

Rapport de la Task Force

Prise en charge des syndromes coronaires aigus chez les patients qui se présentent *sans* élévation persistante du segment ST

Task Force sur la prise en charge des syndromes coronaires aigus de la Société européenne de cardiologie*

Michel E. Bertrand, président, Maarten L. Simoons, Keith A.A. Fox, Lars C. Wallentin, Christian W. Hamm, Eugene McFadden, Pim J. De Feyter, Giuseppe Specchia, Witold Ruzyllo

Introduction	1	<i>Héparine et héparine de bas poids moléculaire</i>	13
Physiopathologie	4	<i>Inhibiteurs directs de la thrombine</i>	14
<i>Rupture et érosion de plaque</i>	4	<i>Prise en charge des complications hémorragiques</i>	15
<i>Inflammation</i>	4	<i>Anti-agrégants plaquettaires</i>	15
<i>Thrombose</i>	4	<i>Aspirine</i>	15
<i>Vasoconstriction</i>	5	<i>Antagonistes des récepteurs à l'ADP</i>	15
<i>Myocarde</i>	5	<i>Recommandations</i>	16
Diagnostic	5	<i>Inhibiteurs des récepteurs à la glycoprotéine IIb/IIIa</i>	16
<i>Tableau clinique</i>	5	<i>Traitement fibrinolytique</i>	21
<i>Examen clinique</i>	5	<i>Revascularisation coronaire</i>	22
<i>Électrocardiogramme</i>	6	<i>Coronarographie</i>	22
<i>Marqueurs biochimiques de lésion myocardique</i>	6	<i>Interventions coronaires percutanées</i>	22
<i>Recommandations</i>	8	<i>Pontage coronaire</i>	23
Évaluation du risque	8	<i>Indications respectives de l'intervention percutanée ou de la chirurgie</i>	23
<i>Facteurs de risque</i>	8	<i>Stratégie thérapeutique invasive contre stratégie conservatrice</i>	24
<i>Tableau clinique</i>	8	Stratégie de prise en charge dans les syndromes coronaires aigus	25
<i>Électrocardiogramme</i>	8	<i>Évaluation initiale à la présentation</i>	25
<i>Marqueurs de lésion myocardique</i>	9	<i>Stratégie selon la stratification du risque</i>	27
<i>Marqueurs d'activité inflammatoire</i>	9	<i>Patients à haut risque de décès ou d'IM</i>	27
<i>Marqueurs de thrombose</i>	10	<i>Patients à faible risque de décès ou d'IM</i>	28
<i>Échocardiographie</i>	10	Prise en charge au long cours	28
<i>Épreuves d'effort avant la sortie</i>	10	Stratégie résumée	29
<i>Angiographie coronaire</i>	11		
<i>Recommandations pour la stratification du risque</i>	11		
Options thérapeutiques	11		
<i>Agents anti-ischémiques</i>	11		
<i>Bêta-bloquants</i>	11		
<i>Dérivés nitrés</i>	12		
<i>Activateurs des canaux potassiques</i>	12		
<i>Inhibiteurs calciques</i>	12		
<i>Traitement antithrombinique</i>	13		

Mots clés : syndromes coronaires aigus, angor instable, infarctus du myocarde sans onde Q, angioplastie coronaire transluminale percutanée, pontage coronarien.

Manuscrit soumis le 19 août 2002 et accepté le 21 août 2002.

Correspondance : Dr Michel Bertrand, service de cardiologie, hôpital cardiologique, boulevard du Professeur Leclercq, 59037 Lille, France.

Le texte complet de ce document est disponible sur le site Internet de la Société européenne de cardiologie : www.escardio.org dans la section « Scientific Information », « Guidelines ».

Introduction

La cardiopathie ischémique se présente cliniquement sous l'une des formes suivantes : angor stable, ischémie silencieuse, angor instable, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque et mort subite. L'angor instable est considéré depuis longtemps comme un « syndrome » intermédiaire entre l'angor stable chronique et l'infarctus du myocarde aigu. Ces dernières années, sa physiopathologie a été élucidée et sa prise en charge améliorée.

Il est désormais évident que les « syndromes coronaires aigus », c'est-à-dire l'angor instable, et l'infarctus du myocarde ont un substrat anatomique commun ; en effet, des

observations anatomopathologiques, angioscopiques et biologiques ont démontré qu'angor instable et infarctus du myocarde sont deux tableaux cliniques différents qui résultent d'un mécanisme physiopathologique sous-jacent commun – à savoir, la rupture ou l'érosion de plaques d'athérosclérose – avec des degrés variables de thrombose et d'embolisation distale surajoutées [1-3].

Des critères cliniques ont été mis au point afin de permettre au clinicien de prendre des décisions en temps utile et de choisir le meilleur traitement, sur la base de la stratification du risque ainsi que d'une approche thérapeutique ciblée. En pratique, deux catégories de patients peuvent se rencontrer :

- (1) ceux chez lesquels existe une présomption de syndrome coronaire aigu avec gêne thoracique permanente et une élévation persistante du segment ST (ou un BBG d'apparition nouvelle). Un sus-décalage du segment ST traduit en général une occlusion coronaire totale aiguë. L'objectif thérapeutique est la repermeabilisation rapide, complète et prolongée par un traitement fibrinolytique (s'il n'y a pas de contre-indication) ou par une angioplastie pratiquée d'emblée (pour autant qu'elle soit techniquement réalisable) ;
- (2) les patients présentant des douleurs thoraciques avec des anomalies de l'ECG évocatrices d'une cardiopathie ischémique aiguë. Ils n'ont pas d'élévation persistante du segment ST mais plutôt une sous-dépression du segment ST ou une inversion de l'onde T persistante ou transitoire, des ondes T plates, une pseudo-normalisation des ondes T ou des altérations non spécifiques de l'ECG ; ils peuvent aussi avoir un ECG normal à la présentation. On peut faire entrer dans cette catégorie les patients avec des anomalies ischémiques de l'ECG mais sans symptômes (ischémie silencieuse).

La stratégie dans ces cas consiste à soulager l'ischémie et les symptômes, à observer le patient en le soumettant à des enregistrements électrocardiographiques en série et des dosages répétés de marqueurs de nécrose myocardique (troponine préférée ou CK-MB) et à mettre en route un traitement idoïne si le diagnostic est confirmé.

Ces directives s'intéresseront uniquement à la prise en charge des patients soupçonnés de syndrome coronaire aigu sans élévation persistante du segment ST. La prise en charge des patients avec élévation persistante du segment ST est envisagée dans les directives de la Société européenne de cardiologie (SEC) pour la prise en charge de l'infarctus du myocarde aigu [4]. La définition de l'infarctus du myocarde a été revue et actualisée dans un document de consensus établi conjointement par la Société européenne de cardiologie et l'American College of Cardiology [5]. Le texte actuel est la version mise à jour de celui paru en 2000 (Eur Heart J 2000 ; 1406-32). La révision a débuté au mois d'octobre 2001 ; elle s'est achevée et a été contrôlée par les membres du comité ad hoc fin juillet 2002.

Deux remarques sont nécessaires :

premièrement, ces directives s'appuient sur les arguments résultant de nombreux essais cliniques. Les travaux dont il s'agit se limitaient toutefois à des populations choisies avec différentes caractéristiques cliniques qui ne correspondent peut-être pas à celles observées dans la pratique clinique réelle ;

par ailleurs, il faut bien se rendre compte qu'on se trouve là dans un domaine où les choses bougent très vite ; reflet des connaissances actuelles, les présentes directives ont été révisées à la lumière des données complémentaires soumises à la fin de l'année 2000 et courant 2001 ; d'autres directives (ACC/ AHA, BCS) [6-8] ont également été considérées en détail. Un Point de vue européen sur le cinquième consensus nord-américain en matière de traitement antithrombotique a été exprimé par le Groupe de travail de la SEC en juin 2000 [9].

La solidité des arguments relatifs à tel ou tel traitement est fonction des données disponibles. Dès lors, dans ce document, on hiérarchisera la solidité des preuves selon trois niveaux :

- niveau de preuve A : données qui proviennent d'essais cliniques randomisés multiples ou de méta-analyses ;
- niveau de preuve B : données qui proviennent d'un seul essai randomisé ou d'études non randomisées ;
- niveau de preuve C : consensus des experts.

La force des recommandations est présentée en utilisant la classification suivante :

- classe I : conditions pour lesquelles il existe des arguments en faveur de l'utilité et de l'efficacité d'un traitement déterminé ;
- classe II : conditions pour lesquelles il existe des arguments contradictoires et/ou des divergences au sujet de l'efficacité ou de l'utilité d'un traitement déterminé ;
- classe III : contre-indications.

Dans ces directives, le niveau de preuve et la force de recommandation sont résumés dans le Tableau 5. Les implications juridiques des directives médicales ont déjà été discutées auparavant [10].

Les syndromes coronaïres aigus sont un problème sanitaire majeur et représentent annuellement un grand nombre d'hospitalisations en Europe. L'enquête EuroHeart Survey effectuée de septembre 2000 à mai 2001 dans 103 centres de 25 pays européens a fait ressortir une mortalité à 6 mois des syndromes coronaïres aigus sans élévation du segment ST de 12 % [11], taux semblable à celui qui figure dans le registre GRACE [12-14].

Néanmoins, les résultats de récents essais cliniques indiquent la possibilité qu'une stratégie clinique intégrant une stratification soignée du risque combinée à des agents thérapeutiques originaux et à la revascularisation chez des patients convenablement sélectionnés améliore le pronostic immédiat et à long terme.

Tableau 1

	FRIC	ESSENCE	TIMI-11B	FRAXIS
Période de recrutement	Mars 1993 à avril 1995	Octobre 1994 à mai 1996	Août 1996 à mars 1998	Mai 1995 à juillet 1997
Nombre de patients	1 499	3 171	3 910	3 468
Dernière douleur thoracique	< 72 h	< 24 h	< 24 h	< 48 h
Preuves d'ischémie	> 1 mm	> 1 mm	Oui	Oui, non défini
Sous-décalage ST	1 mm	Oui		Oui, non définie
Inversion onde T				
Élévation de CK-MB				
Élévation des troponines				
Médicament	Daltéparine	Énoxaparine	Énoxaparine	Nadroparine
Bolus	120 UI·kg ⁻¹ SC × 3/j (j1 à j6)	1 mg·kg ⁻¹ × 3/j	30 mg IV	86 UIaXa·kg ⁻¹
Perfusion	7 500 UI de j6 à j45	48 h à 8 jours	1,0 mg·kg ⁻¹ × 3/j	86 UIaXa·kg ⁻¹ × 3/j
Durée	75 à 165 mg·j ⁻¹	100 à 325 mg·j ⁻¹	8 jours	Gr. 1 : 6 jours, Gr. 2 : 14 jours
Aspirine			100 à 325 mg·j ⁻¹	100 à 325 mg·j ⁻¹
Groupe contrôle				
Bolus HNF	5 000 UI	5 000 UI	70 UI·kg ⁻¹	5 000 UI
Perfusion	1 000 UI·h ⁻¹	1 000 UI	15 UI·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	1 250 UI·h ⁻¹
Aspirine	75 à 165 mg·j ⁻¹	100 à 325 mg·j ⁻¹	100 à 325 mg·j ⁻¹	100 à 325 mg·j ⁻¹
Autres traitements				
ICP (angioplastie)	Exclus	À la discrétion de l'investigateur	Non < 24 h	À la discrétion de l'investigateur
Pontage	Exclus	À la discrétion de l'investigateur	Non < 24 h	À la discrétion de l'investigateur
Efficacité				
Objetif primaire	Décès, IM, angor récidivant j6 et j45	Décès, IM, angor récidivant 14 jours	Décès, IM, revasc. d'urgence 8 et 43 jours	Décès, IM, angor réfractaire 14 jours
Date	CK > 2 LSN ou CK-MB > 1 LSN	CK > 2 LSN	CK-MB > 3 LSN	CK-MB > 2 LSN
Définition IM (CK ou CK-MB)	IM si ICP (CK ou CK-MB)	CK > 3 LSN	CK-MB > 3 LSN	
IM si PAC (CK ou CK-MB)	IM si PAC (CK ou CK-MB)	CK > 5 LSN	CK-MB > 5 LSN	

IV : intraveineuse ; SC : sous-cutané.

Physiopathologie

Au cours de ces dernières décennies, on a perçu et dans une large mesure débrouillé la complexité des syndromes coronaires aigus. En bref, les syndromes coronaires aigus trouvent leur origine dans une réduction primaire aiguë ou subaiguë de l'apport d'oxygène au myocarde, provoquée par la rupture d'une plaque d'athérosclérose s'accompagnant d'inflammation, de thrombose, de vasoconstriction et de micro-embolisation.

Rupture et érosion de plaque

L'athérosclérose n'a rien à voir avec un processus continu, linéaire – c'est plutôt une maladie rythmée par l'alternance de phases de stabilité et d'instabilité. Les modifications soudaines et imprévisibles des symptômes paraissent liées à une rupture de plaque. Les plaques sujettes à se rompre possèdent un noyau lipidique important, une faible densité de cellules musculaires lisses, une haute densité de macrophages, un collagène mince, désorganisé au niveau de la capsule fibreuse, et une importante concentration de facteur tissulaire [15–18]. Le noyau lipidique forme une masse cellulaire au sein de la matrice collagène de la plaque. Après la mort des cellules spumeuses, le noyau lipidique peut être créé non pas simplement par accumulation passive, mais dissolution active du collagène par des métalloprotéinases. On trouve dans le noyau lipidique des plaques sujettes à la rupture, une concentration élevée d'esters cholestéryliques avec une forte proportion d'acides gras poly-insaturés. Au bord des plaques rompues s'observe une proportion plus faible d'acides gras poly-insaturés qu'au centre. La proportion relative des différents acides gras serait susceptible d'avoir une influence sur la formation locale de plaquettes et de thrombi.

Les éléments suivants, diversement regroupés, peuvent être à l'origine d'une rupture de plaque.

Sans doute la *rupture active* est-elle liée à la sécrétion d'enzymes protéolytiques par les macrophages, pouvant affaiblir la capsule fibreuse. La *rupture de plaque passive* est liée à des forces physiques qui interviennent au point le plus faible de la capsule fibreuse, correspondant largement à sa partie la plus mince, à la jonction de la plaque et de la paroi « normale » adjacente. La vulnérabilité de la plaque peut dépendre de la tension pariétale circonferentielle, ainsi que de l'emplacement, des dimensions et de la composition du noyau lipidique et de l'impact du flux sur la surface luminale de la plaque [16]. À côté de la rupture de plaque, l'*érosion de plaque* a été décrite comme un des mécanismes sous-jacents dans les syndromes coronaires aigus. Il semble que l'érosion de plaque se produise plus couramment chez les femmes, les diabétiques et les hypertendus ; certains arguments existent en faveur de l'hypothèse de sa survenue plus fréquente sur les sténoses de degré élevé et les sténoses localisées dans

l'artère coronaire droite [19, 20]. Une étude récente a montré une prévalence de 40 % de l'érosion de plaque dans la mort subite coronaire et de 25 % dans l'infarctus du myocarde aigu, avec, si l'on compare les hommes et les femmes, une prévalence supérieure chez celles-ci. Pour la rupture de plaque, ces chiffres étaient de 37 % chez les femmes contre 18 % chez les hommes [21, 22]. Dans le cas d'une érosion, le thrombus adhère à la surface de la plaque, tandis que lorsqu'elle se rompt, ce sont ses couches plus profondes, jusqu'au noyau lipidique, que le thrombus intéresse ; à défaut de prise en compte par un remaniement positif, il se pourrait que cette dernière situation contribue à la croissance et à un progrès rapide de la plaque.

Inflammation

La capsule fibreuse a normalement une concentration élevée de collagène de type I et peut supporter une forte contrainte de tension sans se briser. C'est toutefois une structure dynamique avec un équilibre continu entre la synthèse du collagène modulée par les facteurs de croissance et sa dégradation par des métalloprotéases dérivées de macrophages activés. En outre, l'apoptose des cellules musculaires lisses peut affaiblir le tissu de la capsule [23] et favoriser une rupture de plaque. L'infiltration de macrophages a été mise en évidence de façon constante dans les études anatomopathologiques : leur proportion est six à neuf fois supérieure dans les plaques rompues par rapport à celles qui sont stables [24]. La présence de macrophages reflète un processus inflammatoire que caractérise aussi la présence de lymphocytes T activés au site de rupture de la plaque. Ces lymphocytes T sont capables de libérer diverses cytokines qui activent les macrophages et facilitent la prolifération des cellules musculaires lisses [23]. L'idée a été émise que ces cellules produisent des métalloprotéases digérant la matrice extracellulaire. In vitro, les macrophages induisent une dégradation du collagène obtenu à partir de capsules fibreuses humaines et les inhibiteurs des métalloprotéases peuvent bloquer ce processus [23]. Il y a, de plus, des mastocytes au bord des plaques [25].

Mention est faite d'une hyperplasie néo-intimale dans 40 % des prélèvements anatomopathologiques de plaque instable obtenus par athérectomie directionnelle [26, 27] : caractérisée par un tissu fibreux lâche avec une matrice extracellulaire abondante, il se peut que cette hyperplasie néo-intimale soit stimulée par des facteurs de croissance dérivés des cellules, du thrombus ou des cellules musculaires lisses.

Thrombose

La thrombose est induite au site de rupture ou d'érosion de plaque. Elle peut modifier rapidement la sévérité de la sténose et se traduire par une occlusion vasculaire totale ou subtotale. Le noyau riche en lipides, qui se trouve

exposé à la suite de la rupture de plaque, est hautement thrombogène et possède une concentration de facteur tissulaire plus importante que les autres composants de la plaque [28]. Il existe une très nette corrélation entre l'activité du facteur tissulaire et la présence de macrophages [24]. On a constaté que l'activité procoagulante monocyttaire systémique était augmentée à un degré spectaculaire dans l'angor instable. Les facteurs impliqués dans l'hypercoagulabilité systémique peuvent également jouer un rôle ; l'hypercholestérolémie, le fibrinogène, la fibrinolyse déficiente et l'infection peuvent tous contribuer à la production d'un thrombus. Le thrombus présent dans les syndromes coronaires aigus est principalement riche en plaquettes. Peut-être les épisodes transitoires d'occlusion ou d'infra-occlusion du vaisseau thrombotique et les symptômes ou altérations de l'ECG transitoires dont ceux-ci s'accompagnent s'expliquent-ils par une thrombose spontanée.

La thrombose au site de rupture de plaque peut se fragmenter en petites particules, qui migrent vers l'aval et peuvent occlure les artérioles et les capillaires. Ces embols plaquettaires peuvent entraîner de petites zones de nécrose (lésion myocardique minimale, petits infarctus) en l'absence d'occlusion de la coronaire épicaudique.

Vasoconstriction

Le thrombus riche en plaquettes a la capacité de libérer des substances vasoconstrictives telles que la sérotonine et le thromboxane A₂ [29] qui induisent une vasoconstriction au site de rupture de plaque ou dans la microcirculation. Cet effet vasoconstricteur est le facteur dominant dans l'angor de Prinzmetal ayant pour caractéristique la constriction transitoire brutale d'un segment coronaire non précédée d'une augmentation de la demande d'oxygène du myocarde. Ces épisodes d'ischémie transmurale aiguë sont provoqués par un angiospasme coronaire localisé qui resserre sévèrement ou occlut un ou plusieurs gros vaisseaux coronaires épicaudiques.

Myocarde

Les études anatomopathologiques réalisées chez des patients victimes d'un syndrome coronaire aigu sans élévation persistante du segment ST font apparaître tout un ensemble de constatations au niveau du myocarde irrigué par le vaisseau responsable. Le myocarde peut être normal ou il peut y avoir divers degrés de nécrose (infarctus du myocarde). Chez certains patients ont été montrées des foyers de nécrose cellulaire dans le myocarde irrigué par l'artère responsable que l'on a mises sur le compte d'épisodes répétés d'embolisation du thrombus [30-32]. La troponine T ou la troponine I cardiaque sont les marqueurs les plus sensibles et les plus spécifiques de nécrose myocardique et elles sont devenues les marqueurs de choix chez les patients suspects de syndrome

coronaire aigu, les petites quantités de nécrose pouvant échapper à la détection par des dosages de CK ou de CK-MB qui restent à l'intérieur ou juste au-dessus de la limite supérieure de la normale. Des taux excessifs de troponines cardiaques en l'absence d'élévation de la CK-MB ont été étiquetés « lésion myocardique minimale ». De l'importance sur le plan clinique s'attache à ce concept du fait de ses implications majeures à l'égard d'une évolution défavorable et du choix d'un schéma thérapeutique.

Diagnostic

Tableau clinique

Le tableau clinique des syndromes coronaires aigus englobe une grande diversité de symptômes. On distingue traditionnellement plusieurs manifestations cliniques : douleurs angoreuses prolongées (> 20 min) au repos, angor sévère nouvellement apparu (de novo) (classe III de la classification de la Société cardiovasculaire canadienne [CCS]) ou récente déstabilisation d'un angor précédemment stable avec caractéristiques angoreuses au moins CCS III (angor accéléré). Les douleurs prolongées s'observent chez 80 % des patients, tandis que l'angor de novo et l'angor accéléré n'en touchent que 20 % [33]. Les aspects classiques des douleurs cardiaques ischémiques types sont bien connus et ne seront pas décrits plus en détail ici.

Toutefois, un tableau atypique n'est pas rare dans les syndromes coronariens. Il concerne souvent les patients relativement jeunes (25 à 40 ans) ou assez âgés (> 75 ans), les diabétiques et les femmes. Au nombre des manifestations atypiques de l'angor instable figurent les douleurs ressenties avant tout au repos, les douleurs épigastriques, l'indigestion d'apparition récente, les douleurs thoraciques en coup de poignard ou avec quelques aspects pleurétiques et la dyspnée croissante. Dans le cadre de l'étude multicentrique sur les douleurs thoraciques, un diagnostic d'ischémie myocardique aiguë a été posé chez 22 % des patients qui se présentaient dans les services d'urgence avec des douleurs thoraciques vives ou en coup de poignard, 13 % de ceux souffrant de douleurs thoraciques avec quelques aspects pleurétiques et 7 % de ceux dont la palpation reproduisait complètement les douleurs thoraciques [34]. En outre, l'angor de Prinzmetal, qui fait partie du spectre de l'angor instable, peut ne pas être reconnu à la présentation initiale.

Examen clinique

L'examen clinique est le plus souvent normal, comprenant un examen thoracique, une auscultation et une mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Il s'agit en l'occurrence d'exclure des causes non cardiaques de douleurs thoraciques, des troubles cardia-

ques non ischémiques (péricardite, valvulopathie), d'éventuelles causes extracardiaques déclenchantes, un pneumothorax et, finalement, de rechercher des signes d'instabilité hémodynamique et de dysfonctionnement VG potentiels.

Électrocardiogramme

L'électrocardiogramme au repos constitue l'examen clé de l'évaluation des patients suspects de syndrome coronaire aigu. C'est un précieux outil de dépistage chez les patients présentant un tableau atypique et il permet les diagnostics alternatifs tels que la péricardite, l'embolie pulmonaire ou la myocardiopathie. Dans l'idéal, un tracé devrait être enregistré lorsque le patient est symptomatique et comparé à un enregistrement fait après la résolution des symptômes. La comparaison avec un électrocardiogramme précédent (quand il existe) est d'un grand intérêt, en particulier dans les cas de pathologie cardiaque coexistante – hypertrophie ventriculaire gauche [34, 35] ou antécédent d'infarctus du myocarde. Des ondes Q profondes, compatibles avec un précédent infarctus, sont très évocatrices de la présence d'une athérosclérose coronaire étendue, mais ne permettent pas nécessairement de conclure à une instabilité actuelle.

Sus-décalage du segment ST et altérations de l'onde T sont les indicateurs électrocardiographiques les plus fiables d'angor instable [36, 37]. Si le contexte clinique s'y prête, une sous-dénivellement du segment ST > 1 mm (0,1 mV) dans deux ou plusieurs dérivations est très évocatrice d'un syndrome coronaire aigu, tout comme le sont aussi, bien que de façon moins spécifique, les ondes T inversées (> 1 mm) dans les dérivations à ondes R prédominantes. Une inversion symétrique profonde des ondes T dans les dérivations thoraciques antérieures est souvent liée à un fort degré de sténose de l'artère interventriculaire antérieure proximale. Des changements atypiques du segment ST et des altérations de l'onde T (< 0,1 mV) sont moins spécifiques. En fait, dans l'étude multicentrique sur les douleurs thoraciques, de telles modifications non spécifiques ont souvent été notées chez des patients dont on a en définitive considéré qu'ils ne souffraient pas de syndrome coronaire aigu. Au cours des accidents ischémiques se produisent parfois des épisodes transitoires de bloc de branche. Il faut bien comprendre qu'un électrocardiogramme entièrement normal n'exclut pas la possibilité d'un syndrome coronaire aigu. Dans plusieurs études, on s'est en fin de compte aperçu qu'environ 5 % des patients à ECG normaux renvoyés des urgences avaient soit un infarctus du myocarde aigu, soit un angor instable [38-40]. Toutefois, un ECG entièrement normal enregistré durant un épisode de douleurs thoraciques importantes doit attirer l'attention sur d'autres causes possibles des plaintes du malade.

L'élévation du segment ST indique une ischémie transmurale par occlusion coronaire. Persistante, elle caractérise un infarctus du myocarde évolutif. Une élévation transitoire du segment ST peut s'observer dans les syndromes coronaires aigus et particulièrement dans l'angor de Prinzmetal.

Pour détecter les modifications du segment ST ou en écarter l'hypothèse lors d'épisodes récurrents de douleurs thoraciques ou dans l'ischémie silencieuse, il est utile d'instaurer une surveillance continue multidérivation du segment ST.

Marqueurs biochimiques de lésion myocardique

La troponine T ou la troponine I cardiaque sont les marqueurs préférés de nécrose myocardique, car à la fois plus spécifiques et plus fiables que les enzymes cardiaques classiques telles la créatine-kinase (CK) ou son isoenzyme MB (CK-MB) dans ce contexte. On pense que toute élévation de la troponine T ou I cardiaque reflète une nécrose cellulaire myocardique irréversible. Dans un contexte d'ischémie myocardique (douleurs thoraciques, modifications du segment ST), il y a lieu de la cataloguer comme un infarctus du myocarde selon le récent document de consensus de la SEC et de l'ACC [5, 41].

Formé de trois protéines structurales distinctes (troponine I, C et T), le complexe troponinique est localisé sur le filament mince de l'appareil contractile dans le muscle, tant squelettique que cardiaque, régulant l'interaction dépendante du calcium de la myosine et de l'actine. Les isoformes cardiaques de ces trois troponines sont codées par des gènes différents, ce qui permet aux anticorps monoclonaux qui reconnaissent la séquence distincte d'acides aminés de les distinguer [41, 42]. Les isoformes cardiaques de la troponine T et de la troponine I sont exprimées exclusivement dans les myocytes cardiaques. Aussi la détection de troponine T ou I cardiaque est-elle spécifique d'une lésion du myocarde, attribuant par là-même à ces marqueurs un rôle de nouvel élément de référence [43]. Dans les situations – traumatisme musculaire squelettique, etc. – où le dosage de la CK-MB aboutit à un « faux positif », les troponines feront la lumière sur une éventuelle implication cardiaque. Chez les patients victimes d'un infarctus du myocarde, une hausse initiale des taux de troponines dans le sang périphérique s'observe au bout de 3 à 4 heures suite à leur libération par le pool cytosolique, avec une élévation persistante pendant un laps de temps qui peut aller jusqu'à 2 semaines, due à la protéolyse de l'appareil contractile. Grâce à cette forte hausse proportionnelle des troponines, reflétant leurs faibles concentrations plasmatiques chez le sujet sain, on a les moyens de détecter une lésion myocardique chez environ un tiers des patients présentant un syndrome coronaire aigu sans élévation de la CK-MB. Il

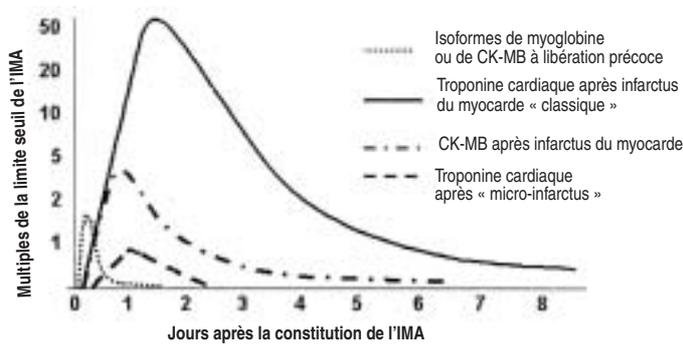


Figure 1 Courbe en fonction du temps des différents marqueurs biochimiques cardiaques. Reproduit avec l'autorisation de Wu AH et al. Clin Chem 1999 ; 45 : 1104.

importe de souligner que d'autres états menaçant le pronostic vital, comme une dissection aortique ou une embolie pulmonaire, peuvent aussi entraîner des taux excessifs de troponine et sont toujours à envisager dans le diagnostic différentiel.

On doit bien se dire que rechercher les troponines une seule fois au moment de l'arrivée du patient à l'hôpital n'est pas suffisant, puisque chez 10 à 15 % des malades, des déviations des troponines sont détectables au cours des heures qui suivent. En vue de démontrer ou d'exclure une lésion du myocarde, des prélèvements sanguins et des dosages répétés sont nécessaires 6 à 12 h après l'admission et, le cas échéant, après les épisodes suivants de douleurs thoraciques sévères. Si le dernier épisode de douleurs thoraciques du patient remonte à plus de 12 h avant la mesure initiale du taux de troponine, on peut se passer d'un second prélèvement en l'absence de tout autre indice de suspicion.

L'élévation des troponines cardiaques se produit aussi dans un contexte de lésion myocardique non ischémique, par exemple : myocardite, insuffisance cardiaque congestive sévère, embolie pulmonaire ou agents de chimiothérapie cardiotoxiques [44-46]. Il ne faut pas coller à ce phénomène une étiquette de résultat de test faux positif, mais plutôt y voir le reflet de la sensibilité du marqueur. De vrais résultats faux positifs ont été documentés pour la troponine T dans le contexte de myopathies squelettiques ou d'une insuffisance rénale chronique ; en ce qui concerne la troponine I, ils étaient liés à l'interaction des immunodosages avec des brins de fibrine ou des anticorps hétérophiles [47-50]. Les techniques de dosage actuelles ont largement triomphé de ces défauts, bien que de rares faux positifs puissent encore survenir.

Il n'y a pas de différence fondamentale entre la recherche de la troponine T et de la troponine I. Les différences entre résultats d'études s'expliquent pour l'essentiel par des critères d'inclusion qui varient, des différences dans le schéma de prélèvement et l'utilisation de dosages avec des seuils diagnostiques différents. Face à plusieurs fabricants de matériel de dosage de la troponine I, un seul sur

le marché fournit des matériels de dosage de la troponine T. Les recommandations du comité de consensus spécifient un seuil diagnostique pour l'infarctus du myocarde à l'aide des troponines cardiaques reposant sur le 99^e centile des taux chez les témoins sains plutôt que sur la comparaison à la CK-MB. L'imprécision acceptable (coefficient de variation) au 99^e percentile pour chaque dosage doit être $\leq 10\%$. Chaque laboratoire individuel doit régulièrement évaluer la fourchette de valeurs de référence dans son contexte propre. Pour la troponine T, on a montré que des taux seuils entre 0,01 et 0,03 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ étaient associés à une évolution cardiaque défavorable dans les syndromes coronaires aigus [51,52]. S'agissant de la troponine I, il est impératif de baser les limites de décision sur des études cliniques menées avec soin pour les dosages individuels de troponine I et de s'abstenir de les généraliser entre dosages de la troponine I différents. Une élévation légère ou modérée des troponines paraît comporter le plus haut risque précoce chez les patients atteints d'un syndrome coronaire aigu [53].

Si le syndrome coronaire aigu sans élévation de ST se stabilise cliniquement, un certain délai peut s'écouler avant la confirmation du diagnostic et le début du traitement. Ceci n'est pas forcément aussi critique que dans l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. Néanmoins, afin d'établir vite le diagnostic correct pour un triage rapide, il peut devenir avantageux de procéder à une recherche des marqueurs biochimiques sur le lieu d'intervention. Les tests à effectuer sur le lieu d'intervention sont des dosages réalisables soit directement au lit du malade, soit en des endroits « proches du malade » tels que les urgences, le centre d'évaluation des douleurs thoraciques ou l'unité de soins intensifs. Ce qui justifie cette recherche sur le lieu d'intervention, c'est son aptitude à fournir des résultats plus rapides. La mise en œuvre de tests à effectuer sur le lieu d'intervention s'impose quand il est impossible à un laboratoire central de fournir systématiquement des résultats dans les 45 à 60 min [54]. Lire le résultat de ces dosages n'exige ni qualification particulière, ni formation de longue durée. Les tests peuvent

donc être réalisés, à l'issue d'une formation adéquate, par les membres de l'équipe soignante les plus divers. Toutefois, la lecture de ces tests surtout qualitatifs se fait visuellement et s'avère dès lors dépendante de l'observateur. Une limitation potentielle est que l'évaluation visuelle ne permet qu'une classification binaire des résultats de tests sans information définitive au sujet de la concentration du marqueur dans le sang. Une lecture soignée, au temps exact indiqué spécifique du dosage et sous bon éclairage, est essentielle afin de réduire les erreurs d'interprétation de l'observateur, en particulier dans les cas de liaison marginale aux anticorps. Même la coloration la plus infime doit être lue comme un résultat de test positif.

La courbe de différents marqueurs de nécrose myocardique en fonction du temps est présentée dans la Fig. 1. La myoglobine est un marqueur relativement précoce, tandis que les élévations de la CK-MB ou de la troponine apparaissent plus tard. La troponine peut demeurer élevée pendant 1 ou 2 semaines chez les patients ayant un infarctus de grande taille, ce qui est susceptible de compliquer la détection d'une nécrose récidivante (nouvel infarctus) chez ceux dont l'infarctus est récent. Des mesures répétées de la CK-MB ou de la myoglobine sont ici les marqueurs préférés pour détecter un nouvel infarctus.

Recommandations

Chez les patients suspects de cardiopathie ischémique aiguë :

- (1) **Un ECG devra être enregistré au repos et une surveillance continue multidérivation du segment ST instaurée (ou enregistrements fréquents d'ECG lorsque la surveillance n'est pas disponible).**
- (2) **Un dosage de troponine T ou I sera fait à l'admission et, s'il est normal, on le répétera 6 à 12 heures plus tard.**
- (3) **La myoglobine et/ou les CK-MB massiques peuvent être mesurés chez les patients présentant des symptômes récents (< 6 h) en tant que marqueurs précoces d'infarctus du myocarde et chez ceux présentant une ischémie récidivante après un infarctus récent (< 2 semaines) afin de détecter un nouvel infarctus.**

Niveau de preuve : A

Évaluation du risque

Dans les cas de diagnostic établi de syndrome coronaire aigu (SCA), la stratégie de prise en charge à retenir chez tel ou tel patient donné dépend du risque perçu d'évolution vers l'infarctus du myocarde ou le décès.

Les syndromes coronaïres aigus englobent un groupe hétérogène de patients ne présentant pas le même tableau clinique, dont les différences se situent au niveau à la fois de l'étendue et de la sévérité de l'athérosclérose coro-

naire sous-jacente et qui ont des degrés variables de risque « thrombotique » aigu (c'est-à-dire de risque d'évolution vers l'infarctus) ^[55]. Afin de sélectionner le traitement approprié pour un patient individuel, il convient d'apprécier de façon répétée le risque d'événements ultérieurs. Cette évaluation doit se faire tôt, lors du diagnostic initial ou au moment de l'hospitalisation ; sur la base des informations cliniques immédiatement disponibles et des données biologiques obtenues sans difficulté. L'appréciation effectuée dans un premier temps sera modifiée par la suite à la lumière des symptômes persistants, du complément d'information basé sur les preuves électrocardiographiques d'ischémie, des résultats d'examen de laboratoire et de l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche. En dehors de l'âge et des antécédents de coronaropathie, ce sont l'examen clinique, l'ECG et les mesures biologiques qui apportent les éléments clés de l'évaluation du risque.

Facteurs de risque

L'âge et le sexe masculin sont associés à une plus grande sévérité de la coronaropathie et, de ce fait, à un risque majoré d'issue défavorable. Également associées à des événements ultérieurs plus fréquents, les précédentes manifestations de coronaropathie comme un angor sévère ou ancien, ou un antécédent d'IM. Une anamnèse de dysfonctionnement ventriculaire gauche ou d'insuffisance cardiaque congestive est un autre facteur de risque, de même que le diabète sucré et l'hypertension. En réalité, la plupart des facteurs de risque de coronaropathie bien connus sont aussi des indicateurs de risque de pronostic plus sombre dans la coronaropathie instable ^[56].

Tableau clinique

Le tableau clinique et le temps écoulé depuis le plus récent épisode d'ischémie, la présence d'angor au repos et la réponse au traitement médical fournissent d'importantes informations pronostiques ^[56-58]. La classification proposée par Braunwald, qui s'appuie sur ces constatations cliniques, est liée à l'issue clinique et il en a été fait usage dans des rapports scientifiques afin de définir les caractéristiques de la population ^[57, 59, 60]. Cependant, le choix du traitement optimal nécessite également la prise en compte d'autres indicateurs de risque ^[56, 58].

Électrocardiogramme

L'ECG est crucial non seulement pour le diagnostic, mais encore pour l'appréciation pronostique. Les patients qui ont une sous-dépression du segment ST sont à plus haut risque d'événements cardiaques ultérieurs que ceux présentant une inversion isolée de l'onde T, lesquels, à leur tour, sont exposés à un risque plus élevé que ceux dont l'ECG est normal à l'admission ^[61, 62]. Certaines étu-

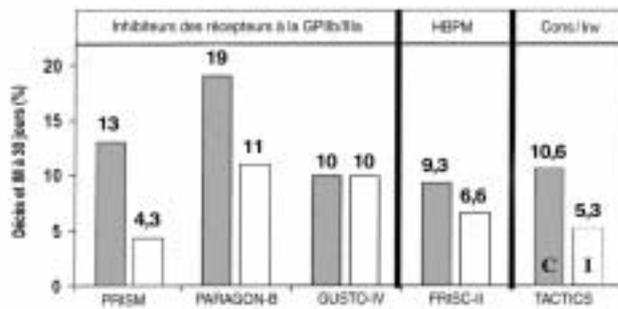


Figure 2 Décès ou IM chez les patients à troponines élevées dans des essais contemporains. ■ placebo □ traitement actif.

des ont jeté le doute sur la valeur pronostique d'une inversion isolée de l'onde T [63]. L'ECG standard au repos ne reflète pas suffisamment la nature dynamique de la thrombose coronaire et de l'ischémie myocardique. Près des deux tiers de tous les épisodes ischémiques dans la coronaropathie instable sont silencieux et, de ce fait, ont peu de chance d'être détectés par un ECG classique. La surveillance du segment ST par Holter peut avoir beaucoup d'intérêt, mais il s'agit pour le moment d'une analyse en différé limitée, qui fournit les résultats plusieurs heures ou jours après l'enregistrement. La surveillance électrocardiographique à 12 dérivation en ligne, continue, assistée par ordinateur, représente la méthode de choix. Les études de surveillance continue de ST ont révélé que 15 à 30 % des patients souffrant de coronaropathie instable ont des épisodes transitoires de modification du segment ST, principalement dans le sens d'une sous-dépression. Il existe chez eux un risque majoré d'événements cardiaques ultérieurs. La surveillance de ST ajoute des informations pronostiques indépendantes à l'électrocardiogramme au repos et aux autres paramètres cliniques habituels [64-69]. À 30 jours, le taux de décès/d'IM était de 9,5 % pour les patients avec > 0 à 2 épisodes ischémiques par jour, mais de respectivement 12,7 % et 19,7 % pour ceux avec > 2 à 5 ou > 5 épisodes [70].

Marqueurs de lésion myocardique

Les patients instables chez lesquels sont mesurés des taux excessifs de troponine ont une issue clinique à court et à long terme défavorable par rapport à ceux ne présentant pas d'élévation des troponines [71-73]. En particulier, ces marqueurs de nécrose myocardique sont liés au risque de (nouveau) infarctus et de décès cardiaque [74-84]. Toute élévation détectable des troponines cardiaques s'accompagne d'un risque majoré de décès et de nouvel infarctus. Le risque de décès est également corrélé au degré d'élévation des troponines [80, 85], mais Lindahl et al. ont montré qu'une élévation prononcée de ces dernières était associée à une forte mortalité à long terme ainsi

qu'à une fonction ventriculaire gauche altérée, mais à un risque faible de nouvel infarctus [86]. Le risque accru qui accompagne un taux excessif de troponine est indépendant des autres facteurs de risque comme les altérations de l'ECG au repos ou enregistré en continu, ou des marqueurs d'activité inflammatoire, et s'y ajoute [87, 88]. Les dosages de troponine sur le lieu d'intervention sont utiles pour identifier le risque à court terme des patients victimes de syndrome coronaire aigu. Par ailleurs, l'identification des patients à taux de troponine (cTnT ou cTnI) excessifs est aussi utile pour le choix du traitement approprié dans les cas de coronaropathie instable. De récents essais ont montré que les patients à troponines élevées bénéficient spécifiquement d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire ou anti-GPIIb/IIIa, ou encore d'une stratégie invasive, alors qu'un tel bénéfice n'a pas été observé chez les patients sans élévation des troponines [81, 89-92] (Fig. 2 et 3).

Marqueurs d'activité inflammatoire

Des taux de fibrinogène et de CRP à haute sensibilité augmentés ont été signalés comme marqueurs de risque dans le SCA, bien que les données ne se recoupent pas toujours [86, 93-95]. Par exemple, dans l'essai FRISC, un taux excessif de fibrinogène était associé à la fois au risque à court et à long terme de décès et/ou d'IM ultérieur. L'importance pronostique du fibrinogène était indépendante des résultats de l'ECG et des taux de troponine [93]. Toutefois, dans l'essai TIMI III, les concentrations en hausse de fibrinogène étaient liées à davantage d'épisodes ischémiques à l'hôpital, alors qu'il n'y avait pas de lien avec le décès ou l'IM ultérieur durant les 42 jours de suivi [94]. C'est chez les patients qui présentent des signes de lésion myocardique que la valeur pronostique de concentrations accrues de CRP semble la plus frappante [60, 93]. Dans certaines études, les concentrations augmentées de CRP ont paru liées avant tout au risque de décès lors du suivi à long terme, par opposition au taux de fibrinogène qui était lié aussi bien à l'infarctus du myocarde qu'à la mortalité ultérieure [90, 92, 93, 96]. Les taux de

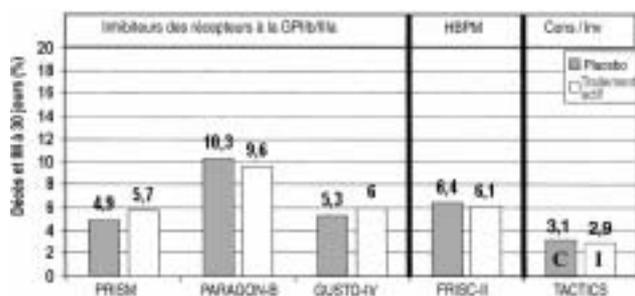


Figure 3 Décès ou IM chez les patients à troponines négatives dans des essais contemporains. Symboles idem Figure 2.

troponine T et de protéine C-réactive sont fortement liés au risque à long terme de décès cardiaque et constituent des facteurs de risque indépendants, mais leurs effets sont additifs vis-à-vis l'un de l'autre, de même qu'à l'égard des autres marqueurs cliniques. Des taux excessifs de peptide natriurétique de type B et d'interleukine 6 (IL-6) à l'admission sont fortement liés à la mortalité tant à court qu'à long terme [97].

En outre, des taux excessifs d'IL-6 semblent également identifier les patients qui tirent le plus grand bénéfice aussi bien d'une stratégie invasive précoce que d'un traitement antithrombotique au long cours [98]. Une augmentation précoce des molécules d'adhésion intercellulaires solubles (sICAM-1) et de l'interleukine 6 a été mise en évidence chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu et une étude plus détaillée de ces marqueurs apportera peut-être un éclairage supplémentaire sur la pathogénie des syndromes coronaires aigus [99].

Marqueurs de thrombose

Une association entre la production accrue de thrombine et une issue défavorable dans l'angor instable a été constatée sinon lors de tous les essais, du moins dans certains [100, 101]. Les déficits en protéine C, protéine S, résistance à la protéine C activée et antithrombine sont des défauts des systèmes anticoagulants qui accompagnent le développement d'une thromboembolie veineuse. Cependant jusqu'ici, aucun d'entre eux ne s'est vu rattaché à un risque majoré de syndromes coronaires aigus. On a associé une capacité fibrinolytique réduite à un risque accru d'événements coronariens futurs dans des études de population à base communautaire et dans l'angor instable [102-105]. Des rapports font état, pour l'un, d'un lien entre des concentrations augmentées de PAI-1 et un risque majoré de nouveaux événements coronariens chez les personnes ayant survécu à un IM [106], pour l'autre de concentrations augmentées de dimère D dans l'angor instable ainsi que dans l'IM aigu [107]. Il n'existe toutefois que peu d'essais à grande échelle de l'activité fibrinolytique dans la coronaropathie instable et de sa relation avec

les protéines de phase aiguë. À l'heure actuelle, les marqueurs hémostatiques ne sont pas recommandés pour la stratification du risque ou le choix d'un traitement chez les patients souffrant de coronaropathie instable considérés individuellement.

Échocardiographie

La fonction systolique ventriculaire gauche est une variable pronostique importante chez les patients atteints de cardiopathie ischémique et l'échocardiographie offre un moyen facile et exact de l'évaluer. Il se peut que soit détectée au cours de l'ischémie une hypokinésie ou une akinésie localisée transitoire dans des segments de la paroi du ventricule gauche, avec une mobilité pariétale normale à la résolution de l'ischémie. Lorsqu'on a pu les identifier, un dysfonctionnement ventriculaire gauche sous-jacent ou d'autres états sous-jacents comme une sténose aortique ou une myocardiopathie hypertrophique sont importants à la fois pour l'évaluation pronostique et pour la prise en charge.

Épreuves d'effort avant la sortie

Après stabilisation et avant la sortie, une épreuve d'effort est utile en vue de confirmer le diagnostic de coronaropathie chez les patients qui n'ont pas encore fait l'objet d'un diagnostic de certitude et afin de prévoir le risque à moyen et à long terme d'événements coronariens ultérieurs.

L'épreuve d'effort possède une valeur prédictive négative élevée [108-111]. Les paramètres reflétant les performances du cœur fournissent au moins autant d'informations pronostiques que ceux qui reflètent l'ischémie, les meilleures informations pronostiques étant obtenues avec les deux types de paramètres réunis [108, 110, 111]. Une proportion non négligeable de patients n'est pas capable de réaliser une épreuve d'effort et ceci est en soi-même associé à un pronostic sombre. L'ajout d'une technique d'imagerie pour détecter directement l'ischémie, telle que la scintigraphie de perfusion ou l'échocardiographie d'effort, accroît encore la sensibilité et la spécificité de pronostic, surtout chez la femme, bien qu'on ne dispose

toujours pas d'études pronostiques à long terme de grande envergure avec échocardiographie d'effort après un épisode de coronaropathie instable [112-115].

Angiographie coronaire

Cet examen fournit des informations inégales sur la présence et la sévérité de la coronaropathie. Les patients avec atteinte pluritronculaire, de même que ceux qui présentent une sténose du tronc gauche, sont exposés à un plus haut risque d'événements cardiaques graves [116]. Une évaluation angiographique des caractéristiques et de la localisation de la lésion responsable ainsi que d'autres est essentielle si l'on envisage la revascularisation : des lésions complexes, longues, lourdement calcifiées, des angulations et une extrême tortuosité du vaisseau constituent des indicateurs de risque, mais le risque le plus élevé est associé à la survenue de défauts de remplissage attestant un thrombus intrac coronaire.

Recommandations pour la stratification du risque

L'évaluation du risque doit allier précision et fiabilité, en même temps qu'elle sera de préférence disponible facilement et rapidement à faible coût. Les méthodes suivantes sont recommandées :

(A) Marqueurs de risque thrombotique, c'est-à-dire de risque aigu :

- a. récurrence de douleurs thoraciques ;
- b. sous-dépression du segment ST ;
- c. modifications dynamiques du segment ST ;
- d. taux élevé de troponines cardiaques ;
- e. thrombus à l'angiographie ;

(B) Marqueurs de pathologie sous-jacente, c'est-à-dire de risque à long terme :

B1 : marqueurs cliniques :

- a. âge ;
- b. anamnèse de précédent IM, de pontage aorto-coronarien préalable, de diabète, d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypertension ;

B2 : marqueurs biologiques :

- a. anomalies fonctionnelles rénales (créatinémie élevée et clairance de la créatinine réduite) ;
- b. marqueurs inflammatoires, élévation de la CRP, du fibrinogène, de l'IL-6 ;

B3 : marqueurs angiographiques :

- a. dysfonctionnement VG ;
- b. étendue des lésions coronaires.

Niveau de preuve pour tous les marqueurs : A

Options thérapeutiques

Les options thérapeutiques décrites dans ce paragraphe s'appuient sur les arguments en provenance de nombreux essais cliniques ou de méta-analyses dont le Tableau 5

donne un résumé. Cinq catégories de traitement sont discutées : anti-ischémiques, traitement antithrombotique, anti-agrégants plaquettaires, fibrinolytiques et revascularisation coronaire.

Agents anti-ischémiques

Ces médicaments diminuent l'utilisation d'oxygène par le myocarde (par le biais d'un ralentissement de la fréquence cardiaque, d'un abaissement de la pression artérielle ou d'une réduction de la contractilité VG) ou induisent une vasodilatation.

Bêtabloquants

Les arguments en faveur des effets bénéfiques des bêtabloquants dans l'angor instable se basent sur des données limitées d'essais randomisés, ainsi que sur des considérations physiopathologiques et une extrapolation de l'expérience dans l'angor stable et l'IM aigu. Les bêtabloquants inhibent les effets des catécholamines circulantes, et ce de manière compétitive. Dans les syndromes coronaires aigus sans élévation de ST, les principaux bénéfices du traitement par bêtabloquants sont liés à ses effets sur les récepteurs bêta-1 qui se traduisent par une baisse de la consommation myocardique d'oxygène.

Les premiers travaux à s'être intéressés aux bénéfices des bêtabloquants dans la CPI aiguë étaient à petite échelle et non contrôlés. Trois essais randomisés en double aveugle ont comparé bêtabloquants et placebo dans l'angor instable [117, 118]. Une méta-analyse a permis de supposer que le traitement bêtabloquant s'accompagnait d'une réduction relative de 13 % du risque d'évolution vers l'IM aigu [119]. S'il n'a été démontré dans ces relativement petits essais aucun effet significatif sur la mortalité dans l'angor instable, des essais randomisés de plus grande envergure des bêtabloquants chez des patients victimes d'un infarctus du myocarde aigu ou récent ont, de leur côté, mis en évidence un effet significatif sur la mortalité [120].

Les bêtabloquants sont recommandés dans le SCA en l'absence de contre-indications ; la voie intraveineuse est à privilégier chez les patients à haut risque (*niveau de preuve : B*). Rien ne prouve que tel ou tel bêtabloquant déterminé soit plus efficace pour l'obtention d'effets bénéfiques dans l'angor instable. Si la tolérance par le patient suscite des inquiétudes, par exemple en cas de pneumopathie préexistante ou de dysfonctionnement ventriculaire gauche, le choix s'orientera vers un produit d'action brève pour le traitement initial. La mise en route d'un traitement bêtabloquant parentéral nécessite une surveillance fréquente des signes vitaux et un enregistrement d'ECG de préférence continu. Un traitement oral sera ensuite instauré de façon à atteindre une fréquence cardiaque cible entre 50 et 60 pulsations·min⁻¹. Ne doivent pas recevoir de bêtabloquants les patients présentant

une altération de la conduction auriculoventriculaire, une anamnèse d'asthme ou un dysfonctionnement VG ^[121].

Dérivés nitrés

Le recours aux dérivés nitrés dans l'angor instable est largement étayé par des considérations d'ordre physiopathologique et par l'expérience clinique. Les bénéfices thérapeutiques des dérivés nitrés et de classes de médicaments semblables, comme les sydnominines, sont liés à leurs effets sur la circulation périphérique et coronaire. Leur principal bénéfice thérapeutique est lié selon toute probabilité aux effets veinodilatateurs qui entraînent une diminution de la charge initiale myocardique ainsi que du volume télédiastolique du ventricule gauche, aboutissant ainsi à une moindre consommation d'oxygène par le myocarde. À cela s'ajoute que les dérivés nitrés dilatent les coronaires normales et athérosclérotiques, augmentent le débit coronaire collatéral et inhibent l'agrégation plaquettaire.

Les essais entrepris avec les dérivés nitrés dans l'angor instable ont été jusqu'ici de petite envergure observationnelle ^[121-123]. Il n'y a pas d'essai randomisé contrôlé contre placebo pour confirmer les bénéfices de cette classe de médicaments vis-à-vis soit du soulagement des symptômes, soit de la réduction des événements indésirables cardiaques majeurs. Un essai randomisé où n'étaient inclus que 40 patients a comparé des préparations nitrées intraveineuse, orale et buccale et n'a pu trouver aucune différence significative en matière de soulagement des symptômes ^[124]. Un autre petit essai randomisé a comparé la nitroglycérine intraveineuse à la nitroglycérine administrée par voie buccale, sans qu'il en ressorte de différence ^[125]. Aucune donnée d'essai contrôlé n'existe pour indiquer l'intensité ou la durée optimale de traitement.

Chez les patients porteurs de SCA et justiciables d'un séjour en milieu hospitalier, les dérivés nitrés en intraveineuse peuvent être envisagés en l'absence de contre-indications (*niveau de preuve : C*). La posologie sera augmentée jusqu'au soulagement des symptômes ou à la survenue d'effets secondaires (céphalées ou hypotension notamment). Une limitation du traitement continu par dérivés nitrés est le phénomène de tolérance, lié aussi bien à la dose administrée qu'à la durée de traitement ^[126-128].

Une fois que les symptômes ont disparu, il convient de faire prendre le relais des dérivés nitrés en intraveineuse par des alternatives non parentérales avec des fenêtres appropriées sans nitrate. Une autre solution est d'utiliser des produits *nitrate-like* tels que les sydnominines ou les activateurs des canaux potassiques.

Activateurs des canaux potassiques

Un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo (étude IONA : Impact du nicorandil dans l'angor) a montré chez 5 126 patients présentant un angor

stable que le nicorandil (10 mg × 3/j pendant 2 semaines, augmenté à 20 mg × 3/j pendant 1,6 an) a réduit le décès cardiovasculaire, les IM non fatals et les hospitalisations non prévues pour angor de 15,5 % avec le placebo à 13,1 % sous nicorandil (hazard ratio : 0,83 [IC à 95 % : 0,72-0,97] $p = 0,014$). Cependant, la mortalité liée à une coronaropathie et les IM non fatals n'ont pas diminué significativement de 5,2 % à 4,2 % (hazard ratio : 0,79 [IC à 95 % : 0,61-1,02] $p = 0,068$) ^[129]. Aucune donnée spécifique n'est disponible dans les syndromes coronaires aigus.

Inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques sont des médicaments vasodilatateurs. Quelques uns d'entre eux exercent de plus des effets directs notables sur la conduction auriculoventriculaire et la fréquence cardiaque. Il y a trois sous-classes d'inhibiteurs calciques, chimiquement distinctes et dont les effets pharmacologiques diffèrent : les dihydropyridines (comme la nifédipine) ; les benzothiazépines (comme le diltiazem) ; et les phénylalkylamines (comme le vérapamil). Les agents de chaque sous-classe varient quant au degré de vasodilatation, de diminution de la contractilité myocardique et de retard de la conduction AV qu'ils provoquent. Un bloc auriculoventriculaire peut être induit par les phénylalkylamines. La nifédipine et l'amlodipine entraînent la vasodilatation artérielle périphérique la plus nette, alors que le diltiazem a le moins d'effet vasodilatateur. Toutes les sous-classes assurent une vasodilatation coronaire semblable.

Il existe plusieurs petits essais randomisés testant les inhibiteurs calciques dans l'angor instable. En général, ceux-ci se montrent sur le plan du soulagement des symptômes d'une efficacité qui apparaît équivalente à celle des bêtabloquants ^[130, 131]. Le plus grand essai randomisé, l'étude HINT, testait la nifédipine et le métoprolol selon un plan factoriel 2 × 2 ^[118]. Bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été observée, il y avait une tendance à un risque majoré d'infarctus du myocarde ou d'angor récidivant avec la nifédipine (comparée au placebo), tandis que le traitement par métoprolol ou une association des deux produits s'accompagnait d'une réduction de ces événements. Dans une étude, les patients souffrant d'angor instable ont été renvoyés sous un schéma bêtabloquant ou diltiazem, et suivis pendant 51 mois ^[132]. Le diltiazem a été associé à une augmentation non significative du taux de mortalité ajusté (33 % contre 20 %) et du risque de nouvelle hospitalisation ou de décès (hazard ratio : 1,4), mais dans deux autres essais, il semble légèrement bénéfique ^[133, 134].

D'après ce que laisse entrevoir une méta-analyse des effets des inhibiteurs calciques sur le décès ou l'infarctus non fatal dans l'angor instable, cette classe de médicaments ne prévient pas la constitution d'un infarctus du myocarde aigu, ni ne réduit la mortalité ^[135]. Plusieurs

Tableau 2 Décès et infarctus non mortels

	Date d'observation	HBPM	HBPM	HNF	OR	IC à 95 %
Court terme						
FRISC	0 à 6 jours	Daltéparine	3,9	3,6	1,07	0,63–1,8
ESSENCE	14 jours	Énoxaparine	4,6	6,1	0,75	0,55–1,02
TIMI-11B	14 jours	Énoxaparine	5,7	6,9	0,81	0,63–1,05
FRAXIS	14 jours	Nadroparine	4,9	4,5	1,08	0,72–1,62
Total					0,86	0,72–1,02
Long terme						
FRISC	6 à 45 jours	Daltéparine	4,3	4,7	0,92	0,54–1,57
ESSENCE	43 jours	Énoxaparine	6,2	8,2	0,73	0,56–0,96
TIMI-11B	43 jours	Énoxaparine	7,9	8,9	0,88	0,7–1,11
FRAXIS	90 jours	Nadroparine	8,9	7,9	1,16	0,85–1,58
Total					0,89	0,77–1,03

analyses de pools de données d'études d'observation suggèrent notamment que la nifédipine d'action brève s'accompagnerait peut-être d'un effet préjudiciable dépendant de la dose sur la mortalité chez les patients qui présentent une coronaropathie [136, 137]. D'autre part, des arguments plaident en faveur d'un rôle protecteur du diltiazem dans l'infarctus du myocarde non à élévation du segment ST [138] (*niveau de preuve : C*).

Les inhibiteurs calciques soulagent les symptômes chez les patients recevant déjà des dérivés nitrés et des bêtabloquants ; ils sont utiles dans certains cas de contre-indication du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques et dans le sous-groupe de patients atteints d'angor de Prinzmetal. La nifédipine ou les autres dihydropyridines ne doivent pas s'utiliser sans traitement bêtabloquant associé. On évitera de donner des inhibiteurs calciques aux patients dont la fonction ventriculaire gauche ou la conduction auriculoventriculaire est très altérée.

Traitement antithrombinique

La thrombose intracoronaire joue un rôle majeur dans les syndromes coronaires aigus. Le thrombus est constitué de fibrine et de plaquettes. La formation d'un thrombus peut être réduite et sa résolution facilitée par :

- les médicaments inhibant la thrombine, soit directement (hirudine), soit indirectement (héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire) ;
- les anti-agrégants plaquettaires (aspirine, ticlopidine, antagonistes des récepteurs à la GPIIb/IIIa) ;
- ou les fibrinolytiques.

Héparine et héparine de bas poids moléculaire

L'héparine non fractionnée a été adoptée en tant que traitement antithrombinique dans de précédentes directives pour le traitement de l'angor instable et de l'IM sans élévation de ST. Il n'empêche que les arguments en faveur de l'utilisation de l'héparine non fractionnée sont moins robustes que pour d'autres stratégies thérapeutiques [139]. Le maintien d'un contrôle antithrombinique thérapeuti-

que se heurte dans la pratique clinique à des taux imprévisibles de liaison de l'héparine aux protéines plasmatiques (que la réponse de phase aiguë amplifie). De plus, l'héparine a une efficacité limitée contre la thrombine riche en plaquettes et liée au caillot.

L'héparinothérapie s'accompagne en l'absence d'aspirine d'une moindre fréquence d'angor réfractaire ou d'infarctus du myocarde et de décès (critère mixte) comparée au placebo (réduction du risque relatif = 0,29) alors que la réduction du risque relatif pour l'aspirine comparée au placebo dans la même étude était de 0,56. L'association aspirine-héparine n'a pas eu d'effet protecteur significativement supérieur à celui de l'aspirine seule [140]. La réduction initiale des événements par l'héparine a été perdue à l'arrêt de cette dernière (rebond). En conséquence, rien n'indique un effet protecteur prolongé de l'héparine.

Dans une méta-analyse de l'effet de l'héparine ajoutée à l'aspirine chez des patients souffrant d'angor instable (six essais randomisés), il y avait un taux de décès ou d'infarctus du myocarde de 7,9 % dans le groupe aspirine + héparine et de 10,3 % dans le groupe aspirine seule (réduction du risque absolu = 2,4 % ; OR : 0,74 [IC à 95 % : 0,5–1,09] $p = 0,10$) [139] (*niveau de preuve : B*). Ainsi ces résultats ne fournissent-ils pas de preuve catégorique d'un bénéfice de l'ajout d'héparine à l'aspirine, mais il faut souligner qu'aucun essai à plus grande échelle et d'une puissance ad hoc n'a été mené. Néanmoins, les directives cliniques préconisent une stratégie comportant l'administration d'héparine non fractionnée avec l'aspirine comme extrapolation pragmatique des arguments disponibles.

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont en comparaison de l'héparine non fractionnée une activité anti-Xa renforcée par rapport à l'activité anti-IIa (antithrombinique). En outre, les HBPM témoignent d'une sensibilité diminuée au facteur plaquettaire 4 et possèdent un effet anticoagulant plus prévisible, avec de plus faibles taux de thrombopénie. Ces produits peuvent être

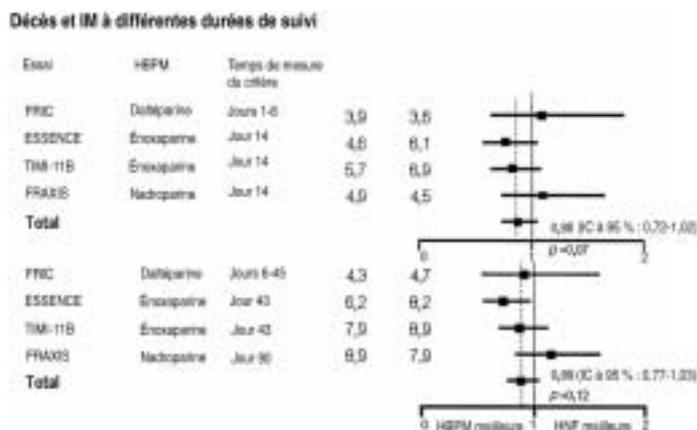


Figure 4 Comparaison d'héparines de bas poids moléculaire à des héparines non fractionnées chez des patients présentant un syndrome coronaire aigu. Odds ratio et intervalle de confiance à 95 %.

administrés par voie sous-cutanée sur la base d'une posologie ajustée en fonction du poids et n'exigent pas de surveillance biologique. Malgré quelques différences au niveau de la pharmacologie et de la demi-vie, différentes HBPM semblent avoir une activité semblable de prévention et de traitement de la thrombose veineuse. Chez des patients souffrant de SCA traités par l'aspirine, une comparaison entre héparines de bas poids moléculaire et placebo ou héparines non fractionnées a eu lieu dans plusieurs essais cliniques.

L'avantage de l'héparine de bas poids moléculaire sur le placebo en présence d'aspirine ainsi que la faisabilité de l'administration d'un tel traitement durant une longue période ont été démontrés dans le cadre de l'essai FRISC qui testait la daltéparine contre placebo chez des patients avec angor instable ou IM sans élévation de ST traités par l'aspirine [141].

Quatre essais randomisés ont comparé diverses héparines de bas poids moléculaire à l'héparine non fractionnée. Les éléments du schéma de ces essais concernant les critères d'entrée et le médicament à l'étude sont résumés dans le Tableau 1 et leurs principaux résultats dans le Tableau 2.

De cette méta-analyse des quatre essais ne se dégage aucune preuve convaincante d'une différence d'efficacité et de sécurité d'emploi entre les HBPM et l'héparine non fractionnée [142]. La méta-analyse a montré que les HBPM au long cours étaient associées à un risque significativement accru d'hémorragie importante (OR = 2,26 [IC à 95 % : 1,63 – 3,41] $p < 0,0001$).

En résumé, il existe chez les patients traités par l'aspirine des arguments convaincants à l'appui de la thèse selon laquelle les héparines de bas poids moléculaire sont meilleures que le placebo [141] (*niveau de preuve : A*). Deux essais ont fourni des données favorables à une HBPM (énoxaparine) en regard de l'héparine non frac-

tionnée lors de son administration en aigu [55, 143, 144] (Fig. 4). Ces résultats ont été confirmés à 1 an de suivi [145]. L'on peut ainsi conclure que pour les HBPM dans leur ensemble, le traitement aigu est au moins aussi efficace qu'avec l'héparine non fractionnée (*niveau de preuve : A*). Toutefois, l'énoxaparine a été supérieure à l'héparine non fractionnée dans les deux comparaisons tête-à-tête (pour le critère mixte décès/IM/angor récidivant).

Les héparines de bas poids moléculaire possèdent des atouts pratiques notables avec leur simplicité d'administration, leurs effets antithrombotiques d'une plus grande constance, le fait qu'elles autorisent à se passer de surveillance et un même profil de sécurité d'emploi que l'héparine non fractionnée. Les études d'observation ont également laissé entrevoir des profils de sécurité d'emploi semblables à celui de l'héparine non fractionnée en cas d'utilisation avec des antiglycoprotéines IIb/IIIa (études NICE) [146] et il ressort d'un essai randomisé de taille modérée ($n = 750$ patients) de l'énoxaparine contre héparine non fractionnée une sécurité d'emploi et une efficacité supérieures chez les patients sous eptifibatide (INTACT). Les arguments en faveur d'un traitement de plus longue durée par héparine de bas poids moléculaire, prescrit à titre externe, sont toutefois moins convaincants.

Inhibiteurs directs de la thrombine

Dans l'étude GUSTO IIb, on a testé l'inhibiteur direct de la thrombine hirudine contre héparine chez des patients qui présentaient un syndrome coronaire aigu mais ne recevaient aucun thrombolytique. Des bénéfices précoces (24 heures et 7 jours) ont été observés, qui n'étaient plus significatifs à 30 jours [147].

L'essai OASIS-2 comparait à l'héparine non fractionnée une plus forte dose d'hirudine pendant 72 h et le taux de décès cardiovasculaire ou de nouvel IM à 7 jours y a

été de 4,2 % pour le groupe héparine non fractionnée et 3,6 % pour l'hirudine ($p = 0,077$). Il y avait davantage de saignements importants (1,2 % contre 0,7 %) mais pas plus d'hémorragies menaçant le pronostic vital ni d'accidents vasculaires cérébraux [148].

Une analyse combinée des études pilotes OASIS-1 et des travaux OASIS-2 et GUSTO IIb indique une réduction du risque relatif de décès cardiovasculaire ou d'IM de 22 % à 72 heures, 17 % à 7 jours et 10 % à 35 jours [147, 148] (niveau de preuve : B). Cette analyse combinée est statistiquement significative à 72 heures et 7 jours et d'une signification limite à 35 jours ($p = 0,057$). L'hirudine a été homologuée pour les patients avec une thrombopénie induite par l'héparine, mais aucune des hirudines n'a d'autorisation de mise sur le marché pour les syndromes coronaires aigus.

Prise en charge des complications hémorragiques liées au traitement antithrombinique

On traite d'ordinaire un saignement discret en arrêtant simplement le traitement. En cas de saignement important du type hématomèse, méléna ou hémorragie intracrânienne, il peut s'imposer de recourir à des antidotes de l'héparine. Le risque d'induire un phénomène thrombotique rebond doit être évalué pour ces patients au cas par cas.

Les effets anticoagulants et hémorragiques de l'héparine non fractionnée sont contrecarrés par une concentration équimolaire de protamine sulfate, qui neutralise l'activité antifacteur IIa mais n'aboutit qu'à une neutralisation partielle de l'activité antifacteur Xa de l'héparine de bas poids moléculaire.

Anti-agrégants plaquettaires

Aspirine

L'acide acétylsalicylique inhibe la cyclo-oxygénase-1, bloque la formation de thromboxane A₂, et il en résulte que l'agrégation plaquettaire induite par cette voie se trouve bloquée. Il a systématiquement été mis en évidence dans trois essais que l'aspirine diminuait les taux de décès ou d'IM chez les patients qui présentent un angor instable [140, 149, 150].

Une méta-analyse a montré que 75 à 150 mg d'aspirine s'avéraient aussi efficaces que des doses plus élevées. Dans le cas de l'IM aigu, le traitement anti-agrégant (presque exclusivement à base d'aspirine) se traduit par un nombre inférieur d'événements vasculaires pour 1 000 patients traités [151]. En plus du bénéfice précoce établi dans ces études, un bénéfice à long terme est obtenu en poursuivant l'aspirine. Les effets secondaires digestifs sont relativement peu courants à ces faibles doses mais il y a quelques contre-indications, dont l'ulcère gastroduodénal en poussée évolutive, les saignements locaux ou les diathèses hémorragiques. L'allergie

est rare. Dès lors, en l'absence de contre-indications, on préconise l'aspirine chez tous les patients suspects de syndrome coronaire aigu en traitement d'attaque (niveau de preuve : A) et au long cours par la suite (niveau de preuve : A).

Antagonistes des récepteurs à l'ADP : thiényopyridines

La ticlopidine et le clopidogrel sont des inhibiteurs de l'ADP entraînant une inhibition de l'agrégation plaquettaire. La ticlopidine a fait l'objet d'une étude unique [152] mais l'intolérance à ce médicament est relativement fréquente en raison de troubles digestifs ou de réactions allergiques. Une neutropénie ou une thrombopénie peut de plus se produire. La ticlopidine a été remplacée par le clopidogrel.

Le clopidogrel a été étudié chez des patients porteurs d'un SCA traités par l'aspirine (75 à 325 mg) dans un grand essai clinique (CURE) de 12 562 patients [153]. Les patients hospitalisés dans le délai de 24 heures après que soient apparus des symptômes avec altérations de l'ECG ou élévation des enzymes cardiaques ont été randomisés à une dose d'attaque de 300 mg de clopidogrel suivis de 75 mg une fois par jour contre placebo pendant une durée médiane de 9 mois. Le traitement a permis une réduction significative du premier critère principal (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral), passé de 11,4 % à 9,3 % (RRA = 2,1 % ; risque relatif : 0,80 [IC à 95 % : 0,72–0,90] $p < 0,001$). Le taux de chaque composant tendait aussi à être plus faible dans le groupe clopidogrel, mais la différence la plus importante a été observée dans les taux d'infarctus du myocarde (RRA = 1,5 % ; risque relatif : 0,77 [IC à 95 % : 0,67–0,89]). Le taux d'ischémie réfractaire a accusé une baisse significative ($p = 0,007$) de 2,0 % à 1,4 % au cours de l'hospitalisation initiale (RRA = 0,6 % ; risque relatif : 0,68 [IC à 95 % : 0,52–0,90]) mais ne différait pas significativement après la sortie (7,6 % dans les deux groupes). Les saignements importants étaient relativement plus répandus dans le groupe clopidogrel (3,7 % contre 2,7 % [+1 %] ; risque relatif : 1,38 [IC à 95 % : 1,13–1,67] $p = 0,001$) ; le nombre de patients justiciables de la transfusion de deux ou plusieurs unités était supérieur dans le groupe clopidogrel par rapport au placebo (2,8 % contre 2,2 % ; $p = 0,02$). La fréquence des saignements importants était à peu près la même dans la phase de traitement précoce (< 30 jours) que par la suite (> 30 jours après la randomisation) (2,0 % et 1,7 %). Il y avait significativement plus de saignements discrets dans le groupe clopidogrel que dans le groupe placebo (5,1 % contre 2,4 % ; $p < 0,001$). Un nombre légèrement inférieur de patients du groupe clopidogrel a subi une revascularisation coronaire (36 % contre 36,9 %). Néanmoins, il est intéressant de considérer les 1 822 patients soumis à un pontage dans le groupe clo-

pidogrel. Globalement, les épisodes de saignement important n'étaient pas en nombre significativement supérieur après PAC (1,3 % contre 1,1 %). Chez les 912 patients qui n'ont arrêté le médicament à l'étude que 5 jours avant leur opération, toutefois, le taux de saignements importants était plus élevé dans le groupe clopidogrel (9,6 % contre 6,3 % ; $p = 0,06$).

Une nette majoration du risque hémorragique s'est produite alors que la dose d'aspirine augmentait de ≤ 100 mg à 100–300 mg à > 300 mg tant chez les patients traités par placebo (respectivement 2,0 %, 2,2 % et 4,0 % de saignements importants) que chez ceux traités par clopidogrel (2,5 %, 3,5 % et 4,9 %). Ni dans CURE, ni dans l'analyse coopérative d'anti-agrégants plaquettaires, il n'y a eu de preuve nette d'une issue améliorée sous de plus fortes doses d'aspirine. On recommande donc d'utiliser le clopidogrel conjointement avec des doses d'entretien ≤ 100 mg d'aspirine.

Recommandations

Le clopidogrel est recommandé dans le SCA pour le traitement en aigu et le traitement de plus longue durée pendant au minimum 9 à 12 mois (*niveau de preuve : B*). Au-delà de cette période, le traitement dépendra de l'état de risque du patient et du jugement clinique individuel. Le clopidogrel devra être donné aux patients souffrant d'un SCA chez lesquels est prévue une angiographie, à moins de la probabilité d'un transfert du patient en chirurgie d'urgence (dans les 5 jours).

On peut également préconiser le clopidogrel pour le traitement immédiat et au long cours chez les patients intolérants à l'aspirine (CAPRIE) ^[154], et il est recommandé en cas de pose d'un stent ^[155] (*niveau de preuve : B*).

Inhibiteur des récepteurs à la glycoprotéine IIb/IIIa

Les récepteurs GPIIb/IIIa activés se lient au fibrinogène pour former des ponts entre les plaquettes activées, conduisant à la formation de thrombi plaquettaires. Des inhibiteurs directs des récepteurs à la glycoprotéine IIb/IIIa ont été mis au point et on les a testés dans diverses circonstances où l'activation des plaquettes joue un rôle majeur, en particulier chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée, les patients admis avec un syndrome coronaire aigu et les patients recevant un traitement thrombolytique pour infarctus du myocarde aigu.

Quatre inhibiteurs intraveineux des récepteurs GPIIb/IIIa ont été étudiés de façon approfondie dans les syndromes coronaires aigus. L'abciximab est un anticorps monoclonal. Il s'agit d'un inhibiteur non spécifique, avec une liaison étroite aux récepteurs et une lente réversibilité de l'inhibition plaquettaire à l'arrêt du traitement.

L'eptifibatide est un peptide cyclique qui inhibe sélectivement les récepteurs à la glycoprotéine IIb/IIIa. Il a une demi-vie brève et la fonction plaquettaire se rétablit

2 à 4 h après l'arrêt du traitement. Le tirofiban est une petite molécule non peptidique imitant la séquence tripeptidique du fibrinogène. Le blocage des récepteurs est rapide (5 min), sélectif et réversible en peu de temps (4 à 6 h). Le lamifiban est un inhibiteur sélectif de synthèse des récepteurs non peptidiques avec une demi-vie de l'ordre de 4 h.

Plusieurs inhibiteurs oraux des récepteurs GPIIb/IIIa : orbofiban, sibrafiban, léfradafiban et autres, ont été étudiés récemment ^[156].

Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa et intervention coronaire percutanée. Chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP), l'administration en parallèle d'inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa diminue toujours les complications thrombotiques, l'infarctus du myocarde périprocédural notamment (essais EPIC, CAPTURE, EPILOG, EPISTENT, RESTORE, IMPACTIL, ESPRIT) ^[157–162].

Le critère mixte de décès, d'infarctus du myocarde et de réintervention sur le vaisseau cible était le critère principal et il a été réduit de façon significative dans la plupart de ces études. Une méta-analyse de l'ensemble des essais avec l'abciximab a également révélé une réduction de la mortalité ultérieure si l'on administrait de l'abciximab pendant et après l'ICP. L'étude TARGET a comparé deux inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa, l'abciximab et le tirofiban, au moment de l'ICP chez des patients présentant un syndrome coronaire aigu ^[163]. L'abciximab est apparu supérieur au tirofiban à 30 jours (décès et IM : 6,3 % contre 9,3 % ; $p = 0,04$) et 6 mois (7,1 % contre 9,6 % ; $p = 0,01$), mais la différence n'était pas significative à 1 an de suivi.

Au vu de ces résultats, le traitement par inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa est recommandé chez tous les patients présentant un SCA et subissant une ICP (*niveau de preuve : A*). La perfusion doit être poursuivie pendant 12 h (abciximab) ou 24 h (eptifibatide, tirofiban) après l'intervention.

Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa dans les syndromes coronaires aigus.

Chez les patients admis avec un syndrome coronaire aigu, l'usage systématique d'inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa en plus d'aspirine et d'une héparine non fractionnée « standard » a été étudié dans sept grands essais randomisés : CAPTURE, PRISM, PRISM-PLUS, PURSUIT, PARAGON-A, PARAGON-B, GUSTO-IV ACS ^[164, 165–169] (Tableaux 3 et 4).

Abciximab. Deux essais ont été réalisés avec l'abciximab dans le SCA : CAPTURE avait un effectif de 1 265 patients souffrant d'angor instable réfractaire chez qui était prévue une intervention percutanée et le médicament a été administré depuis environ 24 h avant l'intervention jusqu'à 1 h après ^[164]. GUSTO-IV ACS, en revanche, a étudié l'effet de l'abciximab sur des patients

qui présentaient un SCA mais ne devaient pas subir de revascularisation précoce, celle-ci étant fortement découragée. Cet essai incluait 7 800 patients ^[169].

Tirofiban. PRISM incluait 3 232 patients avec un angor au repos moins de 24 h avant la randomisation et soit des altérations de l'ECG indicatrices d'ischémie, soit une anamnèse de coronaropathie ^[165].

PRISM-PLUS portait sur des patients à risque un peu plus élevé, présentant un angor instable et des altérations « ischémiques » de l'ECG au cours des 12 h avant l'inclusion ^[166]. Trois branches de traitement ont été comparées ; le schéma tirofiban à la même dose que dans PRISM sans héparine a dû être arrêté en raison d'un taux accru de mortalité chez les 345 premiers patients ^[166].

Eptifibatide. Dans le plus grand essai (PURSUIT), 10 948 patients victimes d'un SCA symptomatique dans les 24 h précédant l'inclusion, avec soit un électrocardiogramme anormal, soit une élévation des enzymes cardiaques, ont été randomisés pour recevoir un bolus d'eptifibatide suivi d'une perfusion de 72 h au maximum ou un placebo ^[167].

Lamifiban. Il y a eu deux essais menés avec le lamifiban : PARAGON-A qui incluait 2 282 patients et PARAGON-B qui en incluait 5 225 mais où le médicament à l'étude était donné à des doses différentes (bolus de 500 µg suivi d'une perfusion de 1,0 à 2,0 µg·min⁻¹ contre bolus de 180 µg·kg⁻¹ suivi d'une perfusion de 1,3 ou 2,0 µg·kg⁻¹·min⁻¹ dans PARAGON-A) ^[168, 170].

Les Tableaux 3–4 résument le schéma, les caractéristiques et les résultats de ces essais. Globalement, l'emploi d'anti-GPIIb/IIIa s'accompagne d'une réduction modeste mais significative des décès ou des IM à 30 jours chez les patients qui présentent un syndrome coronaire aigu sans élévation du segment ST (Fig. 5). Suivi d'une intervention coronaire percutanée ou d'un pontage, le traitement médical par inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa pendant les premiers jours après l'admission permet une réduction significative, de 4,3 à 2,9 %, des décès et des IM non fatals à 72 h (Fig. 6).

Par la suite, chez des patients subissant une intervention coronaire percutanée dans CAPTURE ^[164], ainsi qu'au sein du sous-groupe de patients chez lesquels a été mise en œuvre la même procédure dans PURSUIT ^[167] et PRISM-PLUS ^[166], une réduction de 8,0 à 4,9 % des événements liés à l'intervention a été observée ($p = 0,001$). Peu d'événements sont survenus plus de 2 jours après l'ICP chez ces patients et aucun effet supplémentaire du traitement n'était visible à un maximum de 30 jours de suivi (Fig. 6).

Dans les plus grands essais contrôlés contre placebo d'inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa chez des patients avec un syndrome coronaire aigu, le bénéfice du traitement était particulièrement visible en cas de revasculari-

sation coronaire précoce ^[164, 166, 167]. Une méta-analyse faite par Boersma ^[171] a montré un fort effet du traitement (décès et IM) chez les patients subissant une ICP, mais aucun chez ceux n'en subissant pas (Fig. 7). Une intervention (ICP ou pontage aorto-coronarien) effectuée dans les 5 jours en association avec des anti-GPIIb/IIIa a induit une réduction de 3 % du risque absolu de décès et d'IM (réduction du risque relatif : 0,79 [IC à 95 % : 0,68–0,91]). Lors d'une intervention dans les 30 jours, la réduction du risque absolu était de 1,7 % (réduction du risque relatif : 0,89 [IC à 95 % : 0,80–0,98]).

Dans trois essais (CAPTURE, PRISM et PARAGON-B) ^[164, 165, 170], les bénéfices d'un traitement par inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa ont été particulièrement visibles chez les patients admis avec une élévation des taux de troponine T cardiaque ou de troponine I cardiaque (Fig. 2 et 3) – observation en accord avec l'idée que des taux excessifs de troponines cardiaques reflètent une lésion myocardique minime résultant d'embols plaquettaires. Ces patients semblent présenter une thrombose intracoronaire permanente en évolution, qu'un traitement anti-agrégant puissant est capable de réduire efficacement. Par opposition, aucun bénéfice n'a été observé chez les patients à troponines élevées de GUSTO-IV. Le traitement par un inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa ajouté à l'aspirine et à l'héparine à faible dose ajustée en fonction du poids doit être envisagé dans tous les cas de syndrome coronaire aigu avec un taux excessif de troponine T ou de troponine I lorsque est prévue chez le patient une revascularisation précoce (*niveau de preuve : A*). Il n'y a eu aucun bénéfice pour les patients à troponines négatives.

À partir d'une méta-analyse de six essais randomisés, il a été démontré que les patients diabétiques avec un syndrome coronaire aigu retirent un bénéfice particulier des inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa. Chez 6 458 diabétiques, ce traitement anti-agrégant s'est accompagné d'une réduction significative de la mortalité à 30 jours, de 6,2 à 4,6 % (risque relatif : 0,74 [IC à 95 % : 0,59–0,92], $p = 0,007$). Chez 1 279 patients diabétiques subissant une ICP au cours de l'hospitalisation index, le recours à des inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa s'est accompagné d'une réduction de la mortalité à 30 jours de 4,0 à 1,2 % (RRA : 2,8 % ; risque relatif : 0,30 [IC à 95 % : 0,14–0,69] $p = 0,002$) ^[172]. Les anti-GPIIb/IIIa sont donc recommandés, en particulier chez les patients diabétiques avec un syndrome coronaire aigu.

Enfin existent dans le niveau d'effet anti-agrégant plaquettaire des inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa de sérieuses variations d'un patient à l'autre. L'étude GOLD conduite avec un appareil au lit du malade a montré que les patients dont l'agrégation plaquettaire était inhibée à moins de 95 % au temps 10 min avaient, par rapport à ceux chez qui elle l'était à 95 % ou plus (6,4 % ; $p = 0,006$), la plus grande incidence d'événements car-

Tableau 3

	CAPTURE		PRISM		PRISM-PLUS		PARAGON-A		PURSUIT		PARAGON-B		GUSTO-IV ACS	
	1993 à 1995	1994 à 1996	1994 à 1996	1994 à 1996	1995 à 1996	1995 à 1996	1995 à 1996	1995 à 1997	1998 à 1999	1998 à 2000				
Période de recrutement	1 265	3 232	1 915	2 282	2 282	10 948	5 225	7 800						
Nombre de patients	< 48 h	< 24 h	< 12 h	< 12 h	< 12 h	< 24 h	< 12 h	< 24 h	< 12 h	< 24 h				
Dernière douleur thoracique	Oui	> 1,0 mm	> 1,0 mm	> 1,0 mm	> 0,5 mm	> 0,5 mm	> 0,5 mm	> 0,5 mm	> 0,5 mm	> 0,5 mm				
Preuves d'ischémie	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	> LSN	> LSN	> LSN	> LSN	> LSN				
Sous-décalage de ST	< 2 LSN													
Inversion onde T	Abciximab	Tirofiban	Tirofiban	Lamifiban	Lamifiban	Eptifibatide	Lamifiban							
Élévation des troponines	0,25 mg.kg ⁻¹	0,6 µg.kg ⁻¹	0,4 µg.kg ⁻¹	300 ou 750 µg	500 µg	180 µg.kg ⁻¹	500 µg							
Médicament étudié	10 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	0,15 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	0,1 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	1 ou 5 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	1,3 ou 2 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	1,0 à 2,0 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	0,125 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹							
Bolus	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui							
Perfusion	> 1 h après ACTP	48 h	48 à 96 h	72 à 100 h	72 à 96 h	72 à 120 h	24 ou 48 h							
Héparine	250 mg – minimum	300 à 325 mg	325 mg	75 à 325 mg	80 à 325 mg	150 à 325 mg	150 à 325 mg							
Durée de perfusion	50 mg													
Aspirine	250 mg – minimum	300 à 325 mg	325 mg	75 à 325 mg	80 à 325 mg	150 à 325 mg	150 à 325 mg							
Aspirine	50 mg													
Groupe contrôle														
Aspirine	250 mg – minimum	300 à 325 mg	325 mg	75 à 325 mg	80 à 325 mg	150 à 325 mg	150 à 325 mg							
Héparine	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui							
Traitements complémentaires														
ICP (angioplastie)	Tous les patients	Non prévue	Si indiquée par l'angiographie	À la discrétion de l'investigateur	À la discrétion de l'investigateur	À la discrétion de l'investigateur	À la discrétion de l'investigateur							
PAC (pontage)	Si ACTP compliquée	Découragé < 48 h	48 à 96 h après random.	Découragé < 24 h	Découragé < 24 h	Découragé < 24 h	Découragé < 48 h							
Efficacité														
Objetif primaire	Décès / IM / réintervention	Décès / IM / IR	Décès / IM / IR	Décès / IM	Décès / IM	Décès / IM	Décès / IM							
Date	30 jours	48 h	7 jours	30 jours	30 jours	30 jours	30 jours							
Définition IM (CK ou CK-MB)	3 LSN	2 LSN	2 LSN	2 LSN	2 LSN	1 LSN	2 LSN							
IM si ICP (CK ou CK-MB)														
IM si PAC (CK ou CK-MB)														

Tableau 4

	Médicament étudié	%	OR	IC à 95 %
Mort ou IM à 120 h				
PRISM	Tirofiban	3	0,77	0,53–1,13
	Placebo	3,9		
PRISM-PLUS	Tirofiban	4,1	0,56	0,36–0,87
	Placebo	7,2		
PARAGON-A	Lamifiban	4,5	0,75	0,43–1,32
	Placebo	5,9		
PURSUIT	Eptifibatide	8,6	0,83	0,72–0,95
	Placebo	10,1		
PARAGON-B	Lamifiban	5,7	0,93	0,74–1,17
	Placebo	6,1		
GUSTO-IV ACS	Abciximab 24 h	3,2	0,85	0,63–1,15
	Abciximab 48 h	3,4	0,92	0,69–1,23
	Placebo	3,7		
Total	Médicament (<i>n</i> = 15 562)	5,9	0,84	0,85–0,99
	Placebo (<i>n</i> = 11 489)	7,3		
Mort ou IM à 30 jours				
PRISM	Tirofiban	5,8	0,8	0,6–1,06
	Placebo	7,1		
PRISM-PLUS	Tirofiban	8,7	0,7	0,5–0,98
	Placebo	11,9		
PARAGON-A	Lamifiban	11,6	0,99	0,68–1,44
	Placebo	11,7		
PURSUIT	Eptifibatide	14,2	0,89	0,79–1,00
	Placebo	15,7		
PARAGON-B	Lamifiban	10,6	0,92	0,77–1,09
	Placebo	11,5		
GUSTO-IV ACS	Abciximab 24 h	8,2	1,02	0,83–1,24
	Abciximab 48 h	9,1	1,15	0,94–1,39
	Placebo	8		
Total	Principe actif (<i>n</i> = 15 562)	11,3	0,91	0,85–0,99
	Placebo (<i>n</i> = 11 489)	12,5		

Tableau 5

Traitement	Bénéfice précoce Réduction de l'ischémie	Bénéfice précoce Prévention décès / IM	Effets prolongés du bénéfice précoce	Réduction supplémentaire à long terme décès / IM	Classe	Références
Bêta-bloquants	A	B	B	A	I	117, 118
Dérivés nitrés	C	–	–	–	I	121–128
Antagonistes calciques	B	B	–	–	II	118, 132–138
Aspirine	–	A	A	A	I	139, 140
Thiénopyridine	B	B	B	B	I	153
Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa	A	A	A	A	II	160–182
Héparine non fractionnée	C	B	–	–	I	139, 140, 149
HBPM	A	A	A	C*	I	141–145
Antithrombines directs	–	A	A	–	I	147, 148
Revascularisation	C	B	B	B	I	52, 183, 157–163, 184

* Dans un groupe sélectionné de patients.

diaques majeurs à l'hôpital (14,4 %) [173]. Il est possible que cette approche en vue d'identifier le niveau thérapeutique d'inhibition de l'activité de liaison à la GPIIb/IIIa

améliore l'efficacité et réduise les complications hémorragiques, mais on aurait besoin d'un complément de travaux.

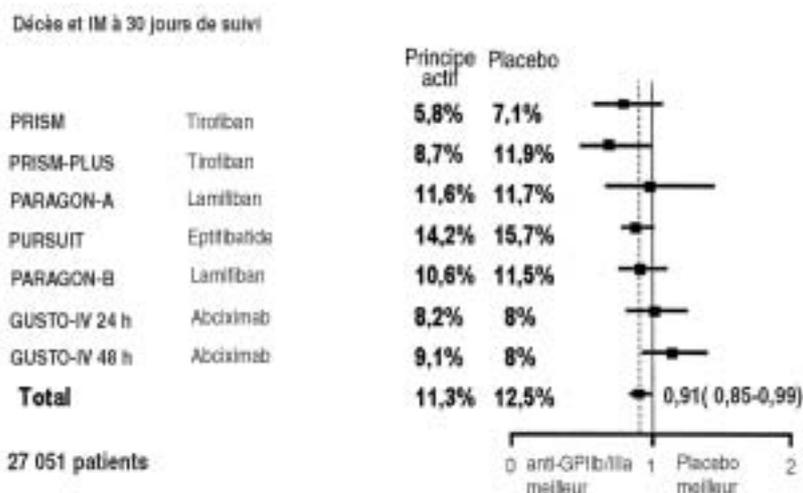


Figure 5 Anti-GPIIb/IIIa contre traitement classique dans six essais. Odds ratio et intervalle de confiance à 95 %.

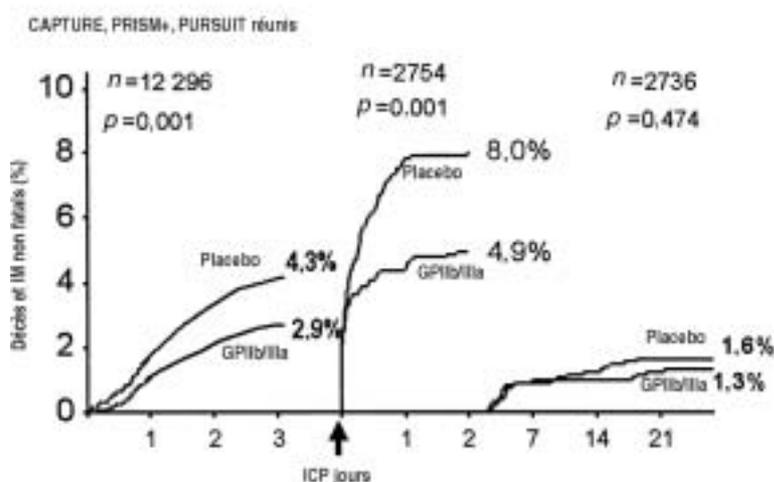


Figure 6 Anti-GPIIb/IIIa contre placebo chez des patients victimes d'un syndrome coronaire aigu subissant une intervention coronaire percutanée.

Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa et pontage coronaire. Un effet anti-agrégant plaquettaire peut se traduire par des complications hémorragiques, soit spontanées, soit se produisant au moment de la chirurgie cardiaque. Il a toutefois été démontré que lorsque étaient prises des mesures appropriées pour assurer une hémostase suffisante, on pouvait opérer sans danger les patients recevant des médicaments de ce type. Les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa doivent être arrêtés avant (4 heures) la chirurgie cardiaque ou au moment de celle-ci. L'éptifibatide et le tirofiban ont une demi-vie brève, de sorte que la fonction plaquettaire se trouve rétablie, du moins partiel-

lement, à la fin de la procédure nécessitant une hémostase. La demi-vie de l'abciximab est plus longue. Face à une hémorragie surabondante chez des patients préalablement traités par l'abciximab, des transfusions de plaquettes fraîches peuvent être administrées.

Inhibiteurs oraux des récepteurs GPIIb/IIIa. Quatre essais se sont penchés sur le traitement au long cours par inhibiteurs oraux des récepteurs GPIIb/IIIa dans les syndromes coronaires aigus ou après intervention coronaire. Il n'existe aucun bénéfice de ce traitement au long cours (OPUS, TIMI-14, EXCITE, SYMPHONY 1 et 2). En

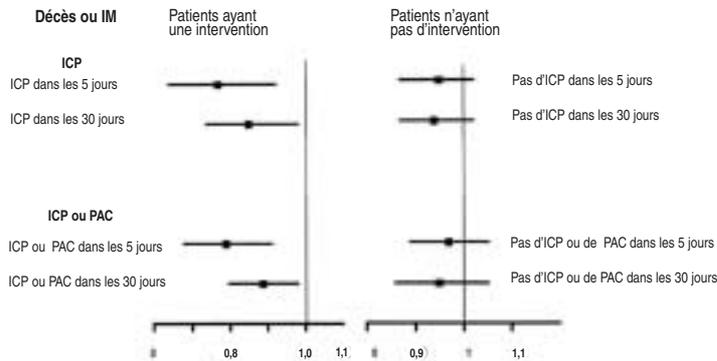


Figure 7 Anti-GPIIb/IIIa chez des patients victimes d'un syndrome coronaire aigu : patients ayant une ICP et patients n'ayant pas d'ICP.

fait, une augmentation modeste mais significative de la mortalité était visible dans une méta-analyse des patients ayant reçu des anti-GPIIb/IIIa oraux ^[156].

Prise en charge des complications liées à l'administration d'anti-GPIIb/IIIa. Avec les anti-agrégants plaquettaires et particulièrement les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa, il y a un lien évident entre le risque hémorragique et la dose d'héparine associée, ce qui conduit à préconiser des schémas spécifiques de réduction de la posologie d'héparine. Dans le contexte d'une ICP, il est recommandé de limiter notablement les doses d'héparine à 70 UI·kg⁻¹ avec un TCA cible de 200 s. En cas de survenue de complications locales telles qu'un hématome important ou un saignement ininterrompu au site de ponction, une intervention chirurgicale sera éventuellement nécessaire.

Une thrombopénie peut se produire chez un faible pourcentage de patients durant l'administration d'inhibiteurs parentéraux des récepteurs GPIIb/IIIa : le chiffre des plaquettes est tombé en dessous de 50 000·mm⁻³ chez moins de 1 % des patients dans PRISM-PLUS ou GUSTO-IV ACS (24 h). L'arrêt du traitement permet généralement le retour à une numération plaquettaire normale ^[166, 169]. Enfin, la ré-administration peut poser un problème en ce qui concerne l'abciximab, du fait de son immunogénicité inhérente. Dans la pratique, le registre de ré-administration montre pour la nouvelle administration une sécurité d'emploi et une efficacité semblables à celles de l'administration princeps ^[174, 175].

La plupart des essais avec les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa ont été effectués en association avec l'héparine non fractionnée ; il s'avère toutefois impératif de procéder à une évaluation du risque hémorragique d'un traitement associant héparine de bas poids moléculaire et inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa. Dans l'essai ACUTE II mené avec le tirofiban associé à l'énoxaparine, aucune différence n'est apparue dans les taux de sai-

gnements importants et discrets ^[176]. Une étude d'observation (NICE 3) a montré que le traitement par énoxaparine et des inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa (abciximab, eptifibatide ou tirofiban) ne provoque pas davantage de saignements importants hors PAC et que l'on peut sans danger pratiquer une intervention coronaire percutanée chez les patients qui reçoivent cette association. Toutefois, chez les patients de GUSTO-IV ACS recevant de l'abciximab, les saignements importants ont eu tendance à survenir plus fréquemment pour l'abciximab que pour le placebo dans la cohorte aussi bien daltéparine qu'héparine non fractionnée (3,8 %) ^[169], en parallèle à une fréquence considérablement supérieure des saignements discrets sous abciximab au sein de la cohorte daltéparine (46,4 % contre 27,4 % ; *p* < 0,001). Les saignements discrets étaient considérablement plus courants chez les personnes âgées et les femmes, qui ont donc plus de risque ^[177].

Traitement fibrinolytique

Il a été démontré qu'un traitement fibrinolytique diminue la quantité de thrombi intracoronaires et améliorerait significativement la survie chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu et une élévation du segment ST ^[178]. Par contre, dans plusieurs études menées avec la streptokinase, l'APSAC, le t-PA ou l'urokinase, un effet nocif a toujours été observé chez ceux souffrant d'angor instable ^[179-182]. Le risque de décès et d'IM pour une série regroupée de 2 859 patients était de 9,8 % dans le groupe fibrinolytique et 6,9 % dans le groupe témoin. Il ressort du panorama d'ensemble des expérimentateurs de traitements fibrinolytiques que chez 3 563 patients soupçonnés d'infarctus du myocarde et de sous-dénivellation du segment ST, la mortalité était de 15,2 % contre 13,8 % pour les patients témoins ^[183]. Le traitement thrombolytique n'est donc *pas recommandé* pour les patients qui pré-

sentent un syndrome coronaire aigu sans élévation persistante du segment ST.

Revascularisation coronaire

On effectue une revascularisation (sous forme soit d'intervention coronaire percutanée [ICP], soit de pontage aorto-coronarien [PAC]) pour la coronaropathie instable pour traiter l'ischémie myocardique récidivante ou permanente, de façon à éviter son évolution vers l'infarctus du myocarde ou le décès. Les indications de la revascularisation myocardique et la voie d'abord préférée dépendent de l'étendue et des caractéristiques angiographiques des lésions identifiées par angiographie coronaire.

Coronarographie

L'angiographie coronaire est le seul examen qui soit à même de renseigner sur la présence et l'étendue d'une coronaropathie significative. L'usage de l'angiographie coronaire varie notablement d'un pays à l'autre. L'enquête EuroHeart Survey a fait apparaître que sur 5 367 patients admis à l'hôpital pour suspicion de syndrome coronaire aigu sans élévation de ST, ils étaient 52 %, avec de fortes variations régionales, à avoir subi une angiographie coronaire ^[11].

Les décisions d'entreprendre une intervention se basent sur l'angiographie coronaire. Ses indications et le moment de la réaliser seront discutés dans le chapitre consacré aux stratégies de prise en charge des patients présentant un syndrome coronaire aigu. Il n'y a pas de précaution particulière à respecter lors de la réalisation d'une angiographie coronaire, si ce n'est en ce qui concerne les patients hémodynamiquement très instables (œdème pulmonaire, hypotension, arythmies sévères menaçant le pronostic vital), chez lesquels on peut avoir intérêt à effectuer l'examen après avoir posé une contre-pulsion intra-aortique, à limiter le nombre d'injections coronariennes et à ne pas pratiquer de ciné-angiographie ventriculaire gauche qui serait susceptible de déstabiliser un état hémodynamique fragile. En pareils cas, la fonction ventriculaire gauche pourra être estimée par échocardiographie.

Les données de TIMI IIIB et de FRISC II montrent que l'atteinte est monotronculaire chez 30 à 38 % des patients porteurs d'un syndrome coronaire aigu et pluritonculaire chez 44 à 59 %. Le taux de lésions non significatives fluctue entre 14 % et 19 %. L'incidence de rétrécissement du tronc gauche va de 4 à 8 % ^[63, 184]. Lorsque des altérations de l'ECG sont présentes, leur morphologie peut aider à identifier la lésion responsable. La présence d'un thrombus au niveau de la lésion est un important marqueur de risque. L'excentricité, l'irrégularité des bords, l'ulcération, le flou et les défauts de remplissage caractéristiques d'un thrombus intracoronaire sont des

marqueurs de haut risque. Néanmoins, en regard de l'angioscopie, l'angiographie coronaire a une bonne spécificité mais une sensibilité médiocre pour la détection des thrombi ^[185].

La description de la lésion responsable est très importante lorsqu'il s'agit de choisir les interventions appropriées. Tortuosité extrême, calcification ou localisation dans une courbure sont des éléments qu'il importe de connaître car ce peuvent être des obstacles à une intervention coronaire percutanée avec mise en place de stent. On les rencontre fréquemment chez les personnes âgées.

Interventions coronaires percutanées

La sécurité et le succès des ICP dans les syndromes coronaires aigus ont nettement progressé avec le recours aux stents et l'administration d'inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa.

Dans l'enquête EuroHeart Survey, 25 % de la population totale ont eu une ICP, avec pose de stents dans 74 % et administration d'inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa dans 27 % des cas ^[11].

La pose d'un stent dans un contexte de coronaropathie instable aide à stabiliser mécaniquement la plaque dissociée au site de la lésion, bénéfique particulièrement évident dans les lésions à haut risque. On a montré dans une sous-analyse présélectionnée de l'essai BENESTENT II chez des patients souffrant d'angor instable qu'implanter un stent était une méthode sûre comportant un taux de resténose à 6 mois plus faible qu'avec la dilatation par ballon ^[186]. Les stents enrobés de différents médicaments sont encore plus prometteurs et dans l'étude RAVEL, où étaient inclus 220 patients porteurs d'un AI, il n'y a pas eu de resténose (réapparition de > 50 % de sténose) dans le groupe traité avec un stent enrobé de rapamycine.

Tous les patients subissant une ICP reçoivent de l'aspirine et de l'héparine. Une sous-analyse des cas d'angor instable des essais EPIC et EPILOG et de l'essai CAPTURE a démontré de façon convaincante que l'abciximab intraveineux avait réduit significativement le taux de complications majeures au cours d'une angioplastie avec ballonnet. On a pu constater le maintien de ce bénéfice initial lors du suivi à 6 mois et au-delà ^[157-159, 164, 187, 188]. Des réductions semblables, mais moindres, des complications aiguës ont été obtenues avec l'éptifibatide ou le tirofiban, sans toutefois qu'il reste rien de ces effets initiaux à 30 jours ^[160, 161].

Il ressort de sous-analyses de CAPTURE et de PURSUIT que l'effet bénéfique des anti-GPIIb/IIIa était déjà manifeste 6 à 12 h avant et durant une ICP programmée ^[164, 167]. Aussi préconise-t-on de démarrer un traitement d'appoint par inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa avant l'ICP et de poursuivre l'abciximab pendant 12 h et les autres anti-GPIIb/IIIa pendant 24 h après la procédure ^[164, 167].

L'essai EPISTENT a démontré que l'association de la mise en place d'un stent et de l'abciximab s'accompagnait d'un taux significativement plus faible de complications majeures que l'association du stent à un placebo, et, aussi, que l'association stent-abciximab comparée au ballonnet avec l'abciximab était supérieure [189]. Ces mêmes constatations se sont retrouvées dans le sous-ensemble de patients présentant une coronaropathie instable.

L'essai ESPRIT a confirmé le bénéfice de l'implantation d'un stent et de la prise d'eptifibatide, dans la mesure où le critère mixte de décès, d'infarctus du myocarde et de revascularisation d'urgence du vaisseau cible a été réduit de 15 % sous placebo à 7,9 % sous eptifibatide ($p = 0,0015$) dans les 48 h suivant la randomisation chez les patients porteurs d'un syndrome coronaire aigu [162].

L'étude PCI-CURE récemment publiée (analyse présélectée d'un sous-groupe de CURE) a exploré le bénéfice d'un prétraitement par clopidogrel [190]. À 30 jours, il y avait une réduction significative ($p = 0,04$) du décès cardiovasculaire et de l'IM (de 4,4 % à 2,9 %) et entre 30 jours et la fin de la période de suivi, la prise au long cours de clopidogrel a également réduit le taux de décès cardiovasculaire, d'IM ou de ré-hospitalisation (25,3 % contre 28,9 %).

Dans tous les essais de SCA avec ICP, le taux de mortalité associé à l'ICP est très faible. Après la mise en place d'un stent, les patients sont généralement renvoyés chez eux à brève échéance sous une association de clopidogrel et d'aspirine à prendre pendant 1 mois [155]. PCI-CURE laisse entrevoir que l'administration au long cours (8 mois en moyenne dans l'étude PCI-CURE) de clopidogrel après ICP s'accompagne d'un moindre taux de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou de toute revascularisation [190].

Il se peut dans un nombre limité de cas que des outils spéciaux tels que les dispositifs de thrombectomie, de protection distale... soient bénéfiques, mais des essais convenablement randomisés sont nécessaires pour valider l'emploi de ce type de dispositifs et en définir les indications appropriées.

Pontage coronarien

L'enquête EuroHeart Survey a montré que le taux actuel de PAC est globalement très faible [11] : 5,4 %, même s'il varie beaucoup selon les pays. Par contre, dans les essais FRISC II et TACTICS, respectivement 35,2 % et 20 % des patients de la branche invasive ont eu un PAC [51, 184]. Les techniques chirurgicales modernes se traduisent par une faible mortalité opératoire [191]. Dans FRISC II, le taux de mortalité des patients traités chirurgicalement était de 2 % à 1 mois de suivi ; il était de 1,7 % dans TACTICS. La chirurgie pour angor instable après infarctus (< 30 jours) a des taux de mortalité opératoire (6,8 % ; extrêmes : 0 à 16 %) et d'infarctus du myocarde

péri-opératoire (5,9 % ; extrêmes : 0 à 15 %) supérieurs. Les patients souffrant de coronaropathie instable qui subissent un pontage ont des profils de risque variables. La mortalité et la morbidité péri-opératoires sont plus élevées chez les patients porteurs d'un angor instable sévère et ceux chez lesquels s'observe un angor instable après un infarctus du myocarde récent (< 7 jours). À noter malgré tout que dans les derniers essais de traitement effractif (FRISC II, TACTICS), le PAC s'accompagnait d'un faible risque de mortalité (2,1 %) [51, 184], et ce bien que la majorité de ces procédures chirurgicales ait été réalisée chez des patients présentant une atteinte du tronc gauche ou pluritronculaire et à peu de distance d'un infarctus (< 7 jours).

Il importe de considérer le risque de complications hémorragiques chez les patients opérés et soumis initialement à un traitement anti-agrégant agressif : lors de l'essai PURSUIT, un total de 78 patients a subi un PAC immédiat dans les 2 heures qui suivaient l'arrêt du médicament à l'étude. Les saignements importants, survenus chez 64 % des patients ayant reçu un placebo et 63 % de ceux qui avaient reçu de l'eptifibatide, n'ont pas montré de différence entre les groupes [192]. Le taux de transfusion sanguine était du même ordre lui aussi (57 contre 59 %). Des observations semblables ont été faites par Bizzarri avec le tirofiban [193].

Dans l'étude CURE, 1 822 patients du groupe clopidogrel ont subi un pontage. Globalement, il n'y a pas eu significativement plus d'épisodes de saignement important à la suite du PAC (1,3 contre 1,1 %), mais chez les 912 patients qui avaient arrêté le clopidogrel moins de 5 jours avant l'opération, le taux de saignements importants était supérieur dans le groupe clopidogrel (9,6 contre 6,3 % ; $p = 0,06$) [153].

Globalement, on ne doit voir dans le prétraitement par des schémas anti-agrégants agressifs qu'une contre-indication relative au PAC précoce, mais il peut imposer des mesures chirurgicales spécifiques pour réduire l'hémorragie à un minimum et nécessiter dans certains cas des transfusions plaquettaires. Néanmoins, en dehors des circonstances où est requise une intervention d'urgence, mieux vaut arrêter le médicament et opérer 5 jours plus tard.

Clark et al., dans le cadre de la comparaison de patients porteurs d'un angor instable subissant un PAC moins ou au-delà de 12 h après l'arrêt de la fragmine, ont mis en évidence que les patients ayant reçu de la daltéparine au cours des 12 dernières heures avant l'opération avaient plus de pertes sanguines que les autres et ont préconisé d'arrêter la daltéparine plus de 12 h à l'avance [194].

Indications respectives de l'intervention coronaire percutanée ou de la chirurgie

On traite en règle générale les patients qui présentent une atteinte monotronculaire et une indication de revasculari-

sation par intervention coronaire percutanée avec pose de stent et traitement d'appoint anti-GPIIb/IIIa. Chez ces patients, la revascularisation chirurgicale n'est envisagée que si une anatomie inappropriée (extrême tortuosité du vaisseau, nette angulation...) s'oppose à la sécurité de l'intervention percutanée.

Le PAC constitue le mode habituel de prise en charge des patients avec atteinte du tronc gauche ou tritronculaire, surtout quand celle-ci s'accompagne d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche. Il est bien documenté que dans ce type de situation, le PAC prolonge la survie, améliore la qualité de la vie et réduit les ré-hospitalisations^[195, 196]. C'est de plus une alternative d'un meilleur rapport coût-efficacité que l'ICP, en ce sens qu'elle soulage mieux les symptômes et qu'avec elle, on a moins souvent besoin de recommencer l'intervention^[197-200].

Chez les patients présentant une atteinte bitronculaire (ou tritronculaire avec des lésions se prêtant à la mise en place d'un stent), il convient d'évaluer au cas par cas les mérites relatifs de la chirurgie comparée à l'intervention coronaire percutanée. Une analyse de sous-groupe des cas d'angor instable dans les essais BARI et CABRI n'a pas fait apparaître de différence significative au niveau du critère mixte de mortalité et d'infarctus du myocarde à l'hôpital entre les groupes angioplastie et chirurgie^[197-202]. Toutefois dans les deux essais, il y avait une différence significative dans le taux de nouvelles revascularisations, plus élevé pour la stratégie ACTP (≈ 40 à 60 %) que pour la stratégie PAC (≈ 5 à 10 %). L'essai BARI a suivi les patients durant 7 ans ; au cours de cette période le taux de mortalité n'a pas montré de différence entre PAC et ACTP, sauf en ce qui concerne les diabétiques, pour lesquels l'issue était meilleure avec la chirurgie qu'avec l'ACTP^[197].

La cardiologie interventionnelle est un domaine qui évolue de façon constante et vite ; les méthodes chirurgicales aussi poursuivent leur amélioration. C'est dans l'essai ARTS qu'est le mieux présentée la pratique de l'intervention coronaire percutanée selon l'état actuel de la technique^[203]. Cette étude était un essai randomisé comparant l'efficacité et la rentabilité de la pose d'un stent par rapport au PAC chez des patients avec coronaropathie pluritronculaire. La randomisation a porté sur un total de 1 200 patients. La proportion de patients instables se situait aux alentours de 36 % dans chaque groupe, mais il n'y avait pas de différence entre patients stables et instables. Le traitement a été couronné de succès chez 97 % des patients du groupe stent et 96 % du groupe chirurgie. Le taux mixte d'événements indésirables (décès, IM, accident vasculaire cérébral et nécessité de revascularisation) à 30 jours était de 8,7 % dans le groupe stent et de 6,8 % dans le groupe chirurgie ($p = \text{NS}$). À 2 ans de suivi, il y avait une différence (20,5 % contre 15,2 %) due à la nécessité d'une revascularisation ultérieure dans le groupe stent. D'autres essais se sont soldés par des résultats

contradictoires : SOS a montré une mortalité cardiaque supérieure dans le groupe ICP en regard du groupe chirurgie à 1 an de suivi (1,6 % contre 0,6 %), tandis qu'ERACI II est arrivé à la conclusion inverse (5,7 % dans le groupe chirurgie contre 0,9 % dans le groupe ICP)^[202].

Il est difficile d'extrapoler à partir de ces résultats obtenus chez des patients hautement sélectionnés, mais globalement, on ne semble guère avoir des preuves solides qu'une stratégie soit supérieure à l'autre. Toutefois chez de nombreux patients souffrant d'une atteinte pluritronculaire, l'angioplastie et la pose d'un stent ne permettent pas une prise en charge correcte de certaines des lésions et la chirurgie sera, dès lors, le choix à faire en première intention.

Dans quelques cas d'atteinte pluritronculaire justiciables d'une revascularisation totale impossible à réaliser par ICP, mais où une chirurgie précoce comporte un risque extrêmement élevé, la préférence pourrait aller à une stratégie de traitement percutané initial de la lésion « responsable » uniquement. Il est possible aussi de proposer l'ICP aux patients à comorbidité sévère constituant un obstacle à la chirurgie. Chez les patients qui présentent un rétrécissement du tronc gauche et une comorbidité associée sévère, l'angioplastie avec mise en place d'un stent est acceptable dans des cas choisis.

Chez les patients que l'on soumet à des interventions (ICP ou PAC), il importe de noter la difficulté de comparer les taux d'IM péri-interventionnel. De précédents essais (FRISC II et TACTICS) se sont servis de différents seuils pour l'élévation des enzymes à la suite d'une intervention ou dans le groupe traitement conservateur^[51, 184]. Dans plusieurs essais, des définitions standardisées mais différentes ont été retenues pour des situations spécifiques : une élévation des enzymes ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale pour l'intervention coronaire percutanée, ≥ 2 fois après un traitement médical et ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale après PAC. Malgré tout, ces différents seuils ne s'appuient sur aucune base physiopathologique. Le document de consensus pour la redéfinition de l'infarctus du myocarde suggère par conséquent d'utiliser des seuils semblables quel que soit le traitement en cause^[5].

Stratégie thérapeutique invasive contre stratégie conservatrice

Deux essais randomisés ont comparé la chirurgie moderne et l'angioplastie moderne au traitement médical actuel. Dans l'essai FRISC II étaient inclus 2 457 patients instables à haut risque présentant des douleurs thoraciques dans les 48 h précédant l'admission, qui avaient une sous-dénivellation du segment ST ou une inversion de l'onde T ou encore des marqueurs biochimiques au-dessus de la normale^[184]. Les patients affectés à la stratégie invasive précoce ont subi une procédure à une

moyenne de 4 jours (ACTP) ou 8 jours (PAC) et la branche non invasive n'a eu d'intervention que pour angor sévère. Des procédures de revascularisation ont eu lieu au cours des 10 premiers jours dans respectivement 71 % et 9 % des branches invasive et conservatrice, et dans les 12 mois dans 78 % de la branche invasive et 43 % de la branche conservatrice. À 1 an, une ICP a été pratiquée chez 44 % des patients de la branche invasive et 21 % de ceux de la branche conservatrice. Les deux tiers ont subi la pose d'un stent alors que 10 % seulement ont reçu de l'abciximab. Un PAC a été entrepris chez 38 % des patients de la branche invasive et 23 % de ceux de la branche conservatrice. Au terme d'1 an de suivi, il y avait une réduction significative de la mortalité totale, 2,2 % contre 3,9 % (réduction relative = 0,57 [IC à 95 % : 0,36–0,90]), de même qu'une réduction significative de l'infarctus du myocarde, 8,6 % contre 11,6 % (réduction relative = 0,74 [IC à 95 % : 0,59–0,94]), en faveur de la stratégie invasive. Il y avait par conséquent une réduction significative du critère mixte du décès et de l'infarctus du myocarde dans le groupe invasif par rapport au groupe non invasif, 10,4 % contre 14,1 % (risque relatif = 0,74 [IC à 95 % : 0,60–0,92]). Cet effet favorable a été observé chez les hommes, mais non chez les femmes [204]. En outre, les symptômes d'angor et la nécessité de ré-hospitalisations ont été divisés par deux grâce à la stratégie invasive.

L'essai TACTICS a inclus 2 220 patients qui souffraient de syndrome coronaire aigu sans élévation persistante du segment ST, randomisés soit à une stratégie invasive précoce (entre 2 et 48 h) comprenant une angiographie coronaire de routine suivie de revascularisation si besoin était, soit à une stratégie conservatrice dans laquelle il n'était effectué de cathétérisme que si l'on constatait chez le patient des preuves objectives d'ischémie récidivante ou une anomalie de l'épreuve d'effort [51]. Dans l'essai, 60 % des patients affectés au traitement de revascularisation ont subi une procédure en milieu hospitalier, tandis que 36 % de ceux affectés au traitement médical ont subi ultérieurement cette procédure de revascularisation. Néanmoins, le taux du critère principal (mixte, regroupant le décès, l'IM non fatal et la ré-hospitalisation pour SCA) était significativement réduit à 6 mois de suivi, de 19,4 % à 15,4 % (RRA : 4 %, réduction du risque relatif : 0,78 [IC à 95 % : 0,62–0,97] $p = 0,025$). Le taux de décès ou d'infarctus du myocarde non fatal à 6 mois était réduit d'une façon semblable (7,3 % contre 9,5 % ; RRA : 2,2 %, réduction du risque relatif : 0,74 [IC à 95 % : 0,54 – 1,00] $p < 0,05$). Les patients à taux de troponine T $> 0,01$ ng·mL⁻¹ ont tiré de cette stratégie invasive un bénéfice significatif qui ne s'est pas retrouvé chez les patients à troponine T négative.

Il ressort de FRISC II comme de TACTICS qu'en regard d'une stratégie conservatrice, une stratégie inva-

sive moderne, précédée d'un traitement médical antischémiant et antithrombotique moderne lui aussi, chez les patients à haut risque présentant une coronaropathie instable, réduit le décès, l'infarctus du myocarde, les symptômes et les ré-hospitalisations [51, 184] (niveau de preuve : A).

Stratégie de prise en charge dans les syndromes coronaires aigus

Dans les paragraphes qui suivent sont définies les grandes lignes d'une stratégie applicable à la plupart des patients admis avec une suspicion de syndrome coronaire aigu. Il faut cependant avoir conscience de ce que les constatations spécifiques faites au niveau individuel chez les patients peuvent, et doivent, amener à s'écarter de la stratégie proposée. Pour chaque patient, le médecin devra prendre une décision individuelle faisant entrer en ligne de compte l'anamnèse du patient et sa présentation, les résultats de l'observation ou des recherches effectuées à l'hôpital ainsi que les structures de traitement disponibles. « Les directives doivent être utilisées en tant que directives » qui s'appliqueront à la majorité des cas alors que peut-être d'autres choix conviendront-ils mieux aux patients individuels ou dans des circonstances locales spécifiques.

Évaluation initiale à la présentation

Chez la plupart des patients, il est possible que seule(s) une gêne thoracique (des douleurs thoraciques) soi(en)t présente(s) et que la suspicion de syndrome coronaire aigu ne soit qu'une hypothèse de travail. L'évaluation initiale comprend les quatre étapes suivantes (Fig. 8) :

(1) il importe de recueillir une anamnèse soignée et d'avoir une description précise des symptômes. Un examen clinique s'attachant particulièrement à la présence éventuelle d'une valvulopathie (sténose aortique), d'une myocardiopathie hypertrophique, d'une insuffisance cardiaque et d'une pneumopathie est nécessaire ;

(2) un enregistrement électrocardiographique est effectué ; la comparaison avec un précédent tracé, s'il y en a un de disponible, est très précieuse notamment en cas de pathologie cardiaque préexistante telle qu'une hypertrophie ventriculaire gauche ou une coronaropathie connue. On peut grâce à l'ECG différencier les patients chez lesquels existe une suspicion de SCA en deux catégories qui relèvent de démarches thérapeutiques différentes :

- une élévation du segment ST signifie l'occlusion complète d'un tronc coronaire et un traitement de reperfusion immédiat est d'habitude indiqué. Ceci représentait 42 % des cas de l'EuroHeart Survey sur le SCA [11]. La prise

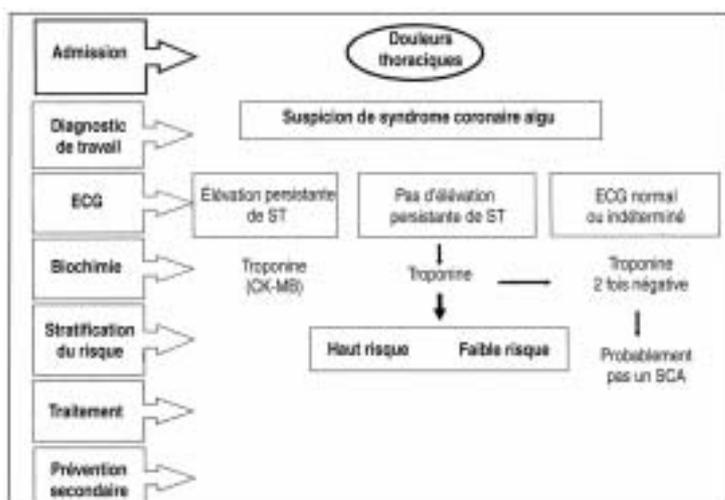


Figure 8 Syndromes coronaires aigus : évaluation initiale.

en charge de ces patients sort du cadre des présentes directives et est abordée dans les directives de la Société européenne de cardiologie sur l'infarctus du myocarde aigu^[4] ;

- modifications du segment ST mais sans élévation persistante de ST ou ECG normal (51 % des cas) ;

- dans quelques cas (7 %), il n'y a pas de caractérisation nette et des altérations indéterminées de l'ECG s'observent, comme un bloc de branche ou un rythme de pacemaker ;

(3) dans ces deux dernières hypothèses, des marqueurs biochimiques sont nécessaires afin de pousser plus avant la caractérisation ; doivent être inclus dans les recherches de laboratoire l'hémoglobine (de façon à déceler une anémie) et des marqueurs de lésions myocardiques, de préférence la troponine T cardiaque ou la troponine I cardiaque. Si les concentrations de troponines ou d'enzymes cardiaques augmentent, des lésions cellulaires irréversibles se seront produites et il s'imposera de considérer ces patients comme ayant eu un infarctus du myocarde selon la définition de la conférence de consensus^[5] ;

(4) ensuite débute une période d'observation comprenant une surveillance de l'ischémie par ECG à 12 dérives. Si le patient connaît un nouvel épisode de douleurs thoraciques, un ECG à 12 dérives doit être obtenu et comparé à un tracé postérieur à la résolution spontanée des symptômes ou à la prise de dérivés nitrés. En outre, un échocardiogramme peut être enregistré dans le but d'évaluer la fonction ventriculaire gauche et d'éliminer d'autres causes cardiovasculaires de douleurs thoraciques. Enfin, un second dosage de troponine doit être effectué au bout de 6 à 12 h.

Les patients pourront alors être classés SCA en distinguant l'infarctus du myocarde (avec élévation des marqueurs de nécrose) et l'angor instable (altérations de l'ECG mais pas de signe de nécrose) avec un groupe restant d'autres pathologies ou de causes non encore déterminées de leurs symptômes.

Une fois diagnostiqué, le syndrome coronaire aigu sans élévation persistante du segment ST (sous-dépression de ST, ondes T négatives, pseudo-normalisation des ondes T ou ECG normal) nécessite un traitement médical initial à base de 75 à 150 mg par jour d'aspirine, de clopidogrel, d'HBPM ou d'héparine non fractionnée, de bêtabloquants et de dérivés nitrés sous forme orale ou intraveineuse chez les patients qui souffrent de douleurs thoraciques persistantes ou récidivantes. L'aspirine doit être remplacée par le clopidogrel en cas d'hypersensibilité ou d'intolérance digestive majeure à l'aspirine. On peut privilégier les inhibiteurs calciques par rapport aux bêtabloquants chez les patients présentant des contre-indications à ces derniers ou connus pour ne pas les tolérer. Durant la période d'observation ultérieure (6 à 12 h), une attention spécifique devra se voir accordée aux récidives de douleurs thoraciques et un ECG sera enregistré lors de leur survenue. Les signes d'instabilité hémodynamique (hypotension, râles pulmonaires) doivent être notés avec soin et traités.

Au cours de cette période initiale, une évaluation du risque peut s'effectuer sur la base des données cliniques, électrocardiographiques et biochimiques, et une stratégie thérapeutique complémentaire être sélectionnée (Fig. 9). La stratification du risque permet d'identifier deux groupes de patients : à haut risque et à faible risque.

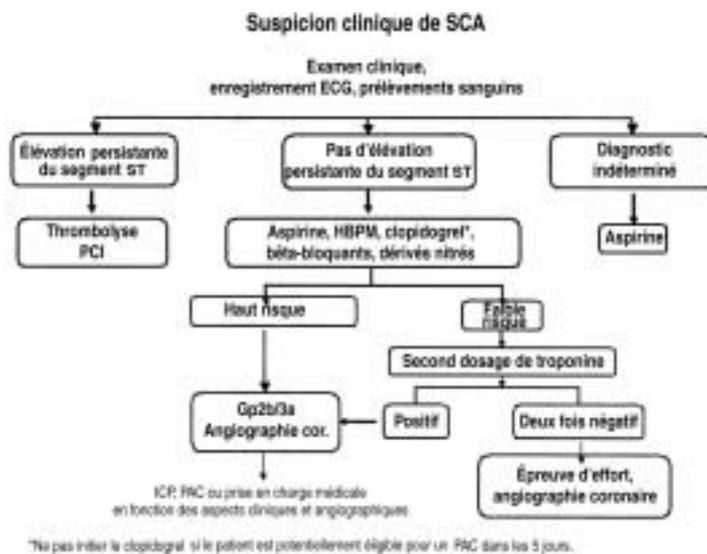


Figure 9 Stratégie recommandée dans les syndromes coronaires aigus.

Stratégie selon la stratification du risque

Patients jugés être à haut risque d'évolution vers l'infarctus du myocarde ou le décès

Les patients à haut risque comprennent ceux :

- (a) qui présentent une ischémie récidivante (soit douleurs thoraciques récidivantes, soit modifications dynamiques du segment ST, en particulier sous-dépression de ST ou élévation transitoire de ST) ;
- (b) porteurs d'un angor instable précoce après infarctus ;
- (c) avec une élévation des taux de troponine ;
- (d) avec une instabilité hémodynamique au cours de la période d'observation ;
- (e) ou victimes d'arythmies majeures (tachycardie ventriculaire répétitive, fibrillation ventriculaire) ;
- (f) souffrant de diabète sucré ;
- (g) avec des caractéristiques à l'ECG qui empêchent d'évaluer les modifications du segment ST.

Chez ces patients, on recommande la stratégie suivante :

- (a) pendant l'attente de l'angiographie et la préparation à celle-ci, il y a lieu de poursuivre le traitement par HBPM. L'administration d'inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa sera mise en route et poursuivie sur une durée de 12 heures (abciximab) ou de 24 heures (tirofiban, eptifibatide) après la procédure si une angioplastie est réalisée ;
- (b) prévoir l'angiographie coronaire dès que possible, mais sans excès d'urgence. Un relativement petit groupe de patients aura besoin d'une coronarographie dans la première heure. En font partie les patients présentant une ischémie permanente, des arythmies majeures, une instabilité hémodynamique. Dans la plupart des cas on effectue l'angiographie coronaire sous 48 heures, ou du moins

au cours de la période d'hospitalisation. Chez ceux dont les lésions se prêtent à une revascularisation myocardique, la décision au sujet de la procédure qui convient le mieux sera prise après une évaluation soigneuse de l'étendue et des caractéristiques des lésions, en se concertant avec ses confrères chirurgiens si besoin est. Généralement, les recommandations relatives au choix d'une procédure de revascularisation dans l'angor instable sont les mêmes que pour les procédures de revascularisation à froid. Chez les patients avec atteinte monotrunculaire, l'intervention percutanée sur la lésion responsable constitue le premier choix. Chez les patients avec atteinte du tronc gauche ou tritrunculaire, la procédure recommandée est le PAC, surtout en cas de dysfonctionnement ventriculaire gauche, sauf s'il y a une comorbidité grave contre-indiquant la chirurgie. Dans les lésions bitrunculaires et quelques cas de lésions tritrunculaires on pourra considérer soit l'intervention percutanée, soit le pontage. Chez certains patients, il est possible d'envisager une procédure par étapes en commençant par une angioplastie avec ballonnet immédiate et la pose d'un stent au niveau de la lésion responsable, puis en réévaluant la nécessité de traitement d'autres lésions soit à l'aide d'une procédure percutanée, soit par PAC. Si c'est l'ICP que l'on retient, elle pourra être pratiquée immédiatement après l'angiographie durant la même séance.

Les patients dont les lésions se prêtent à une ICP recevront du clopidogrel. Chez ceux devant subir un PAC, le clopidogrel sera arrêté, à moins que l'on ne diffère l'opération. Dans ce cas, le clopidogrel devra être arrêté environ 5 jours avant l'opération.

Si l'angiographie ne fait pas apparaître d'options de revascularisation, du fait de l'étendue des lésions et/ou

d'un mauvais lit d'aval, ou ne révèle pas de sténose coronaire importante, on orientera les patients vers un traitement médical. Il pourra s'imposer de reconsidérer le diagnostic de syndrome coronaire aigu et une attention particulière sera accordée à d'éventuelles autres causes des symptômes d'appel. L'absence de sténose notable n'empêche toutefois pas le diagnostic de syndrome coronaire aigu. Chez des patients sélectionnés, un test à l'ergonovine peut détecter ou exclure une vasoconstriction coronaire excessive.

Patients considérés comme étant à faible risque d'évolution rapide vers l'infarctus du myocarde ou le décès

Les patients à faible risque comprennent ceux :

- (a) qui n'ont pas de récurrence de douleurs thoraciques au cours de la période d'observation ;
- (b) sans sous-dépression ni élévation du segment ST, mais présentant plutôt des ondes T négatives, des ondes T plates ou un ECG normal ;
- (c) sans élévation de la troponine ou d'autres marqueurs biochimiques de nécrose myocardique lors du dosage initial et des nouveaux dosages (effectués entre 6 et 12 h).

Chez ces patients, un traitement oral est à préconiser : aspirine, clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg suivie de 75 mg par jour), bêtabloquants et éventuellement dérivés nitrés ou inhibiteurs calciques. Il convient d'instaurer des mesures préventives secondaires ainsi que discuté ci-dessous. L'héparine de bas poids moléculaire peut être arrêtée quand, après la période d'observation, l'on ne constate aucune altération de l'ECG et un second dosage de troponine est négatif.

Une épreuve d'effort est recommandée. Cette épreuve a pour but, premièrement, de confirmer ou de porter un diagnostic de coronaropathie quand celui-ci est encore incertain, deuxièmement, d'évaluer le risque d'événements futurs chez les patients souffrant de coronaropathie.

Chez les patients qui présentent une ischémie notable pendant l'épreuve d'effort, une angiographie coronaire et une revascularisation ultérieure doivent être envisagées, en particulier lorsque l'ischémie se produit à une faible charge de travail sur la bicyclette ou le tapis roulant. Il faut bien se dire qu'une épreuve d'effort standard n'est pas forcément concluante (absence d'anomalie à une charge de travail relativement faible). Un échocardiogramme d'effort supplémentaire ou un scintigramme de perfusion myocardique d'effort peuvent se justifier chez les patients concernés. On trouvera un complément de détails dans les directives pour les épreuves d'effort cardiaque du Groupe de travail de la SEC sur la physiologie, la physiopathologie et l'électrocardiographie d'effort [205].

Le diagnostic peut parfois rester incertain, surtout chez les patients qui ont tout au long de la période d'observa-

tion un électrocardiogramme normal, sans élévation des marqueurs de nécrose myocardique et avec une épreuve d'effort normale ainsi qu'une bonne tolérance à l'effort. Il est alors probable que les symptômes ayant amené le patient à se présenter à l'hôpital ne mettaient pas en cause une ischémie myocardique et l'exploration supplémentaire d'autres systèmes organiques peut avoir son intérêt. Quoi qu'il en soit, le risque d'événements cardiaques dans ces cas est très faible – d'où la possibilité que l'on a habituellement d'effectuer des tests supplémentaires plus tard, au service des consultations externes.

Prise en charge au long cours

Des études observationnelles montrent que la plupart des événements cardiaques récidivants survient dans les quelques mois qui suivent la présentation de syndromes coronaaires aigus [33, 58]. L'état clinique du patient peut se stabiliser initialement sans que cela implique de stabilisation du processus pathologique sous-jacent. Il existe de rares données concernant la durée du processus de cicatrisation des plaques rompues. Certaines études ont montré la possibilité de progression rapide des lésions responsables des syndromes coronaaires aigus malgré une stabilité clinique initiale sous traitement médical [206]. Une production accrue de thrombine a été observée durant un laps de temps allant jusqu'à 6 mois après angor instable ou infarctus du myocarde [32].

Qui plus est, les essais où était examinée l'efficacité de l'ajout d'héparine à l'aspirine ont signalé un rebond des événements cliniques après la suppression de l'héparine [140, 207]. Néanmoins, dans FRISC II, la poursuite de l'héparine de bas poids moléculaire n'a été bénéfique que pour les patients en attente de procédure invasive. Modifier les facteurs de risque d'une manière agressive est justifié chez tous les patients après un diagnostic de SCA.

Il est obligatoire que les patients cessent de fumer ; on doit les informer clairement que le tabagisme constitue un facteur de risque majeur. L'orientation vers des centres de désaccoutumance du tabac est recommandée et le recours à une thérapie de remplacement de la nicotine a été envisagé.

On équilibrera au mieux les chiffres tensionnels. On prescrira de l'aspirine (75 à 150 mg). Selon la méta-analyse du Groupe des investigateurs des antithrombotiques, des doses d'aspirine plus élevées n'apportent aucun avantage [208]. Dans le cas des patients ayant une anamnèse d'IM, une moyenne de 27 mois de traitement se traduit par 36 événements vasculaires de moins pour 1 000 patients, dont 18/1 000 IM non fatals en moins et 14/1 000 décès en moins sous traitement par l'aspirine [151].

Sur la base des résultats de l'essai CURE, le clopidogrel à raison de 75 mg doit être prescrit pendant au minimum 9 mois, peut-être 12, et la dose d'aspirine réduite à une fourchette comprise entre 75 et 100 mg [153]. Les

bêtabloquants améliorent le pronostic des patients après infarctus du myocarde et il faut les poursuivre après un syndrome coronaire aigu. Un traitement hypolipémiant doit être instauré sans retard. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase font baisser substantiellement la mortalité et les événements coronariens chez les patients présentant des taux élevés ou intermédiaires ou même faibles ($< 3,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) de cholestérol LDL (HPS, Étude de protection cardiaque). D'après de petits sous-groupes de patients de PURSUIT, PRISM, PRISM-PLUS et TACTICS, les statines sembleraient en mesure de déboucher sur un bénéfice immédiat dans les syndromes coronaires aigus, mais il s'agit là de données non randomisées. L'essai MIRACL a comparé chez 3 086 patients randomisés l'atorvastatine (à la dose de 80 mg par jour administrée en moyenne 63 h après l'admission et pendant 16 semaines) plus régime à un placebo [209]. Le critère principal (critère mixte du décès, de l'IM non fatal et de la ré-hospitalisation pour aggravation de l'angor à 16 semaines) était marginalement ($p = 0,0459$) positif : 14,8 contre 17,4 %, mais des critères robustes comme le décès et l'IM étaient semblables dans les deux groupes (10,1 contre 10,9 %). La différence au niveau du critère principal tenait essentiellement à la ré-hospitalisation pour aggravation de l'angor (6,2 contre 8,4 %). Dans le registre RIKS-HIA (Registre d'informations et de connaissances au sujet des admissions suédoises en unité de soins intensifs), le taux de mortalité à 1 an était plus faible chez les patients victimes d'un IM sans élévation de ST renvoyés chez eux avec un traitement par statine que dans le groupe auquel n'avait pas été prescrit ce médicament [210, 211]. D'autres essais spécifiques sont en cours afin d'évaluer ce qu'il en est réellement du bénéfice immédiat assuré par les statines dans les syndromes coronaires aigus (A to Z) et si de fortes doses sont plus efficaces que des doses intermédiaires (TNT, SEARCH, IDEAL). Plusieurs essais angiographiques d'intervention sur les lipides donnent à penser que l'issue clinique améliorée n'était pas nécessairement liée à une régression de l'athérosclérose mais pourrait se trouver en rapport avec une passivation de la plaque et de la composante inflammatoire, la neutralisation du dysfonctionnement endothélial ou une diminution des facteurs prothrombotiques.

Une place a été évoquée pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) dans la prévention secondaire du syndrome coronarien. Les essais randomisés SAVE (Survie et hypertrophie ventriculaire) et SOLVD (Études sur le dysfonctionnement ventriculaire gauche) qui ont eu lieu chez des sujets porteurs d'une atteinte ventriculaire gauche ont signalé un recul des événements cardiaques chez les patients ayant une coronaropathie connue traités par IEC [212-214]. La baisse du taux d'IM s'est manifestée après 6 mois sous principe actif. Ces données suggèrent fortement que l'effet bénéfique de l'inhibition de l'enzyme de conver-

sion va au-delà de l'équilibrage des chiffres tensionnels [215, 216]. Ce concept est étayé par des données expérimentales indiquant que l'avantage peut également être lié à la stabilisation de la plaque et par l'essai HOPE (Évaluation de la prévention des évolutions cardiaques) qui a montré une diminution du décès cardiovasculaire de 8,1 à 6,1 % (RRA : 2 %, risque relatif : 0,4 [IC à 95 % : 0,64-0,87] $p < 0,001$) ainsi que de l'IM (risque relatif : 0,80 [IC à 95 % : 0,70-0,90] $p < 0,001$) sur 4 à 6 ans [217]. Dans HOPE, malgré tout, aucun bénéfice n'a été mis en évidence dans la sous-catégorie des patients souffrant d'angor instable définie par des modifications de ST et de l'onde T, mais ceci est peut-être le fait du hasard [218]. D'autres essais visant à confirmer ces constatations sont en cours : EUROPA (Essai européen de réduction des événements cardiaques avec le péridopril dans la coronaropathie stable) et PEACE (Étude de prévention des événements avec les IEC), qui pourront mettre sur pied de nouvelles stratégies afin de prévenir la survenue de syndromes coronaires aigus.

Eu égard au caractère multifactoriel de l'athérosclérose coronaire et de ses complications, l'effort de réduction des récurrences d'événements cardiaques suppose que l'on se préoccupe sérieusement de traiter tous les facteurs de risque modifiables.

Stratégie résumée

Les syndromes coronaires aigus sont un problème sanitaire majeur et représentent annuellement un grand nombre d'hospitalisations à travers l'Europe entière. En dépit d'un traitement moderne, les taux de mortalité, d'infarctus du myocarde et de réadmission avec un syndrome coronaire aigu à 6 mois de suivi demeurent très élevés.

Après examen clinique, il est indispensable d'enregistrer un électrocardiogramme suivi, si possible, d'une surveillance continue multidériveration du segment ST. Des prélèvements sanguins doivent avoir lieu en vue du dosage de la troponine T ou I, ou de la CK-MB.

(A) *Les patients qui présentent une élévation du segment ST* sont justiciables d'une repermeabilisation coronaire immédiate avec ICP ou thrombolyse.

(B) *Ceux sans élévation persistante du segment ST* doivent recevoir un traitement de base comportant de l'aspirine, une héparine de bas poids moléculaire, du clopidogrel, des bêtabloquants (en l'absence de contre-indication) et des dérivés nitrés. Une stratification du risque doit s'effectuer à partir des données cliniques, des ECG et des dosages de troponines.

On peut identifier deux catégories de patients :

(1) les patients à haut risque (ischémie persistante ou récidivante, sous-dénivellation du segment ST, diabète, élévation des troponines, instabilité hémodynamique ou arythmique) sont justiciables, en plus du traitement de base, d'une perfusion d'inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa

suivie d'une angiographie coronaire au cours de la période d'hospitalisation. Cet examen est pratiqué d'urgence chez les patients présentant une instabilité hémodynamique ou des arythmies récidivantes menaçant le pronostic vital. Les patients dont les lésions se prêtent à une ICP recevront du clopidogrel, que l'on donnera également à ceux porteurs de lésions coronaires ne se prêtant à aucune forme de revascularisation. Les patients chez lesquels est prévu un PAC ne recevront pas de clopidogrel, à moins que l'opération ne soit remise à plus tard, mais dans ce cas, le clopidogrel devra être arrêté un minimum de 5 jours avant l'opération. Le clopidogrel sera de même arrêté si la coronarographie est entièrement normale ;

(2) les patients à faible risque comprennent ceux exempts de douleurs thoraciques récidivantes, avec une inversion de l'onde T, des ondes T plates ou un ECG normal et des troponines négatives. Dans ces cas, il convient de répéter le dosage de la troponine entre 6 et 12 h. Si cet examen est deux fois négatif, on pourra arrêter l'héparine tout en poursuivant l'aspirine, les bêtabloquants et les dérivés nitrés et en administrant du clopidogrel. Avant la sortie, ou si ce n'est pas possible, dans les jours qui suivent, une épreuve d'effort sera effectuée pour évaluer la probabilité et la sévérité de la coronaropathie. Après cet examen, une angiographie coronaire pourra être réalisée.

Dans tous les cas, une prise en charge agressive des facteurs de risque avec suppression du tabac, exercice régulier, aspirine, clopidogrel pendant une durée minimale de 9 mois, bêtabloquants (s'ils ne sont pas contre-indiqués) et statines, doit impérativement être maintenue durant le suivi.

Références

- [1] Davies MJ, Richardson PJ, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377-81.
- [2] Davies M. Acute coronary thrombosis: the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl L): 3-7.
- [3] Davies M. The composition of coronary artery plaque. *N Engl J Med* 1997; 336: 1312-13.
- [4] Van de Werf F, Ardissimo D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24:28-66.
- [5] Myocardial infarction redefined —a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.
- [6] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970-1062.
- [7] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000; 102: 1193-209.
- [8] Hall R. Guidelines on the management of unstable angina. *Heart* 2001; 85: 132.
- [9] Verstraete M, Prentice CR, Samama M, Verhaeghe R. A European view on the North American fifth consensus on antithrombotic therapy. *Chest* 2000; 117: 1755-70.
- [10] Schwartz PJ, Breithardt G, Howard AJ, Julian DG, Rehnqvist Ahlberg N. Task Force Report: The legal implications of medical guidelines. A Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1999; 20: 1152-7.
- [11] Battler A. European Heart Survey of Acute Coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-201
- [12] Fox K, Goodman S, Klein W, Brieger D, Steg P, Dabbous O, Avezum A. Managements of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23: 1177-89.
- [13] GRACE I. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 141: 190-9.
- [14] Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002; 359: 373-7.
- [15] Fuster VBL, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50, 310-18.
- [16] Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-46.
- [17] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262-75.
- [18] Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
- [19] Burke APFA, Tang AL. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276-82.
- [20] Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013-20.
- [21] Farb ABA, Tang AL. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996; 93: 1354-63.
- [22] Arbustini EDBB, Morbini P, Burke AP, Bocciaelli M, Specchia G, Virmani. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999; 82: 269-72.
- [23] Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
- [24] Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-8.
- [25] Kaartinen M, van der Wal A, van der Loos C. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 606-12.
- [26] Arbustini E, De Servi S, Bramucci E et al. Comparison of coronary lesions obtained by directional coronary atherectomy in uns-

- table angina, stable angina, and restenosis after either atherectomy or angioplasty. *Am J Cardiol* 1995; 75: 675–82.
- [27] Arbustini E, Morbini P, De Servi S *et al.* Histopathologic features in atherectomy samples obtained from patient with unstable angina, stable angina and restenosis. *Directional Atherectomy Lombardi Group. G Ital Cardiol* 1996; 26: 623–33.
- [28] Toschi VGR, Lettino M., Fallon JT. Tissue factor predicts the thrombogenicity of human atherosclerotic components. *Circulation* 1997; 95: 594–9.
- [29] Willerson JTGP, Eidt J, Campbell WB, Buja M. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989; 80: 198–205.
- [30] Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989; 63: 114E–120E.
- [31] Falk E, Fuster V. Angina pectoris and disease progression. *Circulation* 1995; 92: 2033–5.
- [32] Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–71.
- [33] van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1534–9.
- [34] Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 1985; 145: 65–9.
- [35] Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 3–11.
- [36] Fisch C. *The clinical ECG; sensitivity and specificity.* Elsevier, 1997.
- [37] Savonitto S, Ardisino D, Granger CB *et al.* Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707–13.
- [38] Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or non-specific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989; 64: 1087–92.
- [39] McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990; 5: 365–73.
- [40] Pozen MW, D'Agostino RB, Selker HP, Sytkowski PA, Hood WB Jr. A predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practices in acute ischemic heart disease. A prospective multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1984; 310: 1273–8.
- [41] Davies E, Gawad Y, Takahashi M *et al.* Analytical performance and clinical utility of a sensitive immunoassay for determination of human cardiac troponin I. *Clin Biochem* 1997; 30: 479–90.
- [42] Katus HA, Looser S, Hallermayer K *et al.* Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992; 38: 386–93.
- [43] Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R *et al.* It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102: 1216–20.
- [44] Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V *et al.* Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211–17.
- [45] Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2953–8.
- [46] Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schanwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1354–9.
- [47] Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163–8.
- [48] McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997; 43: 976–82.
- [49] Frankel WL, Herold DA, Ziegler TW, Fitzgerald RL. Cardiac troponin T is elevated in asymptomatic patients with chronic renal failure. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 118–23.
- [50] Labugger R, Organ L, Collier C, Atar D, Van Eyk JE. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 1221–6.
- [51] Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA *et al.* Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879–87.
- [52] FRISC II investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354: 708–15.
- [53] Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 979–86.
- [54] Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999; 45: 1104–21.
- [55] Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP *et al.* A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447–52.
- [56] Campbell RWF, Turpie AGG, Maseri A *et al.* Management strategies for a better outcome in unstable coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1998; 21: 314–22.
- [57] Braunwald E, Jones RH, Mark DB *et al.* Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation* 1994; 90: 613–22.
- [58] Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195–206.
- [59] Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410–14.
- [60] van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald sub-groups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286–92.
- [61] Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med* 1993; 234: 293–301.
- [62] Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G *et al.* The Fast Revascularization during InStability in Coronary artery d. ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. The FRISC II ECG substudy. *Eur Heart J* 2002; 23: 41–9.
- [63] TIMI IIIB investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89: 1545–56.

- [64] Andersen K, Eriksson P. Ischaemia detected by continuous on-line vectocardiographic monitoring predicts unfavourable outcome in patients admitted with probable unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 753–60.
- [65] Gottlieb SO, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 314: 1214–19.
- [66] Langer A, Freeman MR, Armstrong PW. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1495–502.
- [67] Larsson H, Areskog M, Areskog NH *et al.* The diagnostic and prognostic importance of ambulatory ST recording compared to a pre-discharge exercise test after an episode of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995; 16: 888–93.
- [68] Wilcox I, Ben Freedman S, Kelly DT, Harris PJ. Clinical significance of silent ischemia in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1313–16.
- [69] Patel DJ, Holdright DR, Knight CJ *et al.* Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram. *Heart* 1996; 75: 222–8.
- [70] Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W *et al.* Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 2001; 22: 1997–2006.
- [71] Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1405–10.
- [72] Ottani F, Galvani M, Nicolini FA *et al.* Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000; 140: 917–27.
- [73] Morrow DA, Cannon CP, Rifai N *et al.* Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001; 286: 2405–12.
- [74] Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146–50.
- [75] Pettersson T, Ohlsson O, Tryding N. Increased CKMB (mass concentration) in patients without traditional evidence of acute myocardial infarction. A risk indicator of coronary death. *Eur Heart J* 1992; 13: 1387–92.
- [76] Ravkilde J, Hansen AB, Horder M, Jorgensen PJ, Thygesen K. Risk stratification in suspected acute myocardial infarction based on a sensitive immunoassay for serum creatine kinase isoenzyme MB. A 2-5-year follow-up study in 156 consecutive patients. *Cardiology* 1992; 80: 143–51.
- [77] Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *BMJ* 1996; 313: 262–4.
- [78] Wu AH, Abbas SA, Green S *et al.* Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76: 970–2.
- [79] Lindahl B. Biochemical markers of myocardial damage for early diagnosis and prognosis in patients with acute coronary syndromes. Minireview based on a doctoral thesis. *Ups J Med Sci* 1996; 101: 193–232.
- [80] Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996; 93: 1651–7.
- [81] Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 43–8.
- [82] Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B *et al.* Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342–9.
- [83] Luscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. TRIM Study Group. Thrombin Inhibition in Myocardial ischemia. *Circulation* 1997; 96: 2578–85.
- [84] Galvani M, Ottani F, Ferrini D *et al.* Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; 95: 2053–9.
- [85] Lindahl B, Andren B, Ohlsson J, Venge P, Wallentin L. Risk stratification in unstable coronary artery disease. Additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise tests. FRISK Study Group. *Eur Heart J* 1997; 18: 762–70.
- [86] Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139–47.
- [87] Holmvang LAK, Andersen K, Dellborg M *et al.* Relative contributions of a single-admission 12-lead electrocardiogram and early 24-hour continuous electrocardiographic monitoring for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 667–74.
- [88] Dellborg M, Andersen K. Key factors in the identification of the high-risk patient with unstable coronary artery disease: clinical findings, resting 12-lead electrocardiogram, and continuous electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 1997; 80: 35E–39E.
- [89] Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B *et al.* Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623–9.
- [90] Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999; 354: 1757–62.
- [91] Newby LK, Ohman EM, Christenson RH *et al.* Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin T-positive status: the paragon-B troponin T substudy. *Circulation* 2001; 103: 2891–6.
- [92] Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M *et al.* Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1812–17.
- [93] Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation* 1997; 96: 4204–10.
- [94] Becker RCC, Bovill E *et al.* Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB trial). *Am J Cardiol* 1996; 78: 142–7.

- [95] Pollak H, Fischer M, Fritsch S, Enenkel W. Are admission plasma fibrinogen levels useful in the characterization of risk groups after myocardial infarction treated with fibrinolysis? *Thromb Haemost* 1991; 66: 406–9.
- [96] Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFI nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537–47.
- [97] de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH *et al.* The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014–21.
- [98] Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001; 286: 2107–13.
- [99] O'Malley T, Ludlam CA, Riemersma RA, Fox KA. Early increase in levels of soluble inter-cellular adhesion molecule-1 (sICAM-1); potential risk factor for the acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2001; 22: 1226–34.
- [100] Ardissino D, Merlini PA, Gamba G *et al.* Thrombin activity and early outcome in unstable angina pectoris. *Circulation* 1996; 93: 1634–9.
- [101] Ernfors M, Strekerud F, Toss H, Abildgaard U, Wallentin L, Siegbahn A. Low-molecular weight heparin reduces the generation and activity of thrombin in unstable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1998; 79: 491–4.
- [102] Meade TW. Routine measurement of fibrinogen concentration. Clinically feasible. *BMJ* 1993; 307: 1562.
- [103] Meade TW, Cooper JA, Chakrabarti R, Miller GJ, Stirling Y, Howarth DJ. Fibrinolytic activity and clotting factors in ischaemic heart disease in women. *BMJ* 1996; 312: 1581.
- [104] Meade TW. Fibrinogen in ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl A): 31–4.
- [105] Munkvad S, Gram J, Jespersen J. A depression of active tissue plasminogen activator in plasma characterizes patients with unstable angina pectoris who develop myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990; 11: 525–8.
- [106] Hamsten A, de Faire U, Walldius G *et al.* Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2: 3–9.
- [107] Kruskal JCP, Franks J, Kirsch R. Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1987; 22: 1361–5.
- [108] Wilcox I, Freedman SB, Allman KC *et al.* Prognostic significance of a predischarge exercise test in risk stratification after unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 677–83.
- [109] Wilcox I, Ben Freedman SB, Li JN, Harris PJ, Kelly DT. Comparison of exercise stress testing with ambulatory electrocardiographic monitoring in the detection of myocardial ischemia after unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1991; 67: 89–91.
- [110] Launbjerg J, Fruergaard P, Jacobsen HL, Madsen JK. Long-term risk factors from non-invasive evaluation of patients with acute chest pain, but without myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995; 16: 30–7.
- [111] Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol* 1993; 39: 131–42.
- [112] Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S. Exercise echocardiography after stabilization of unstable angina: correlation with exercise thallium-201 single photon emission computed tomography. *Clin Cardiol* 1992; 15: 585–9.
- [113] Amanullah AM, Lindvall K. Predischarge exercise echocardiography in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Clin Cardiol* 1992; 15: 417–23.
- [114] Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S. Prognostic significance of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging compared to stress echocardiography and clinical variables in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Int J Cardiol* 1993; 39: 71–8.
- [115] Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with unstable angina who respond to medical treatment [published erratum appears in *J Am Coll Cardiol* 1991 Sep; 18(3): 889]. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1053–7.
- [116] Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 977–84.
- [117] Telford AMWC. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; 1: 1225–8.
- [118] Lubsen JTJ. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987; 60: 18A–25A.
- [119] 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: 2259–63.
- [120] Miami Trial research group. Metoprolol in myocardial infarction. *Eur Heart J* 1985; 6: 199–226.
- [121] Kaplan KDR, Parker M, Przybylek J, Teagarden JR, Lesch M. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 694–8.
- [122] DePace N, Herling IM, Kotler MN, Hakki AH, Spielman SR, Segal BL. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1806–9.
- [123] Roubin GSHP, Eckhardt I *et al.* Intravenous nitroglycerine in refractory unstable angina pectoris. *Aust N Z J Med* 1982; 12: 598–602.
- [124] Curfman G, Heinsimr JA, Lozner EC, Fung HL. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective randomized trial. *Circulation* 1983; 67: 276–82.
- [125] Dellborg M, Gustafsson G, Swedberg K. Buccal versus intravenous nitroglycerin in unstable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 5–9.
- [126] May DCPJ, Podma JJ, Black WH *et al.* In vivo induction and reversal of nitroglycerin tolerance in human coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 317: 805–9.
- [127] Reichek N, Priest C, Zimrin D, Chandler T, Sutton MS. Antianginal effects of nitroglycerin patches. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1–7.
- [128] Thadani U, Hamilton SF, Olsen E *et al.* Transdermal nitroglycerin patches in angina pectoris. Dose titration, duration of effect, and rapid tolerance. *Ann Intern Med* 1986; 105: 485–92.
- [129] IONA Study Group. Effect of Nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269–75.
- [130] Theroux P, Taeymans Y, Morissette D *et al.* A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 717–22.
- [131] Parodi O, Simonetti I, Michelassi C. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest. A randomized, multiple crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1986; 57: 899–906.
- [132] Smith NLRG, Reiberge GE, Psaty BM *et al.* Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1305–11.

- [133] Gibson RS, Young PM, Boden WE, Schechtman K, Roberts R. Prognostic significance and beneficial effect of diltiazem on the incidence of early recurrent ischemia after non-Q-wave myocardial infarction: results from the Multicenter Diltiazem Reinfarction Study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 203–9.
- [134] Gibson RS, Hansen JF, Messerli F, Schechtman KB, Boden WE. 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: 275–9.
- [135] Held PYS, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J* 1989; 299: 1187–92.
- [136] Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD *et al.* The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620–5.
- [137] Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1295–7.
- [138] Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG *et al.* Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000; 355: 1751–6.
- [139] Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 276: 811–15.
- [140] Theroux P, Ouimet H, McCans J *et al.* Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105–11.
- [141] FRISC study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 1996; 347: 561–8.
- [142] Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 1936–42.
- [143] Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP *et al.* Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593–601.
- [144] Antman EM, Cohen M, Radley D *et al.* Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable Angina/Non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602–8.
- [145] Antman EM, Cohen M, McCabe C, Goodman SG, Murphy SA, Braunwald E. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J* 2002; 23: 308–14.
- [146] Ferguson JJ. Combining low-molecular-weight heparin and glycoprotein IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes: the NICE 3 story. National Investigators Collaborating on Enoxaparin. *J Invas Cardiol* 2000; 12 (Suppl E): E10–3; discussion E25–8.
- [147] Gusto IIB investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIB investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 775–82.
- [148] Fox KA. Implications of the Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes-2 (OASIS-2) study and the results in the context of other trials. *Am J Cardiol* 1999; 84: 26M–31M.
- [149] Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045–8.
- [150] Cairns JA, Singer J, Gent M *et al.* One year mortality outcomes of all coronary and intensive care unit patients with acute myocardial infarction, unstable angina or other chest pain in Hamilton, Ontario, a city of 375,000 people. *Can J Cardiol* 1989; 5: 239–46.
- [151] Antithrombotic, Trialist, Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- [152] Balsano F, Rizzon P, Violi F *et al.* Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation* 1990; 82: 17–26.
- [153] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
- [154] CAPRIE. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
- [155] Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624–9.
- [156] Leebeek FWG, Boersma E, Cannon CP, Werf FJJ van de, Simoons ML. Oral glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors in patients with cardiovascular disease: why were the results so unfavourable. *Eur Heart J* 2002; 23: 444–57.
- [157] EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956–61.
- [158] EPILOG investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689–96.
- [159] EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998; 352: 87–92.
- [160] RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 1997; 96: 1445–53.
- [161] IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997; 349: 1422–8.
- [162] ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2037–44.
- [163] Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC *et al.* Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888–94.
- [164] CAPTURE I. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997; 349: 1429–35.

- [165] PRISM. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498–505.
- [166] PRISM-PLUS. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488–97.
- [167] PURSUIT Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436–43.
- [168] PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation* 1998; 97: 2386–95.
- [169] GUSTO-IV ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome of patients with acute coronary syndromes without early revascularization: The GUSTO-IV ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915–24.
- [170] PARAGON-B investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated IV Lamifiban for acute coronary syndrome. *Circulation* 2002; 105: 316–21.
- [171] Boersma E, Harrington R, Moliterno D *et al.* Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: A meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189–98.
- [172] Roffi M, Chew DP, Mukherjee D *et al.* Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767–71.
- [173] Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA *et al.* Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD (AU-Assessing Ultegra) multicenter study. *Circulation* 2001; 103: 2572–8.
- [174] Madan M, Tchong JE. Update on abciximab readministration during percutaneous coronary interventions. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000; 2: 244–9.
- [175] Madan M, Kereiakes DJ, Hermiller JB *et al.* Efficacy of abciximab readministration in coronary intervention. *Am J Cardiol* 2000; 85: 435–40.
- [176] Cohen M. Initial experience with the low-molecular-weight heparin, enoxaparin, in combination with the platelet glycoprotein IIb/IIIa blocker, tirofiban, in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *J Invas Cardiol* 2000; 12 (Suppl E): E5–9; discussion E25–8.
- [177] James S, Armstrong P, Califf R *et al.* Safety and efficiency of abciximab combined with dalteparin in treatment of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23: 1538–45.
- [178] TIMI IIIA investigators. Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit coronary lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest. Results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIA) Trial. *Circulation* 1993; 87: 38–52.
- [179] Karlsson JE, Berglund U, Bjorkholm A, Ohlsson J, Swahn E, Wallentin L. Thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator during instability in coronary artery disease: effect on myocardial ischemia and need for coronary revascularization. TRIC Study Group. *Am Heart J* 1992; 124: 1419–26.
- [180] Schreiber TL, Macina G, McNulty A *et al.* Urokinase plus heparin versus aspirin in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 840–4.
- [181] Schreiber TL, Macina G, Bunnell P *et al.* Unstable angina or non-Q wave infarction despite long-term aspirin: response to thrombolytic therapy with implications on mechanisms. *Am Heart J* 1990; 120: 248–55.
- [182] Schreiber TL, Rizik D, White C *et al.* Randomized trial of thrombolysis versus heparin in unstable angina. *Circulation* 1992; 86: 1407–14.
- [183] FTT Trialists. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343: 311–22.
- [184] FRISCI investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354: 708–15.
- [185] Van Belle E, Lablanche JM, Bauters C, Renaud N, McFadden EP, Bertrand ME. Coronary angiographic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction: natural history and the effect of thrombolysis. *Circulation* 1998; 97: 26–33.
- [186] Serruys PW, van Hout B, Bonnier H *et al.* Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998; 352: 673–81.
- [187] Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM *et al.* Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. EPIC Investigators. Evaluation of 7E3 in Preventing Ischemic Complications. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 149–56.
- [188] Lincoff AM. Trials of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists during percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol* 1998; 82: 36P–42P.
- [189] EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998; 352: 87–92.
- [190] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ *et al.* 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: 527–33.
- [191] Bjessmo S, Ivert T, Flink H, Hammar N. Early and late mortality after surgery for unstable angina in relation to Braunwald class. *Am Heart J* 2001; 141: 9–14.
- [192] Dyke CM, Bhatia D, Lorenz TJ *et al.* Immediate coronary artery bypass surgery after platelet inhibition with eptifibatid: results from PURSUIT. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 866–71; discussion 871–2.
- [193] Bizzarri F, Scolletta S, Tucci E *et al.* Perioperative use of tirofiban hydrochloride (Aggrastat) does not increase surgical bleeding after emergency or urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1181–5.
- [194] Clark SC, Vitale N, Zacharias J, Forty J. Effect of low molecular weight heparin (fragmin) on bleeding after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 762–4; discussion 764–5.
- [195] Yusuf S, Zucker D, Chalmers TC. Ten-year results of the randomized control trials of coronary artery bypass graft surgery: tabular data compiled by the collaborative effort of the original trial

- investigators. Part 1 of 2. *Online J Curr Clin Trials* 1994; Doc No. 145.
- [196] Yusuf S, Zucker D, Chalmers TC. Ten-year results of the randomized control trials of coronary artery bypass graft surgery: tabular data compiled by the collaborative effort of the original trial investigators. Part 2 of 2. *Online J Curr Clin Trials* 1994; Doc No. 144.
- [197] BARI investigators. Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease. A multicenter randomized trial. Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *JAMA* 1997; 277: 715–21.
- [198] CABRI Investigators. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation. *Circulation* 1996; 93: 847.
- [199] RITA investigators. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993; 341: 573–80.
- [200] King SB 3rd, Lembo NJ, Weintraub WS *et al.* A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994; 331: 1044–50.
- [201] Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994; 331: 1037–43.
- [202] Rodriguez A, Bouillon F, Perez-Balino N, Paviotti C, Liprandi MI, Palacios IF. Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI): in-hospital results and 1-year follow-up. ERACI Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1060–7.
- [203] Serruys PW, Unger F, Sousa JE *et al.* Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1117–24.
- [204] Lagerqvist B, Safstrom K, Stahle E, Wallentin L, Swahn E. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? FRISC II Study Group Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 41–8.
- [205] Exercise Physiology Working Group. Guidelines for cardiac exercise testing. *Eur Heart J* 1993; 14: 969–88.
- [206] Kontny F. Reactivation of the coagulation system: rationale for long-term antithrombotic treatment. *Am J Cardiol* 1997; 80: 55E–60E.
- [207] RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 1990; 336: 827–30.
- [208] Antithrombotic Trialist Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- [209] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD *et al.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–18.
- [210] Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430–6.
- [211] Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularization and 1-year survival in 14-days survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1805–11.
- [212] SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
- [213] SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators [published erratum appears in *N Engl J Med* 1992 Dec 10; 327(24): 1768]. *N Engl J Med* 1992; 327: 685–91.
- [214] Collins R, Peto R, MacMahon S *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–38.
- [215] Rabbani RTE. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 402–17.
- [216] Yusuf S, Kostis JB, Pitt B. ACE inhibitors for myocardial infarction and unstable angina. *Lancet* 1993; 341: 829.
- [217] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
- [218] Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG *et al.* Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation* 2001; 104: 522–6.