastrique
	Douleur radiante vers le cou, les mâchoires, les épaules, le dos, un bras ou les deux
	Sensation de pression, d'oppression, de lourdeur, de crampes, de brûlure, de douleur
	Accompagnée de dyspnée, d'indigestion, de nausées, de vomissements, de diaphorèse
	Associée à de l'hypotension ou à des arythmies ventriculaires
Autres symptômes	Dyspnée isolée
	Faiblesse
	Diaphorèse
	Sensation de tête légère ou syncope
	Nausée
	Chez les aînés, les femmes et les individus souffrant de diabète, les symptômes peuvent être équivalents à de l'angine ou ne pas être typiques de l'ischémie myocardique
Symptômes d'instabilité clinique	Angine progressive
	Douleur à la poitrine prolongée (20 minutes et plus)

ques, conduisant ainsi à l'infarctus. Les lésions sous l'endocarde se présentent à l'ECG sous la forme d'un sous-décalage du segment ST. Si les lésions sont plus importantes, telles les lésions transmursales (qui traversent toute l'épaisseur de la paroi du muscle cardiaque), on observe plutôt une élévation du segment ST^{4,5}.

À l'ECG, l'absence d'élévation du segment ST peut conduire à deux hypothèses: une angine instable ou un NSTEMI. Les dosages sanguins de biomarqueurs permettent de départager les deux entités. Comme les infarctus du myocarde résultent de la nécrose des cellules cardiaques, les enzymes contenues dans ces cellules se retrouvent dans la circulation sanguine. La présence de créatinine kinase MB (CK-MB) et de troponine cardiaque, notamment, signe l'existence d'un NSTEMI; leur absence permet de poser un diagnostic d'angine instable⁴.

Les patients souffrant de NSTEMI évoluent habituellement vers l'infarctus du myocarde sans onde Q (caractérisé à l'ECG par un sous-décalage du segment ST et une anomalie de l'onde T)⁵. La vascularisation par les artères collatérales permet de garder viable la zone distale du myocarde, de sorte que la zone nécrosée est confinée au tissu sous l'endocarde⁵. À l'opposé, les patients qui souffrent de STEMI évoluent habituellement, sans traitement, vers l'infarctus du myocarde avec onde Q⁵. L'onde Q pathologique signe un infarctus transmural, caractérisé

par une ischémie très importante et une nécrose considérable des cellules cardiaques⁵.

En raison des différences dans leur pathophysiologie et dans leurs conséquences sur la santé, on traite les STEMI différemment de l'angine instable et du NSTEMI². Le STEMI constitue une urgence médicale. L'objectif de traitement est de rétablir rapidement la vascularisation pour limiter l'ischémie et éviter l'IM transmural. Les objectifs thérapeutiques dans le cas de l'angine instable et du NSTEMI sont plutôt de prévenir la progression du thrombus afin d'éviter l'occlusion complète du vaisseau, de limiter la thromboembolisation de la plaque et, de ce fait, les infarctus².

Principes de traitement: premières interventions

Avant même de déterminer le type de SCA, plusieurs thérapies devront rapidement être instaurées. Elles sont résumées sous l'acronyme MONA (morphine-oxygène-nitrate-acide acétylsalicylique [AAS]). En raison des processus thrombotiques impliqués dans le SCA, l'AAS s'avère incontournable; on administre de 160 à 325 mg dans une forme à croquer, pour améliorer l'absorption⁶. On recourt à l'oxygénation si la saturation atteint un seuil inférieur à 94 %⁶. Ensuite, la nitroglycérine en inhalation ou sublinguale est administrée pour réduire la douleur ischémique, à raison d'une dose toutes les trois à cinq minutes, pour un maximum de

trois doses. Si cette thérapie ne résorbe pas la douleur, on pourra envisager l'administration de morphine intraveineuse.

Traitement de l'angine instable et du NSTEMI

Sans égard à la priorité, les objectifs thérapeutiques poursuivis dans le traitement de l'angine instable et du NSTEMI peuvent être résumés ainsi:

1. Identifier les individus à haut risque;
2. Cesser l'angine;
3. Prévenir l'évolution du thrombus;
4. Stabiliser la plaque vulnérable⁷.

OBJECTIF: IDENTIFIER LES INDIVIDUS À HAUT RISQUE

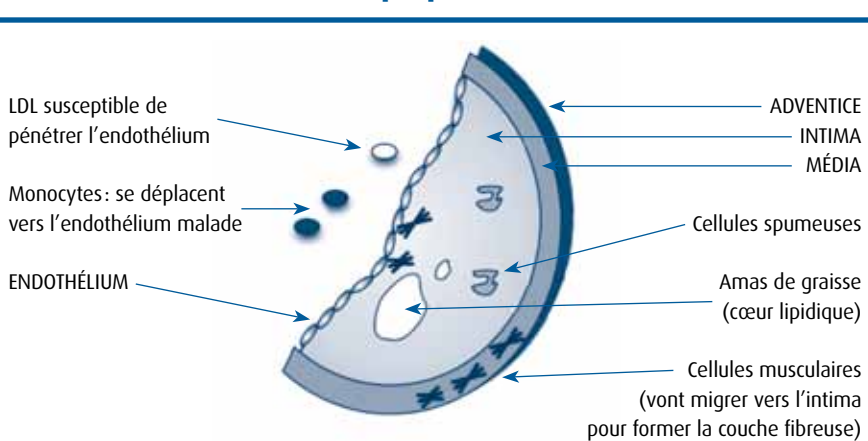
Les patients souffrant d'angine instable ou de NSTEMI forment un groupe hétérogène quant au risque cardiovasculaire qu'ils encourent. Le risque individuel de complications et récidives doit donc être évalué afin de déterminer quelle intervention s'érige le mieux aux caractéristiques du patient. Plusieurs échelles de stratification permettent d'estimer le risque d'un individu, notamment l'échelle TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*)^{8,9} et l'algorithme GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*)¹⁰ (figure 3). Certaines variables de base devraient aussi influencer sur l'évaluation du risque, telles que les résultats de l'ECG, les niveaux de marqueurs biologiques, les signes vitaux anormaux, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et l'âge du patient¹¹.

Les données récentes dans le traitement de l'angine instable et des NSTEMI privilégient une approche interventionniste afin d'éliminer les symptômes d'angine chez les patients à haut risque. On recommande des angiographies coronaires, suivies par de possibles revascularisations à l'aide d'interventions coronariennes percutanées (ICPC) ou des pontages coronariens⁶. Par ailleurs, il est généralement admis qu'un traitement effractif des patients à haut risque gagne à être entrepris rapidement afin de limiter les complications¹².

OBJECTIF: ÉLIMINER L'ANGINE Nitrates

Les nitrates constituent des médicaments anti-angineux de premier recours dans la prise en charge du SCA. Ils procurent des effets hémodynamiques bénéfiques, comme la dilatation des artères coronaires (notamment dans la région de la plaque), la dilatation du lit artériel périphérique et l'augmentation de la capacité des vaisseaux veineux⁶. Ces effets réduisent l'ischémie du muscle cardiaque et atténuent la douleur. Néanmoins, les résultats de plusieurs études de grande envergure démontrent que l'usage de nitrates ne diminue pas la mortalité dans le SCA^{13,14}. Il convient donc d'utiliser les nitrates pour traiter une ischémie

Figure 1 Mécanisme de formation de la plaque athéromateuse



La figure 1 représente la coupe transversale d'une artère atteinte d'athérosclérose. C'est dans la couche la plus interne de l'artère, l'intima, que se développe la plaque athéromateuse. Au départ, des LDL pénètrent dans la paroi endothéliale. En réponse à cette intrusion, des monocytes migrent du sang vers l'endothélium. Ils s'y transforment alors en macrophages pour capter les LDL qui ont été oxydés dans la paroi. C'est la naissance des cellules spumeuses (*foam cells*), qui produisent des cytokines inflammatoires, induisant dès lors une réaction inflammatoire chronique. Puis, les lipides de la plaque se regroupent pour former le cœur lipidique. Parallèlement, les cellules musculaires lisses qui ont migré de la média vers l'intima s'amalgament entre le cœur lipidique et l'endothélium pour constituer la couche fibreuse. La plaque athéromateuse est donc formée^{57,58}. (Figure originale, inspirée notamment de Lusis et coll.⁵⁹)

persistante ou de l'hypertension résiduelle, malgré l'usage d'autres antiangineux¹⁵. Lorsqu'elle est nécessaire, la perfusion intraveineuse est ajustée selon les symptômes d'ischémie et les paramètres hémodynamiques du patient. Le passage à la voie orale ou topique s'effectue lorsque les symptômes d'ischémie sont résolus et que le patient ne ressent plus de douleur depuis 12 à 24 heures⁶.

Les nitrates sous toutes leurs formes sont contre-indiqués si : la tension artérielle systolique est inférieure à 90 mm Hg; le pouls est inférieur à 50 battements par minute; le pouls est supérieur à 100 chez un patient insuffisant cardiaque; et chez les patients atteints d'un infarctus du ventricule droit⁶. On évite aussi l'emploi de nitrates si les patients ont consommé un inhibiteur de la phosphodiesterase-5 dans les 24 (sildénafil, vardénafil) ou 48 (tadalafil) heures précédentes⁶.

Bêtabloquants

À moins d'une contre-indication, tous les individus souffrant d'angine instable/NSTEMI devraient recevoir un bêtabloquant. En inhibant les récepteurs bêta-1 adrénergiques dans le myocarde, ils diminuent la contractilité du muscle cardiaque et la fréquence du cœur, réduisant par le fait même les demandes d'oxygène⁴. En 1988, Yusuf et collaborateurs¹⁶ ont démontré, à partir de la synthèse des résultats de cinq études, que l'usage de bêtabloquants dans l'angine instable réduisait le risque d'infarctus de 13 % (IC 95 % : 1-23).

La thérapie bêtabloquante devrait débuter dans les 24 heures suivant le début du SCA^{6,15}. On privilégie la voie orale pour les patients dont l'état est stable. Les bêtabloquants sans activité sympathique intrinsèque devraient être privilégiés puisque la présence d'une telle activité a été associée à une réduction possible des bénéfices¹⁷. La dose de bêtabloquant est augmentée toutes les 12 heures (ou toutes les 24 heures en administration univoque) si le patient tolère bien la thérapie, jusqu'à ce que la fréquence cardiaque atteigne 50 à 60 battements par minute⁴.

Les bêtabloquants sont contre-indiqués lors de bradycardie sinusale sévère (< 50/min), de bloc auriculaire, d'hypotension persistante, d'œdème pulmonaire, de bronchospasme, d'oligurie ou de risque de choc cardiogénique⁴.

Bloqueurs des canaux calciques (BCC)

Les BCC sont généralement réservés aux patients qui reçoivent des doses optimales de nitrates et de bêtabloquants, mais souffrent de symptômes ischémiques persistants ou récurrents⁷. Ils s'avèrent également une option de traitement pour les patients présentant des contre-indications aux bêtabloquants⁷. Les BCC diminuent la demande d'oxygène en inhibant la contraction myocardique. Ils réduisent aussi la contractilité du muscle vasculaire lisse, ce qui entraîne la vasodilatation des coronaires et

améliore l'irrigation du myocarde⁴. Néanmoins, il existe peu de données probantes soutenant l'efficacité des BCC dans le contexte d'angine instable et de NSTEMI. L'étude DAVIT-1 a évalué l'efficacité du vérapamil dans le traitement du SCA; 3498 patients ont été enrôlés de juin 1979 à août 1981¹⁸; 796 d'entre eux (23 %) auraient eu des symptômes typiques d'angine instable ou de NSTEMI¹⁹. L'usage de vérapamil a été associé à une réduction du risque d'infarctus, comparativement au placebo (RR : 0,80; IC 95 % : 0,72-0,99)¹⁹. Dans un contexte plus global d'infarctus du myocarde sans précision du type, une méta-analyse a révélé que le vérapamil diminue le risque d'infarctus, comparativement au placebo, mais que la mortalité n'est pas réduite²⁰. D'autres analyses suggèrent que, si un BCC doit être utilisé, le diltiazem ou le vérapamil constitue un choix adéquat^{21,22}. Ces produits sont néanmoins contre-indiqués en présence de dysfonction ventriculaire gauche ou d'œdème pulmonaire⁴. Enfin, la nifédipine devrait être évitée en raison de l'absence de bénéfices quant aux complications ou à la mortalité à la suite d'un infarctus²³.

Cas clinique 1

Un homme de 75 ans se présente à l'urgence avec des douleurs angineuses persistantes depuis 20 minutes. À la suite de l'ECG et des analyses sanguines, on diagnostique de l'angine instable. L'homme indique qu'il ne prend pas de médicaments régulièrement; il utilise l'AAS quand il a mal à la tête. Lorsque vous le questionnez, il vous apprend toutefois qu'il utilise aussi ses « petites pilules bleues » à l'occasion. Quelles sont les meilleures options de traitement pour cet homme ?

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)

Les experts recommandent, en l'absence d'hypotension et des contre-indications habituelles, qu'un IECA soit administré par voie orale dans les 24 heures de la survenue de l'angine instable/NSTEMI chez les patients souffrant de congestion pulmonaire ou dont la fraction ventriculaire gauche est $\leq 40\%$ ^{2,15}. Ils recommandent également de considérer l'usage d'IECA chez les autres patients¹⁵. L'action des IECA sur le système rénine-angiotensine-aldostérone serait bénéfique, car elle diminuerait le remodelage après un infarctus du myocarde. Dans une méta-analyse comprenant 98 496 patients issus de 14 essais cliniques, l'administration d'IECA dans un délai de 0 à 36 heures suivant l'infarctus du myocarde a été associée à une réduction significative de la mortalité²⁴. Les bénéfices sur la mortalité seraient également appréciables

lorsque l'IECA est instauré plus de 48 heures après l'infarctus²⁵. Comme presque tous les patients inclus dans ces études avaient été victimes de STEMI, les preuves dans un contexte d'angine instable/NSTEMI sont peu étayées. Néanmoins, les experts extrapolent les bénéfices aux cas d'angine instable et de NSTEMI.

La voie intraveineuse devrait être évitée durant les 24 premières heures suivant le SCA en raison des risques d'hypotension, mais elle pourrait s'avérer utile dans des cas d'hypertension réfractaire¹⁵.

Enfin, rappelons que certaines études ont fait craindre que l'effet des IECA soit moindre chez les individus traités par l'AAS, en raison d'une réduction possible des effets vasodilatateurs des IECA^{26,27}. D'autres études et méta-analyses, notamment chez les patients ayant subi un infarctus, n'ont toutefois pas confirmé cette interaction. En l'absence de preuves irréfutables d'un effet délétère, on suggère de poursuivre l'emploi simultané d'AAS et d'IECA lorsqu'ils sont indiqués cliniquement²⁸⁻³⁰.

Quant aux ARA, ils s'avèrent une solution de rechange pour tout individu qui ne peut recevoir d'IECA^{2,15}. Dans une étude comprenant 14 703 patients ayant subi un infarctus du myocarde compliqué d'une dysfonction ventriculaire gauche ou d'insuffisance cardiaque, le valsartan s'est révélé aussi efficace que le captopril pour réduire la mortalité³¹. Toutefois, l'usage simultané de valsartan et de captopril a engendré plus d'effets secondaires, sans accroître la survie³¹. Il n'y a donc pas d'avantages à combiner IECA et ARA.

OBJECTIF : PRÉVENIR L'ÉVOLUTION DU THROMBUS

Le traitement antithrombotique joue un rôle prédominant dans le traitement de l'angine instable/NSTEMI. Il cible deux aspects :

1. avec les antiplaquettaires, on vise la réduction de l'activation et l'agrégation plaquettaires, essentielles dans la formation du thrombus après la fissure de la plaque;
2. avec l'anticoagulation, on cible la cascade de coagulation, afin de prévenir le dépôt de fibrine dans le caillot⁴.

Ces deux types de thérapie visent donc à réduire, respectivement, la formation du caillot blanc et du caillot rouge.

Antiplaquettaires

Acide acétylsalicylique (AAS)

À moins d'une contre-indication (allergie, saignement gastro-intestinal actif ou maladie plaquettaire), tous les patients souffrant d'un SCA devraient recevoir de l'AAS^{11,15}. L'AAS inhibe de manière irréversible l'enzyme cyclo-oxygénase, ce qui empêche la formation de thromboxane A2 et réduit ainsi l'agrégation plaquettaire. Quatre essais cliniques aléatoires ont obtenu des résultats impressionnants : le risque de décès ou d'infarctus du myocarde a diminué lorsque

L'AAS était utilisé en angine instable ou NSTEMI³²⁻³⁵. Globalement, comparativement aux patients qui recevaient le placebo, le risque des patients recevant l'AAS était réduit d'environ 50 %. L'AAS a donc été introduit dans la thérapeutique des SCA au milieu des années 1980².

La dose initiale d'AAS recommandée est de 162 à 325 mg¹⁵. Elle sera suivie d'une dose quotidienne de 75 à 162 mg¹⁵. Toutefois, il existe encore des incertitudes quant aux doses optimales d'AAS². Dans l'essai clinique aléatoire CURRENT-OASIS 7, la comparaison des doses élevées d'AAS (300-325 mg/jour) et faibles (75-100 mg/jour) n'a pu mettre en évidence aucune différence dans les résultats³⁶. Comme les doses plus fortes d'AAS entraînent un plus grand risque de saignements, il vaut mieux privilégier les doses les plus faibles.

Thiopéridines : clopidogrel et prasugrel

■ **Clopidogrel**

Le clopidogrel est utilisé conjointement avec l'AAS depuis plusieurs années pour accroître l'activité antiplaquettaire³⁷. Il constitue également une solution de rechange en monothérapie chez un patient qui ne peut recevoir d'AAS¹⁵. De fait, la majorité des patients souffrant d'angine instable/NSTEMI présentent des indications cliniques pour recevoir le clopidogrel⁴. Pour les patients traités par une thérapie non efficace, le clopidogrel devrait être débuté aussi vite que possible après l'admission et poursuivi pendant au moins un mois (idéalement un an)¹⁵. Quant aux patients qui subissent une ICPC, la thérapie antiplaquettaire complémentaire par l'AAS devrait comprendre soit le clopidogrel, soit un inhibiteur GP IIb/IIIa¹⁵.

Le clopidogrel est un antagoniste irréversible du récepteur ADP P2Y12 de la plaquette³⁷. En se liant à ce récepteur, il diminue l'activation et l'agrégation plaquettaires, augmente le temps de saignement et réduit la viscosité sanguine⁴. Le clopidogrel est un promédicament qui doit être oxydé par le système P450 afin d'en obtenir le métabolite actif³⁷.

L'efficacité du clopidogrel dans le contexte d'angine instable/NSTEMI a notamment été démontrée dans l'essai clinique CURE. Dans cette étude, 12 562 individus ont reçu de l'AAS seul (75 à 325 mg/jour) ou une association d'AAS et de clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/jour)³⁸. Le risque de mort cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'AVC était moindre dans le groupe recevant l'AAS et le clopidogrel (9,3 %), comparativement à celui du groupe recevant l'AAS seul (11,4 %; RR = 0,80; 0,72-0,90). De plus, chez les patients qui devaient subir une ICPC, l'administration de clopidogrel a réduit les événements cardiaques (4,5 % vs 6,4 %; RR = 0,70; 0,50-0,97)³⁹.

Plusieurs controverses entourent toutefois l'usage de clopidogrel. D'une part, il subsiste des incertitudes quant aux doses optimales à administrer, notamment pour la dose de charge¹⁵. Une dose de 300 mg correspond à la dose approuvée dans la monographie et celle avec laquelle s'est bâtie l'expérience clinique. Or, des doses de 600 à 900 mg pourraient permettre d'obtenir un effet antiplaquettaire plus rapidement, sans compromettre la sécurité du patient en regard aux saignements^{40,41}. Comme les données probantes demeurent limitées, la dose de charge habituelle est de 300 mg dans le cas d'un traitement médical²⁻¹⁵. Si une ICPC est prévue, la dose de charge est plutôt de 600 mg². D'autre part, la réponse

antiplaquettaire demeure insatisfaisante chez 4 % à 30 % des patients⁴². Parmi les hypothèses avancées pour expliquer cette diminution d'effet figurent les polymorphismes dans l'activité du CYP2C19, l'effet des interactions médicamenteuses, notamment avec les inhibiteurs de la pompe à protons, et certaines caractéristiques du patient (IMC élevé, diabète)⁴³. L'emploi de doses élevées pourrait en partie contrer le manque d'efficacité, mais l'efficacité clinique du clopidogrel demeure incertaine chez plusieurs individus. Enfin, le clopidogrel engendre des risques de saignements qui peuvent s'avérer difficiles à gérer, notamment si le patient doit subir un pontage aortocoronarien⁴⁴. Dans un tel contexte, cet agent devrait être cessé de cinq à sept jours avant la chirurgie^{2,4}.

■ **Prasugrel**

Les récurrences d'événements thrombotiques demeurant élevées malgré l'emploi conjoint d'AAS et de clopidogrel, la venue de nouvelles thérapies antiplaquettaires est souhaitable⁴. Le prasugrel s'inscrit dans cette lignée. Cette thiéno-pyridine offrirait une meilleure efficacité antiplaquettaire et un délai d'action plus rapide que le clopidogrel. Pour les individus souffrant d'angine instable/NSTEMI, elle est indiquée dans le cadre d'ICPC à raison de 60 mg en dose de charge, suivi d'une dose quotidienne de 10 mg. La conversion du prasugrel en métabolite actif ne serait pas influencée par les polymorphismes du cytochrome P450. Cependant, des cas d'allergie croisée avec le clopidogrel ont été rapportés². Les patients qui présentent des saignements, ont des antécédents d'AVC, sont âgés de 75 ans et plus, et ceux dont le poids est inférieur à 60 kg ne devraient pas recevoir le prasugrel en raison des

Figure 2
Illustration des processus d'occlusion présents dans les différentes formes de syndrome coronarien aigu

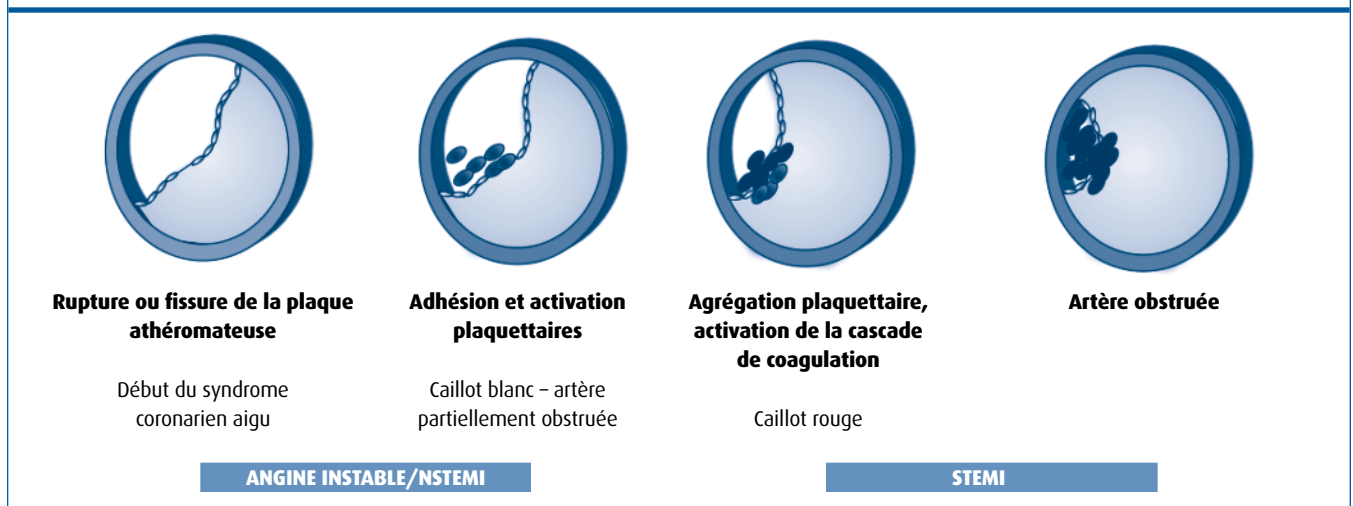


Figure inspirée de la présentation du Dr Bertrand Guignard « Syndrome coronarien aigu, pharmacothérapie » du 17 mars 2011; disponible à : www.gsasa.ch/pages/formation/formation-postgraduate/443/444/?oid=1556&lang=FR

risques élevés de saignement. Enfin, un arrêt de la thérapie pendant sept jours est requis avant de procéder à un pontage aortocoronarien².

Dans l'étude TRITON-TIMI 38, on a comparé le prasugrel avec le clopidogrel chez 13 608 patients souffrant d'angine instable ou de NSTEMI à risque modéré/élevé, chez qui on avait planifié d'entreprendre une ICPC⁴⁵. La proportion d'individus morts de cause cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) après un suivi de 6 à 15 mois était moindre dans le groupe traité par le prasugrel (9,9 %) que dans celui recevant le clopidogrel (12,1 %) (RR: 0,81; 0,73-0,90). Le groupe sous prasugrel présentait toutefois un risque accru de saignement majeur (RR: 1,32; 1,03-1,68). Le risque de saignement était particulièrement critique pour les patients de 75 ans et plus, pour ceux qui avaient déjà subi des événements vasculaires cérébraux, ceux pesant moins de 60 kg et ceux subissant un pontage aortocoronarien. Par ailleurs, une des critiques répétées concernant l'étude TRITON-TIMI 38 repose sur le fait que la dose de charge de clopidogrel (300 mg) est inférieure à la dose généralement recommandée pour une ICPC; le clopidogrel était également administré au moment de l'angiographie, et non rapidement à l'admission¹¹. La place du prasugrel dans la thérapie de l'angine instable/NSTEMI reste donc encore à définir clairement, notamment pour le traitement médical (l'étude TRILOGY ACS en cours évalue cette option). Pour l'instant, le prasugrel s'avère particulièrement intéressant pour les cas présentant un risque accru de sténose du tuteur (p. ex., patients atteints de diabète ou ayant déjà subi une thrombose de tuteur), puisque le risque de sténose était réduit avec le prasugrel dans l'étude TRITON-TIMI-38^{2,45}.

Ticagrélor

Le ticagrélor constitue une nouvelle option de rechange au clopidogrel comme agent antiplaquettaire. Il est indiqué chez les patients atteints d'un SCA, quel que soit le type de traitement (conservateur ou effractif). Le ticagrélor est un antagoniste réversible du récepteur P2Y₁₂ des plaquettes³⁷. Il prévient l'activation et l'agrégation plaquettaires sans conversion métabolique préalable³⁷. L'inhibition plaquettaire serait plus intense et rapide que celle obtenue avec le clopidogrel, et similaire à celle que procure le prasugrel³⁷. La réversibilité de l'action serait plus rapide avec le ticagrélor qu'avec ces deux agents³⁷.

Dans l'étude PLATO, 18 624 individus souffrant de SCA ont reçu le ticagrélor (180 mg en dose de charge, suivie de 90 mg deux fois par jour) ou le clopidogrel (300 mg en dose de charge; 300 mg supplémentaires étaient permis, à la discrétion de l'investigateur), suivi de 75 mg par jour⁴⁶. Les patients pouvaient être pris en charge médicalement, subir une ICPC, ou un pontage aortocoronarien. Le critère d'évaluation principal comprenait la mort de causes vasculaires, les infarctus du myocarde et les

AVC survenant l'année suivant le SCA. Une proportion de 9,8 % des patients sous ticagrélor ont subi ces événements, comparativement à 11,7 % des patients sous clopidogrel (RR: 0,84; IC 95 %: 0,77-0,92). La proportion de saignements majeurs ne différait pas entre les groupes (11,6 % [ticagrélor] vs 11,2 % [clopidogrel] p = 0,43). Toutefois, les risques de saignement intracrânien et de saignement non lié aux pontages aortocoronariens s'avèrent plus grands dans le groupe traité par le ticagrélor. Le risque moindre de saignement lié aux pontages constitue néanmoins un avantage de la molécule, conséquence de la rapidité à renverser l'effet antiplaquettaire³⁷. Un délai de quatre à cinq jours après l'arrêt du ticagrélor pourrait être suffisant pour réduire les risques de saignement lors d'un pontage aortocoronarien².

La prudence demeure de mise pour les patients présentant des risques élevés de saignement³⁷. Enfin, l'usage de ticagrélor a été associé à une augmentation des cas de dyspnée. Cette dernière serait transitoire et bénigne dans la majorité des cas².

Inhibiteurs des GP IIb/IIIa

Les inhibiteurs GP IIb/IIIa sont de puissants inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. Ils agissent en interrompant la dernière phase de liaison des plaquettes médiée par le fibrinogène⁴. Cette classe contient trois agents: l'abciximab, l'éptifibatide et le tirofiban. L'usage d'abciximab se restreint aux cas où l'angiographie s'effectue très rapidement et où une ICPC doit être pratiquée¹⁵. L'éptifibatide et le tirofiban sont, quant à eux, indiqués lors d'ICPC, de même que dans la prise en charge non invasive des patients¹⁵.

Plusieurs études ont confirmé le rôle des inhibiteurs des GP IIb/IIIa dans le traitement des patients atteints d'angine instable/NSTEMI à haut risque^{47,48} et des patients soumis à une ICPC⁴⁹⁻⁵². Une méta-analyse a compilé les résultats de six essais cliniques portant sur 31 402 patients souffrant d'angine instable/NSTEMI que l'on ne destinait pas à la revascularisation coronarienne⁵³. Les bénéfices se sont révélés modestes: la différence de risque absolu pour la mort ou l'infarctus du myocarde était de 1 % entre les groupes traités et non traités. Les patients présentant un risque élevé (p. ex., élévations des troponines ou dépressions du segment ST) semblaient retirer le plus d'avantages. Enfin, le risque de saignements majeurs était significativement accru avec les GP IIb/IIIa (2,4 % vs 1,4 %, p < 0,0001).

En somme, les GP IIb/IIIa seraient bénéfiques (avec ou sans clopidogrel) lors d'ICPC pour les patients souffrant d'angine instable/NSTEMI; les bénéfices s'avèrent modestes pour ceux chez qui de telles interventions ne sont pas planifiées; et les gains seraient discutables pour les patients à faible risque qui ne subissent pas de revascularisation¹⁵.

La surveillance hématologique est de mise avec l'emploi des GP IIb/IIIa. Il importe d'observer les valeurs d'hémoglobine, le décompte

plaquettaire et les saignements¹⁵. Les thrombocytopénies associées aux GP IIb/IIIa surviennent rarement et sont réversibles, mais elles accroissent le risque de saignement¹⁵.

Cas clinique 2

Une dame souffrant de NSTEMI doit subir une ICPC. Or, elle est allergique à l'héparine (antécédent de thrombocytopénie). Quelles sont les options possibles ?

Anticoagulants

À moins de contre-indications, tous les patients souffrant d'angine instable/NSTEMI devraient recevoir une anticoagulation rapidement¹⁵. Quatre options de traitement sont offertes: l'héparine non fractionnée (HNF), l'énoxaparine, le fondaparinux et la bivalirudine (pour cette dernière, seulement dans le cas de traitement effractif)⁴. La durée optimale d'anticoagulation est difficile à définir; au moins 48 heures sembleraient requises¹⁵. Enfin, pour les patients présentant une fonction rénale sévèrement altérée, l'énoxaparine, le fondaparinux et la bivalirudine sont contre-indiqués ou présentent peu ou pas de preuves robustes pour une utilisation sécuritaire².

Héparine non fractionnée (HNF)

Nombre de données probantes soutiennent l'emploi d'HNF pour réduire la mortalité ou les infarctus du myocarde dans l'angine instable/NSTEMI^{33,35}. Elle exerce son action anticoagulante via l'activation de l'antithrombine, une enzyme qui inactive les facteurs IIa (thrombine), IXa et Xa. Les doses usuelles sont de 60 U/kg (max: 4000 U) pour la dose de charge et une perfusion de 12 U/kg/h (max: 1000 U/h), titrée selon la réponse anticoagulante¹⁵. Le suivi hématologique est essentiel; la thrombocytopénie induite par l'HNF constitue une complication rare (< 0,2 %), mais dangereuse, qui commande un arrêt immédiat de la perfusion¹⁵.

Héparine de faible poids moléculaire (énoxaparine)

Les héparines de faible poids moléculaire ont été mises au point afin d'améliorer l'anticoagulation obtenue avec l'HNF⁴. Elles inhibent les facteurs Xa et IIa, ne requièrent pas de monitoring régulier des niveaux d'anticoagulation et induisent peu de thrombocytopénie⁴. Seule l'énoxaparine a démontré un bénéfice clair dans le traitement de l'angine instable/NSTEMI⁴. Une méta-analyse révèle que l'énoxaparine diminue les risques de mortalité ou d'événements coronariens d'environ 20 %, comparativement à l'HNF⁵⁴. L'effet anticoagulant de l'énoxaparine ne peut être renversé aussi rapidement que celui de l'HNF. Cette dernière est donc privilégiée si le patient doit subir un pontage aortocoronarien dans les 24 heures¹⁵.

Inhibiteur du facteur Xa (fondaparinux)

Le fondaparinux est un pentasaccharide synthétique qui inhibe de façon indirecte le facteur Xa⁴. Il s'administre par voie sous-cutanée une fois par jour et ne requiert pas de monitoring de l'activité anticoagulante. Il est indiqué, entre autres, chez les patients souffrant d'angine instable/NSTEMI, pour la prévention des décès et des infarctus du myocarde.

Cette recommandation repose sur l'étude OASIS-5, qui incluait 20 078 individus atteints d'angine instable/NSTEMI à haut risque. On y a comparé l'usage de fondaparinux 2,5 mg/jour avec celui de l'énoxaparine (1 mg/kg bid ou 1 mg/kg die si la clairance à la créatinine était < 30 ml/min)⁵⁵. Le fondaparinux s'est révélé non inférieur à l'énoxaparine pour la réduction des décès, des infarctus du myocarde ou de l'ischémie réfractaire au jour 9 (RR = 1,01; 0,90-1,13). Par ailleurs, le risque de saignement était fortement inférieur dans le groupe fondaparinux. Toutefois, parmi les

patients traités par une ICPC, la proportion de ceux qui subissaient une thrombose du tuteur était plus élevée dans le groupe fondaparinux (0,9 % vs 0,3 %). Compte tenu de ces résultats, le fondaparinux pourrait s'avérer un choix intéressant dans le cadre d'un traitement conservateur chez les individus à haut risque de saignements¹⁵. Enfin, l'action anticoagulante du fondaparinux ne peut être renversée rapidement; l'HNF devrait être utilisée si un patient est susceptible de subir un pontage aortocoronarien¹⁵.

Inhibiteur direct de la thrombine (bivalirudine)

La bivalirudine est un inhibiteur direct de la thrombine indiquée pour les patients avec angine instable/NSTEMI chez qui ont planifié une ICPC. La bivalirudine ne cause pas de thrombocytopénie⁴.

L'étude ACUITY a inclus 13 819 patients avec angine instable/NSTEMI, subissant une inter-

vention efficace⁵⁶. Les patients recevaient soit : 1) HNF (ou énoxaparine) + inhibiteur des GP IIb/IIIa; 2) bivalirudine + inhibiteur des GP IIb/IIIa; 3) bivalirudine seule. Le nombre de décès, d'infarctus du myocarde, de revascularisations et de saignements majeurs dans les 30 jours suivant l'intervention n'était pas significativement différent entre le premier et le deuxième groupe. Cependant, l'usage de bivalirudine seule a engendré un risque moins élevé de saignements majeurs, comparativement au premier groupe de traitement (3,0 % vs 5,7 %; RR: 0,53; 0,43-0,65).

Au vu de ces résultats, les lignes directrices considèrent acceptable d'administrer la bivalirudine sans inhibiteur des GP IIb/IIIa si une dose d'au moins 300 mg de clopidogrel a été ingérée au moins six heures avant l'ICPC¹⁵. Enfin, il importe de cesser la bivalirudine au moins trois heures avant un pontage aortocoronarien et d'instaurer une perfusion d'HNF¹⁵.

OBJECTIF : STABILISER LA PLAQUE

Statines

Les statines exercent un effet stabilisant sur la plaque athéromateuse. Elles réduisent le noyau lipidique en plus de rendre la couche fibreuse plus dense et calcifiée, diminuant ainsi le risque de rupture. En outre, elles agissent sur l'inflammation qui joue un rôle dans l'instabilité de la plaque.

En l'absence de contre-indications, les statines devraient être instaurées chez tous les patients souffrant d'angine instable ou de NSTEMI, sans égard à leur taux initial de cholestérol LDL⁴.

Conclusion

La venue de nouvelles thérapies a accru le nombre de possibilités dans le traitement de l'angine

Retour sur le cas clinique 1

Tout porte à croire que le patient se situe dans la catégorie à faible risque, puisqu'il possède un score TIMI faible (1, en raison de l'âge supérieur à 65 ans), ne démontre pas d'instabilité hémodynamique et ne présente pas d'autres facteurs augmentant le risque de récurrence ou de complications. Il convient donc d'entreprendre un traitement médical seul. Pour réduire les douleurs angineuses, on commence un traitement par bêtabloquant. Le patient n'a pas consommé de sildénafil depuis les dernières 24 heures, ce qui permet l'usage de nitrates si la douleur angineuse persiste malgré l'emploi du bêtabloquant. Le traitement antithrombotique comprend de l'AAS à croquer, du clopidogrel et de l'HNF.

Retour sur le cas clinique 2

La bivalirudine pourrait être un choix adéquat. Le fondaparinux est aussi une option acceptable, mais il est associé à un plus grand nombre de sténoses de tuteur.

Figure 3
Échelles de risque

SCORE TIMI (8)

CARACTÉRISTIQUES

(1 point chacune)

- Âge: 65 ans et plus
- Au moins trois facteurs de risque pour une MCAS
- MCAS connue (sténose de 50 % et plus)
- Utilisation d'aspirine dans les sept derniers jours
- Angine sévère récente (24 h ou moins)
- Déviation du segment ST d'au moins 0,05 mV
- Augmentation des troponines ou CK-MB

Risque de mortalité, d'infarctus ou d'ischémie sévère nécessitant une revascularisation dans les 14 jours

Total des points:

0-1: 4,7 %	4: 19,9 %
2: 8,3 %	5: 26,3 %
3: 13,2 %	6-7: 40,9 %

SCORE GRACE (10)

HISTOIRE MÉDICALE

- Âge: 0 (ad 39 ans) à 100 points (90 ans et plus)
- Histoire d'insuffisance cardiaque: 24 points
- Histoire d'infarctus du myocarde: 12 points

+

DONNÉES HOSPITALIÈRES

- Créatinine sérique initiale: de 1 (0-0,39 µmol/L) à 20 points (4 µmol/L et plus)
- Enzymes cardiaques élevées: 15 points
- Aucune intervention coronarienne percutanée pratiquée: 14 points

+

PRÉSENTATION À L'HÔPITAL

- Pours au repos: de 0 (49,9 battements/min) à 43 points (200 battements/min)
- TAS: de 24 (79,9 mm Hg) à 0 points (200 mm Hg)
- Dépression segment ST: 11 points

Risque de mort à toutes causes à six mois:

- Près de 0 % pour un score total de 70
- Près de 50 % pour un score total de 210

instable et des NSTEMI. Toutefois, elles compliquent l'établissement de lignes directrices claires puisque les combinaisons des diverses thérapies n'ont pas toutes été étudiées. Il peut donc

être difficile de déterminer le traitement optimal pour chaque patient en se basant sur les données probantes actuelles. Par ailleurs, le traitement à long terme des patients ayant subi de

l'angine instable ou un NSTEMI est fondamental afin de réduire le risque de récidives. Ce thème fera l'objet d'un prochain article. ■

Références

- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et coll. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2010 Update. *Circulation* 2010; 121(7): 948-54.
- Fitchett DH, Theroux P, Brophy JM, et coll. Assessment and management of acute coronary syndromes (ACS): A Canadian perspective on current guideline-recommended treatment - Part 1: Non-ST-segment elevation ACS. *Can J Cardiol*. 2011; 27: S387-S401.
- Agence de la santé publique du Canada. Suivi des maladies du cœur et des accidents vasculaires cérébraux au Canada 2009.
- Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: Diagnosis and management, Part 1. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84(10): 917-38.
- Institut canadien d'information sur la santé. Comprendre le syndrome coronarien aigu, 1^{re} partie. Programme autodidacte 2008.
- O'Connor RE, Brady W, Brooks SC, et coll. Part 10: Acute coronary syndromes: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2010; 122: S787-S817.
- Trost JC, Lange RA. Treatment of acute coronary syndrome: Part 1: Non-ST-segment acute coronary syndrome. *Crit Care Med*. 2011; 39(10): 2346-53.
- Sabatine M, Antman EM. The thrombolysis in myocardial infarction risk score in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(4 Suppl 5): 895-955.
- Antman EM, Cohen M, Bernink P, et coll. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. *JAMA* 2000; 284(7): 835-42.
- Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et coll. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome. *JAMA*. 2004; 291(22): 2727-33.
- Kirk J, Kontos M, Diercks D. Upstream treatment of acute coronary syndrome in the ED. *Am J Emerg Med*. 2011; 29(4): 446-56.
- Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et coll. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 360(21): 2165-75.
- ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral aspirin, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995; 345(8951): 669-85.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1994; 343(8906): 1115-22.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et coll. ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007. Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2011; 123(18): e426-e579.
- Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA*. 1988; 260(15): 2259-63.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Blockade after myocardial infarction: Systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999; 318: 1730-7.
- The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Verapamil in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1984; 5: 516-28.
- Jespersen CM. Verapamil in acute myocardial infarction. The rationales of the VAMI and DAVIT III trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2000; 14(1): 99-105.
- Pepine C, Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: An overview of randomized trials. *Clin Cardiol*. 1998; 21(9): 633-41.
- Gibson R, Boden WE, Thérault P, et coll. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med*. 1986; 315(7): 423-9.
- Gibson R, Hansen J, Messerli F, et coll. Long-term effects of diltiazem and verapamil on mortality and cardiac events in non-Q-wave acute myocardial infarction without pulmonary congestion: Post hoc subset analysis of the multicenter diltiazem postinfarction trial and the second danish verapamil infarction trial studies. *Am J Cardiol*. 2000; 86(3): 275-9.
- The Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: A randomised, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemic patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J*. 1986; 56(5): 400-13.
- ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: Systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97(22): 2202-12.
- Rodriguez E, Eisenberg MJ, Pilote L. Effects of early and late administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality after myocardial infarction. *Am J Med*. 2003; 115(6): 473-9.
- Nguyen K, Aursnes I, Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: Subgroup analysis of the cooperative new scandinavian enalapril survival study II (CONSENSUS II). *Am J Cardiol*. 1997; 79(2): 115-9.
- Peterson J, Topol EJ, Sapp S, et coll. Evaluation of the effects of aspirin combined with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med*. 2000; 109(5): 371-7.
- Leor J, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, et coll. Aspirin and mortality in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: A cohort study of 11,575 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33(7): 1920-5.
- Teo K, Yusuf S, Pfeffer M, et coll. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: A systematic review. *Lancet*. 2002; 360(9339): 1037-43.
- Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, et coll. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: Systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(7): 1801-7.
- Pfeffer MA, McMurray JVV, Velazquez EJ, et coll. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003; 349(20): 1893-906.
- Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et coll. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl J Med*. 1983; 309(7): 396-403.
- Thérault P, Ouimet H, McCans J, et coll. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988; 319(17): 1105-11.
- Cairns JA, Gent M, Singer J, et coll. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. *N Engl J Med*. 1985; 313(22): 1369-75.
- The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet*. 1990; 336(8719): 827-30.
- The CURRENT-OASIS 7 investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010; 363(10): 930-42.
- DiB C, Hanna EB, Abu-Fadel MS. A new era for antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. *Am J Med Sci*. 2010; 340(5): 407-11.
- The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345(7): 494-502.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et coll. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358(9281): 527-33.
- Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, et coll. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel. *Circulation* 2005; 112(19): 2946-50.
- Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et coll. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(5): 931-8.
- Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: A review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(8): 1157-64.
- Dorsch MP, Momary KM. Factors associated with clopidogrel nonresponsiveness. *Future Cardiology* 2010; 6(2): 195-210.
- Biancari F, Airaksinen KEJ, Lip GYH. Benefits and risks of using clopidogrel before coronary artery bypass surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Journal Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 143(3): 665-75.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et coll. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357(20): 2001-15.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et coll. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361(11): 1045-57.
- The PURSUIT trial investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med*. 1998; 339: 436-43.
- PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (erratum publié dans *N Engl J Med* 1998; 339: 415). *N Engl J Med*. 1998; 338(21): 1488-97.
- The CAPTURE investigators. Randomised placebo-controlled trial of abiximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: The CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349(9063): 1429-35.
- The EPISTENT investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
- The EPILOG investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1689-96.
- The EPIC investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1994; 330: 956-61.
- Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et coll. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: A meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359(9302): 189-98.
- Antman EM, Cohen M, Radley D, et coll. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE Meta-Analysis. *Circulation* 1999; 100(15): 1602-8.
- Fifth organization to assess strategies in acute ischemic syndromes investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006; 354(14): 1464-76.
- Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et coll. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006; 355(21): 2203-16.
- Stary H, Chandler A, Glagov S, et coll. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14: 840-56.
- Duriez P. Mécanismes de formation de la plaque d'athérome. *Rev Med Interne* 2004; 25(S1): S3-6.
- Lusis AJ, Mar R, Pajukanta P. Genetics of atherosclerosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2004; 5: 189-218.

QUESTIONS DE **FORMATION CONTINUE**

- 5) Quelle proposition parmi celles-ci correspond le mieux à la définition du syndrome coronarien aigu (SCA)?**
- A. Le SCA comprend l'angine stable, l'angine instable et l'infarctus du myocarde avec onde Q.
 - B. Le SCA comprend l'angine instable, l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST et l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST.
 - C. Le SCA est synonyme d'infarctus du myocarde.
 - D. Le SCA comprend des syndromes liés à l'hypoxie cardiaque qui n'engendrent pas de nécrose myocardique.
 - E. Le SCA comprend l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque aiguë et la péricardite.
- 6) Un patient se présente avec de l'angine instable. Quelle caractéristique laisserait envisager qu'un traitement effractif serait approprié?**
- A. Score TIMI de 1
 - B. Score GRACE de 70
 - C. Pas d'usage d'AAS durant la dernière semaine
 - D. Antécédents de pontages aortocoronariens
 - E. Tension artérielle stable à 130/80 mm Hg
- 7) Lequel de ces énoncés concernant les antiangineux est véridique?**
- A. Les nitrates réduisent la mortalité dans l'angine instable/NSTEMI et constituent des antiangineux de premier choix.
 - B. Les bloqueurs des canaux calciques doivent être utilisés avant les bêta-bloquants puisqu'ils entraînent une réduction de la demande d'oxygène.
 - C. Les bêtabloquants ne devraient pas être utilisés seuls, mais toujours en concomitance avec un BCC ou un nitrate.
 - D. Les IECA sont des agents de premier plan en angine instable/NSTEMI, car plusieurs études ont prouvé les bénéfices sur la mortalité dans ce groupe de patients.
- 8) Un patient avec angine instable est considéré comme à haut risque et sera dirigé vers la salle d'hémodynamie pour subir une intervention coronarienne percutanée. Il est âgé de 75 ans et présente une fonction rénale normale. Quelle serait la meilleure combinaison antithrombotique pour ce patient?**
- A. AAS, prasugrel et énoxaparine
 - B. Clopidogrel, héparine non fractionnée et inhibiteur GP IIb/IIIa
 - C. AAS, ticagrélor, GP IIb/IIIa, héparine non fractionnée et bivalirudine
 - D. AAS, clopidogrel, GP IIb/IIIa, héparine non fractionnée
 - E. AAS, fondaparinux et énoxaparine
- 9) Quel énoncé concernant les antithrombotiques est vrai?**
- A. Le fondaparinux est un choix pertinent pour un patient à haut risque de saignement.
 - B. La bivalirudine est un anticoagulant de choix pour un patient allergique à l'héparine et traité de manière pharmacologique (traitement conventionnel).
 - C. Le prasugrel devrait être cessé 48 heures avant un pontage aortocoronarien.
 - D. La dose de charge de clopidogrel recommandée est de 900 mg avant une intervention coronarienne percutanée.
 - E. L'énoxaparine devrait être évitée chez les patients susceptibles de subir une intervention coronarienne percutanée.

Répondez maintenant en ligne. Voir www.professionssante.ca, section Ma FC en ligne; rechercher *Québec Pharmacie*, juillet-août 2012.

Jean-François Guévin reçoit le prix Mérite du CIQ

Chaque année, le Conseil interprofessionnel du Québec (CIQ) souligne la contribution significative d'un pharmacien à son ordre professionnel et au rayonnement de sa profession.

Le prix Mérite du CIQ 2012 a été remis à Jean-François Guévin, également rédacteur en chef adjoint de *Québec Pharmacie*. Membre de plusieurs comités et représentant de l'OPQ au sein de différentes instances, Jean-François Guévin a été élu administrateur de 2003 à 2011. Au comité exécutif, il a occupé les fonctions de deuxième vice-président et premier vice-président. Jean-François Guévin est aujourd'hui adjoint au chef du département de pharmacie du CHUM et responsable de la pratique professionnelle et de l'innovation en pratique.

Félicitations Jean-François!



Jean-François Guévin a reçu son prix des mains de François Renauld, président du Conseil interprofessionnel du Québec

Licence de mise en marché

Numéro de produit : 00009911

Marque nominative : Lavement Fleet®

Émise à :

Nom du titulaire : Johnson & Johnson — Merck Produits aux consommateurs du Canada
88 McNabb Street
Markham (Ontario)
L3R 5L2
Canada

Autorisé pour ce qui suit :

Forme pharmaceutique : Solution

Voie d'administration recommandée : Voie rectale

Dose recommandée : Adultes et enfants de 12 ans et plus : 120 ml suivant les besoins ou tel que prescrit. Éviter l'usage répété à intervalles rapprochés. Enfants de 2 à 12 ans : 60 ml suivant les besoins ou tel que prescrit. Éviter l'usage répété à intervalles rapprochés. On recommande le décubitus latéral gauche avec genou droit fléchi ou la position genu-pectorale. L'auto-administration peut être pratiquée en s'allongeant sur une serviette, sur le carrelage de la salle de bains ou dans la baignoire. ADMINISTRATION DU LAVEMENT : Il n'est pas nécessaire de chauffer le lavement; on peut l'utiliser à la température de la pièce. Enlever le capuchon de la canule rectale lubrifiée. Insérer la canule délicatement dans l'ouverture anale, en pointant vers le nombril. Presser le flacon lentement pour injecter la quantité voulue. Retirer ensuite la canule du rectum. Remarque : Il n'est pas nécessaire de vider complètement le flacon. (Le flacon contient un surplus de solution pour compenser la quantité qui reste habituellement au fond.) Le patient doit maintenir la même position jusqu'à ce qu'un besoin urgent de défécation se fasse sentir, ce qui prend habituellement de 2 à 5 minutes. Le contenu de l'intestin doit alors être évacué. Enfants de moins de 2 ans : Consulter un médecin.

Durée d'emploi recommandée : Les laxatifs ne doivent pas être employés pendant plus d'une semaine sauf sur l'avis d'un médecin.

Emploi recommandé : Soulagement de la constipation; agit en quelques minutes. Comme lavement d'utilisation courante avant un examen rectal pour nettoyer l'ampoule rectale; avant ou après une intervention chirurgicale; pour dégager un bouchon fécal ou une accumulation de baryum; pour prélever un échantillon de selles; pendant la grossesse, ainsi qu'avant et après un accouchement.

Renseignements sur les risques : Ne pas employer en présence de douleur abdominale, de nausées, de fièvre ou de vomissements, d'affection cardiaque, de déshydratation sévère ou d'affaiblissement. Un usage fréquent ou prolongé peut entraîner la dépendance de la fonction intestinale. N'utiliser qu'en cas de besoin ou sur recommandation d'un médecin. Les enfants et les personnes âgées sont plus sensibles aux effets des lavements et présentent un plus grand risque de faiblesse, de transpiration accrue et de convulsions. NE PAS ADMINISTRER AUX ENFANTS DE MOINS DE DEUX ANS SAUF SUR L'AVIS D'UN MÉDECIN. Chez les personnes déshydratées ou affaiblies, il faudra déterminer judicieusement le volume à administrer car la solution est hypertonique et peut aggraver la déshydratation. Veiller à ce qu'il y ait évacuation du contenu intestinal après le lavement et éviter de répéter ce dernier à intervalles trop rapprochés. Les laxatifs ne doivent pas être employés pendant plus d'une semaine sauf sur l'avis d'un médecin. Ne pas administrer en présence des affections suivantes : appendicite (ou symptômes d'appendicite), occlusion intestinale, colite ulcéreuse, iléite, maladie du cœur, saignement rectal, hypertension, maladie rénale. Non recommandé chez les nourrissons de moins de 6 mois.

Ingrédient médicamenteux		Quantité par unité posologique	Extrait	Pouvoir	Matière brute
Nom propre	Nom commun				
Phosphore	Phosphate monobasique de sodium	16 g/100 ml	s.o.	s.o.	Synthétique
Phosphore	Phosphate dibasique de sodium	6 g/100 ml	s.o.	s.o.	Synthétique

Cette licence est émise par le ministre de la Santé en vertu de l'article 7 du Règlement sur les produits de santé naturels. La vente du produit de santé naturel décrit dans la présente, y compris toute modification afférente au sens de l'article 11 du Règlement, est assujettie à la Loi sur les aliments et drogues et au Règlement sur les produits de santé naturels.

Publié le : 27 juin 2008

Modifié le : s.o.

Québec Pharmacie

Nous sommes à la recherche d'un pharmacien(ne) passionné(e) qui veut devenir rédacteur en chef adjoint

Travaillant en étroite collaboration avec le pharmacien rédacteur en chef et l'équipe de Québec Pharmacie chez Rogers, la personne recherchée a le désir de contribuer à la formation continue de ses pairs en participant à l'édition de la revue de formation professionnelle des pharmaciens du Québec. En alternance avec le rédacteur en chef, elle rédigera un éditorial et révisera les chroniques avant leur publication. Une bonne maîtrise de la langue française et le respect des délais font partie des aptitudes requises. De plus, ce pharmacien ou cette pharmacienne comprend bien les enjeux de la pharmacie au Québec, est à l'aise de porter un jugement éclairé sur les chroniques de Québec Pharmacie et a la volonté de s'impliquer dans l'évolution de la revue.

Les pharmaciens souhaitant poser leur candidature peuvent envoyer, par courriel, un CV (ou un résumé de carrière) ainsi qu'un court texte mettant en lumière leur intérêt et leurs dispositions :

quebecpharmacie@rci.rogers.com

(inscrire **Poste de rédacteur en chef adjoint**
dans l'objet).

