

UNIVERSITE DE NANTES

Faculté de Médecine

Année 2009

N°16

THESE
pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Médecine Générale

par

Laëtitia RAUTUREAU

Née le 24 mai 1979 à Fontenay le Comte

Présentée et soutenue publiquement le 25 mai 2009

**PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS
SANS ELEVATION DU SEGMENT ST AUX URGENCES :
ENQUETE PROSPECTIVE SUR 117 PATIENTS**

Président : Monsieur le Professeur Philippe LE CONTE

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Laëtitia LABASTIRE

PLAN

1- <u>INTRODUCTION</u>	9
2- <u>LE SYNDROME CORONARIEN AIGU SANS ELEVATION DU SEGMENT ST</u>	11
2.1 REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	12
2.2 STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS SANS ELEVATION DU SEGMENT ST	39
3- <u>PATIENTS ET METHODE</u>	45
3.1 PRESENTATION DE L'ETUDE	46
3.2 OBJECTIFS DE L'ETUDE	46
3.3 CRITERE D'INCLUSION	46
3.4 CRITERE D'EXCLUSION	46
3.5 METHODE ET RECUEIL DE DONNEES	47
3.6 ANALYSE STATISTIQUE	48
4- <u>RESULTATS</u>	49
4.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION	50
4.2 PRISE EN CHARGE AUX URGENCES	53
4.3 DEVENIR DES PATIENTS	62
5- <u>DISCUSSION</u>	71
5.1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	72
5.2 DISCUSSION DES RESULTATS	74
5.3 PERSPECTIVES D'AMELIORATION DE LA PRISE EN CHARGE DU SCA NON ST+ AUX URGENCES	82
5.4 LIMITES DE L'ETUDE	85
6- <u>CONCLUSION</u>	87
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	89
<i>LISTE DES SCHEMAS ET FIGURES</i>	100
<i>ANNEXES</i>	102
<i>TABLE DES MATIERES</i>	107

ABBREVIATIONS

ACC / AHA	American College of Cardiology / American Heart Association
ACSETS	Acute Coronary Syndrome Emergency Treatment Strategy
Anti-GP IIb/IIIa	Inhibiteur du récepteur de la Glycoprotéine IIb/IIIa
CAPTURE	Chimeric 7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to Standard Treatment
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CRUSADE	Can Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA
CURE	Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events
ECG	Electrocardiogramme
EHS	European Heart Survey
ENACT	European Network for Acute Coronary Treatment
ESC	European Society of Cardiology
ESSENCE	Efficacy and Safety of Subcutaneous of Enoxaparin in Non Q wave Coronary Events
FRAXIS	FRAXiparin in Ischaemic Syndrome
FRIC	FRagmin In unstable Coronary artery disease study
FRISC II	Fragmin and fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease
GAP	Guidelines Applied in Practice
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
GUSTO IV ACS	Global Utilization of Strategies To open Occluded coronary arteries trial IV in Acute Coronary Syndromes
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF	Héparine Non Fractionnée
ICP	Intervention Coronaire Percutanée
IDM	Infarctus du Myocarde
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
MONICA	Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease

NRMI	National Registry of Myocardial Infarction
PRISM	Platelet Receptor Inhibition in Ischaemic Syndrome Management
PRISM PLUS	Platelet Receptor Inhibition in Ischaemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and symptoms
PURSUIT	Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina ; Receptor Suppression Using Integrilin Therapy
SCA non ST+	Syndrome Coronarien Aigu sans sus décalage du segment ST
SCA ST+	Syndrome Coronarien Aigu avec sus décalage du segment ST
TACTIS	Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
USIC	Unité de Soins Intensifs de Cardiologie

1- INTRODUCTION

Les douleurs thoraciques sont un motif fréquent d'admission aux Urgences et d'appel au centre 15. Les syndromes coronariens aigus (SCA) dont la présentation clinique classique est la douleur thoracique [1] regroupent anciennement l'angor instable, les infarctus du myocarde avec ou sans onde Q. Des registres existent tels que NRMI, GRACE et MONICA [2-4] mais ne recensent pas l'ensemble des syndromes coronariens aigus. Les deux premiers registres n'ont inclus que des patients hospitalisés. En France, le registre MONICA établit une incidence annuelle supérieure à 280 pour 100 000 hommes et 60 pour 100 000 femmes mais n'inclut pas les sujets âgés de plus de 64 ans [5].

La prise en charge à la phase aiguë comporte deux filières distinctes selon l'élévation ou non du segment ST. Dans ce travail, nous nous attacherons au syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (SCA non ST+) dont les modalités de prise en charge sont en constante évolution et ont fait l'objet ces dernières années de plusieurs documents de référence [6-10]. Le pronostic peut être grave comme le montre une étude européenne « Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes » menée en 2000/2001 qui révèle un taux de mortalité des SCA non ST+ à l'hôpital de 2.4% et de 3.5% à 30 jours [11].

Devant la gravité potentielle du SCA, il est nécessaire d'évaluer nos pratiques et de les comparer aux recommandations. D'ailleurs, cette étude européenne a montré une discordance entre les recommandations et la pratique courante. Les nombreux documents de référence cités ci-dessus ont pour objectif d'harmoniser et d'améliorer la prise en charge des SCA.

Ce travail vise à étudier la prise en charge du SCA non ST+ au sein de quatre services d'Urgence de Loire Atlantique sous la forme d'un registre prospectif dans un souci d'amélioration de nos pratiques. Nous commencerons par une revue de la littérature pour exposer ensuite la stratégie de prise en charge du SCA non ST+.

2- LE SYNDROME CORONARIEN AIGU SANS ELEVATION DU SEGMENT ST

2.1 REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

2.1.1 Physiopathologie

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire de la paroi artérielle. Ce n'est pas un processus continu mais plutôt rythmé par l'alternance de phase de stabilité et d'instabilité. Les SCA sont une manifestation de l'athérosclérose sous la forme d'une thrombose aiguë induite par une rupture ou une érosion de plaque et provoquant une réduction de l'apport d'oxygène au myocarde.

Les plaques sujettes à se rompre possèdent un noyau lipidique important. Lors de la rupture/érosion de cette plaque, le noyau lipidique exposé au sang circulant est hautement thrombogène. Ce processus entraîne une activation plaquettaire et aboutit à la formation d'un thrombus se traduisant par une occlusion vasculaire partielle ou totale.

Le thrombus riche en plaquettes libère des substances vasoconstrictives qui induisent une vasoconstriction au site de rupture ou dans la microcirculation.

L'inflammation joue aussi un rôle fondamental. Les plaques rompues par opposition aux plaques stables sont des foyers d'inflammation aiguë.

La thrombose au site de rupture peut se fragmenter en petites particules qui migrent en aval et peuvent occlure les artérioles et capillaires. Ces embols plaquettaires peuvent entraîner de petites zones de nécrose en l'absence d'occlusion de la coronaire épocardique.

Ces mécanismes expliquent la survenue d'un SCA dont la présentation clinique sera fonction du caractère complet ou incomplet, transitoire ou permanent de l'oblitération.

2.1.2 Une nouvelle classification

L'infarctus du myocarde, secondaire à une nécrose myocardique, est dû à une ischémie prolongée. Avant l'apparition de la nouvelle terminologie, un consensus définissait l'infarctus du myocarde comme la combinaison d'au moins deux des caractéristiques suivantes : douleur coronarienne typique, élévation des enzymes cardiaques, ECG évoluant vers l'apparition d'ondes Q. Ainsi on distinguait l'angor stable, l'infarctus du myocarde avec onde Q et l'angor instable, pathologie intermédiaire entre les deux. Il s'agissait là d'une classification à posteriori réalisée lorsque l'évolution électrocardiographique était terminée et les dosages des marqueurs biologiques de nécrose récupérés.

Les récentes données concernant la physiopathologie, la biologie, le pronostic, l'évolution ont conduit à une nouvelle classification impliquant une prise en charge thérapeutique plus précoce et plus invasive. Désormais, on définit une entité unique : les syndromes coronariens aigus, comprenant différentes présentations cliniques et dont la prise en charge en urgence comprend 2 filières distinctes selon l'existence ou non d'un sus-décalage du segment ST.

La majorité des patients avec une élévation du segment ST développe ultérieurement un infarctus du myocarde (IDM) avec une onde Q (QwMI), tandis qu'une minorité développe un IDM sans onde Q (NQMI). Les patients sans élévation du segment ST développent soit un angor instable soit un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI). La distinction entre ces deux diagnostics est basée sur la présence ou non d'un marqueur biologique de nécrose détecté dans le sang. La plupart des patients avec NSTEMI ne présenteront pas d'onde Q à l'ECG et évolueront vers le diagnostic d'IDM non Q ; une faible part présenteront une onde Q, le diagnostic final retenu sera celui d'IDM avec onde Q (schéma 1) [7, 12].

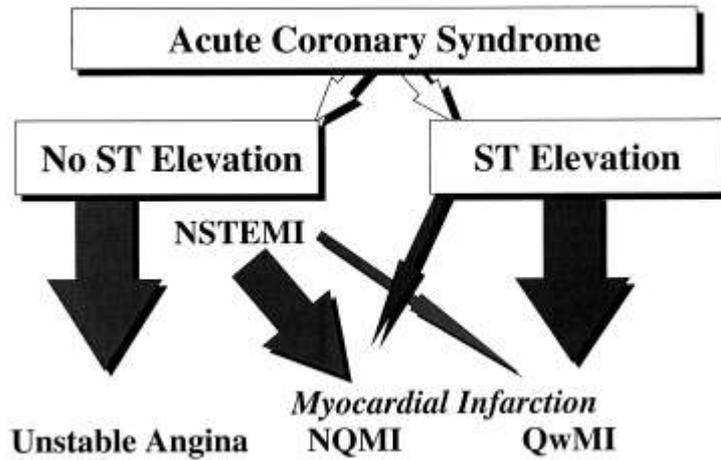


Schéma 1 : Nomenclature des Syndromes Coronariens Aigus [7]

2.1.3 Clinique

➤ Présentation clinique

La présentation clinique des SCA regroupe une grande diversité de symptômes. Habituellement, la douleur thoracique est le point d'appel [1]. Il s'agit typiquement d'une douleur rétrosternale, constrictive, prolongée (>20 minutes). Elle peut irradier dans le bras gauche, le cou, la mâchoire, et être accompagnée d'autres symptômes comme des nausées, des douleurs abdominales, une dyspnée, un malaise, une pâleur [15].

Ainsi, l'interrogatoire du patient est primordial afin de lui faire préciser le type de sa douleur, son intensité, sa localisation, son éventuelle modification aux mouvements ou changements de posture, et d'éventuelles irradiations. Il faut aussi déterminer le contexte de survenue : au repos, à l'effort, transitoire, persistante, des crises de plus en plus fréquentes, la durée, l'horaire. (schéma 2)

Si la douleur thoracique est le signe d'appel le plus typique [1], il n'est pas rare que le tableau clinique soit moins évocateur voire trompeur [13]. Il concerne souvent les patients jeunes (25 à 40 ans) ou assez âgés (>75 ans), les diabétiques, les insuffisants rénaux chroniques, les déments et les femmes [13, 14]. Les manifestations atypiques sont les douleurs épigastriques, les douleurs limitées au niveau des sites classiques d'irradiation, les troubles digestifs, les douleurs thoraciques en coup de poignard ou avec des aspects pleurétiques et la dyspnée croissante.

Il est important d'identifier certaines situations cliniques pouvant majorer ou décompenser un SCA comme une infection, une anémie, une inflammation, une fièvre, une hyperthyroïdie.

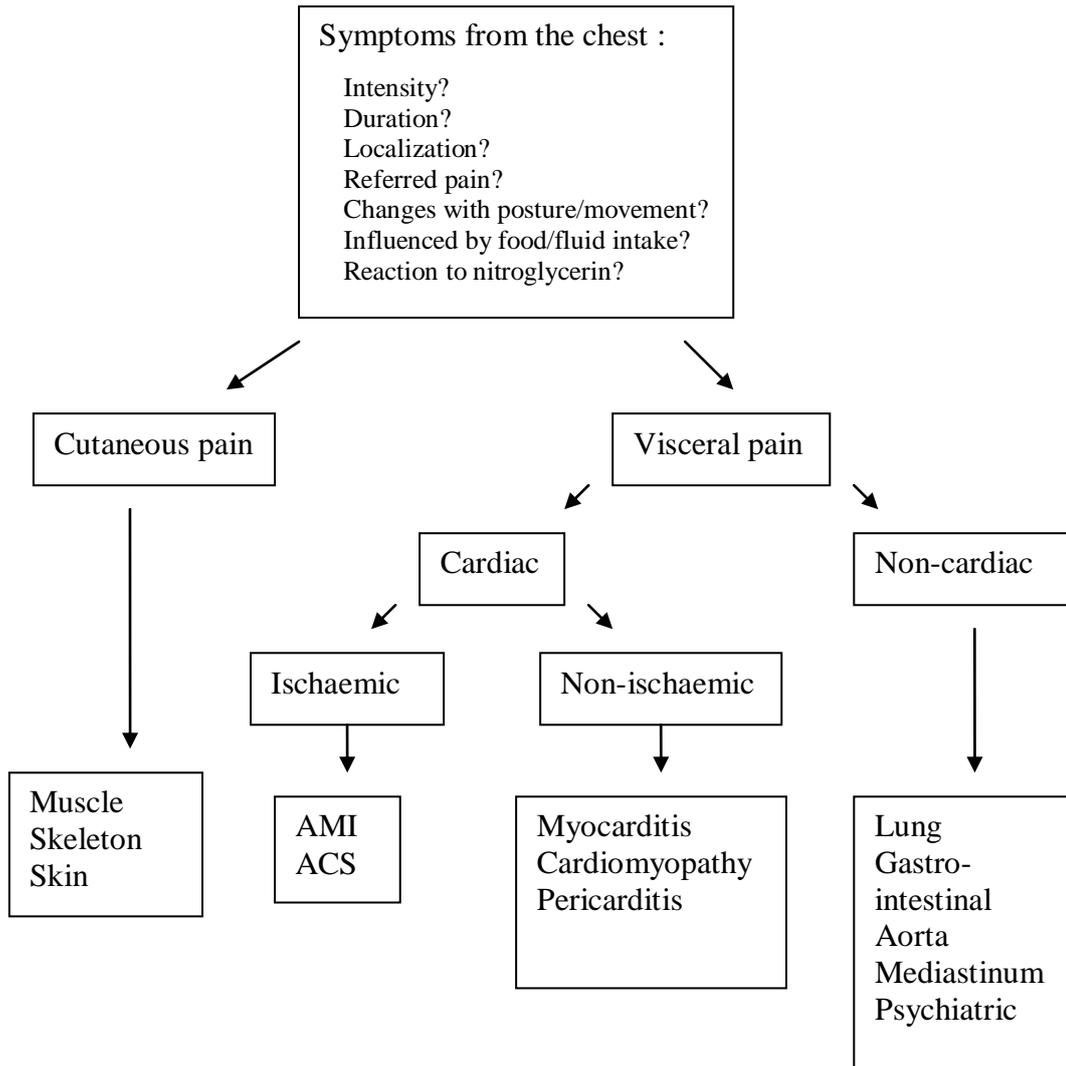


Schéma 2 : Algorithme pour le diagnostic d'une douleur thoracique aiguë [15]

➤ **Examen clinique**

L'examen clinique doit initialement rechercher des signes de gravité évoquant la complication d'un SCA :

- respiratoire (polypnée, tirage, balancement thoraco-abdominal, sueurs, cyanose, saturation en oxygène < 90%)
- hémodynamique (hypotension artérielle, tachycardie, insuffisance circulatoire périphérique, bradycardie).

Ensuite, il doit comprendre un examen général notamment une auscultation cardiaque et pulmonaire. Cet examen a principalement pour objectif de rechercher des arguments en faveur d'un diagnostic différentiel :

- une étiologie cardiaque non ischémique (péricardite)
- une étiologie pulmonaire (pneumothorax, pleurésie, pneumopathie)
- une étiologie vasculaire (dissection aortique, embolie pulmonaire)
- une étiologie digestive (reflux gastro-oesophagien, ulcère)

L'examen clinique est le plus souvent normal.

2.1.4 Examens complémentaires

➤ **L'électrocardiogramme**

L'électrocardiogramme doit comporter les 16 dérivations et être obtenu dans les dix minutes suivant l'admission aux Urgences. Il doit être interprété immédiatement par un médecin entraîné et si possible comparé à un enregistrement de référence afin de déterminer les troubles préexistants (séquelles d'IDM, bloc de branche gauche, hypertrophie ventriculaire gauche) [8]. Une étude à partir de la population incluse dans CRUSADE montre que deux tiers des patients avec un SCA non ST+ à haut risque n'avaient pas

bénéficié d'un ECG dans les 10 minutes après leur admission aux Urgences. Cette population avait un risque accru significatif de décès lors de l'hospitalisation en comparaison avec la population ayant bénéficié d'un ECG dans les 10 minutes (5,4% versus 4,7%) [16]. Lee et Goldman recommandent même l'obtention d'un ECG dans les 5 minutes suivant l'admission [17].

Les signes électrocardiographiques évocateurs d'un SCA non ST+ sont :

- un sous décalage de ST > 1mm dans au moins 2 dérivation contiguës
- des ondes T inversées > 1mm dans les dérivation à onde R prédominantes
- de façon moins spécifique, un bloc de branche gauche

Aussi, il faudra rechercher des signes évocateurs d'un diagnostic différentiel :

- une embolie pulmonaire (S1Q3, bloc de branche droit, tachycardie)
- une péricardite (sous décalage de PQ, sus décalage de ST concave en haut, microvoltage, alternance électrique)

Un électrocardiogramme normal n'exclut pas un SCA. D'ailleurs, un tracé est souvent normal entre les crises douloureuses. Par contre, un ECG normal enregistré lors d'une douleur thoracique importante doit attirer l'attention sur une autre étiologie. Une étude de Pope incluant des patients avec une douleur thoracique ou d'autres symptômes suggérant un SCA montre que 20% des patients avec un IDM et 37% des patients avec un angor instable avaient un ECG normal à l'admission [1].

De même, un ECG avec des troubles de la repolarisation à type de sous-décalage de ST ou d'inversion de l'onde T ne certifie pas la présence d'un SCA. En effet, l'inversion de l'onde T a une bonne sensibilité dans le diagnostic du SCA mais possède une faible spécificité. Une étude portant sur environ 2000 patients admis pour une douleur thoracique montre qu'en cas de sous-décalage de ST ou d'inversion de l'onde T, la prévalence du SCA est de 20% [17].

➤ Les marqueurs biologiques

La troponine est le marqueur biologique de référence de nécrose myocardique et s'est substitué au précédent, la créatine-kinase (CK) ou son isoforme MB (CK-MB) de part sa plus grande sensibilité et spécificité [28, 29].

En effet, la détection de la troponine T ou I est spécifique d'une lésion du myocarde et lors d'un traumatisme musculaire, où la CK-MB augmente, elle permet d'exclure une atteinte myocardique par sa négativité.

De plus, la troponine est d'une sensibilité supérieure grâce à son fort rapport de proportionnalité existant entre valeurs normales et valeurs augmentées permettant la détection d'une lésion myocardique chez environ un tiers des patients présentant un SCA sans élévation des CK-MB [30]. Elle permet de dépister de très petits foyers de nécrose qui n'étaient pas considérés comme infarctus du myocarde auparavant [31]. Selon un consensus de la Société Européenne de Cardiologie et du Collège Américain de Cardiologie, une élévation de la troponine dans un contexte d'ischémie myocardique doit être définie comme un infarctus du myocarde [31].

En revanche, toute douleur thoracique avec troponine élevée n'est pas un SCA et peut dissimuler une dissection aortique, une myocardite ou encore une embolie pulmonaire.

Lors d'un IDM, la détection de la troponine dans le sang s'observe au bout de 3 à 4 heures. Devant un dosage négatif, il convient de répéter les mesures 6 heures et 12 heures après l'admission ou après un nouvel épisode de douleur thoracique [30].

La myoglobine est un marqueur précoce alors que les élévations de la CK-MB et de la troponine sont retardées. La troponine peut rester élevée pendant une à deux semaines ce qui peut compliquer la détection d'une nouvelle nécrose chez ceux dont l'infarctus est récent. Dans ce cas, le dosage de la myoglobine ou de la CK-MB est intéressant.

La courbe de différents marqueurs de nécrose myocardique en fonction du temps est présentée ci-dessous.

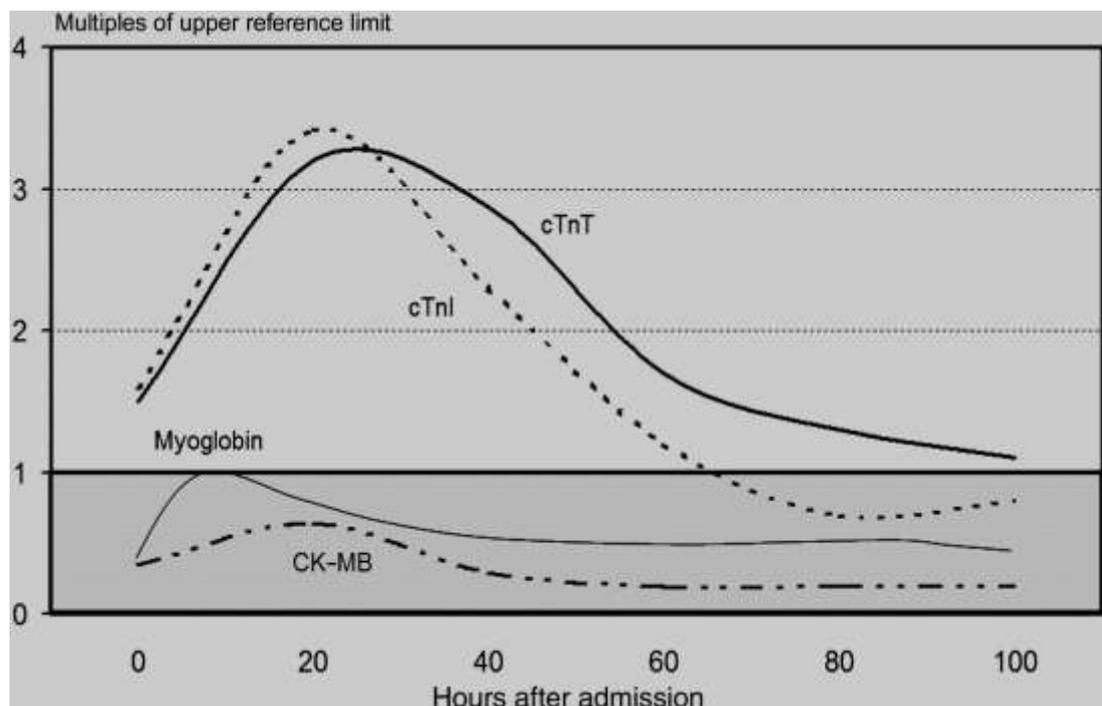


Figure 1: Exemple de libérations des marqueurs cardiaques chez les patients avec un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (l'aire ombragée indique la normalité). [8]

2.1.5 Evaluation du risque

➤ Outils pronostiques

Dans les cas de diagnostic établi de SCA, il convient ensuite d'apprécier le risque d'évolution vers l'infarctus du myocarde ou le décès afin de déterminer le traitement approprié pour le patient. Cette appréciation doit être précoce, lors du diagnostic initial.

L'interrogatoire recherche les facteurs de risque associés à une plus grande sévérité de la coronaropathie et donc de survenue d'évènements défavorables : l'âge, le sexe masculin, les antécédents coronariens ou d'insuffisance cardiaque, le diabète. En réalité, la plupart des facteurs de risque de coronaropathie sont aussi des indicateurs de risque de pronostic plus sombre dans le SCA [32].

Le tableau clinique dont l'élément déterminant est la chronologie des crises angineuses fournit des informations pronostiques importantes [33]. C'est à Braunwald que revient le mérite d'avoir proposé une classification de l'angor instable [34] prenant en compte les caractéristiques de survenue des crises :

	A secondaire	B primaire	C Post-infarctus
I : de novo, crescendo	IA	IB	IC
II : de repos, < 30 j et > 2j	IIA	IIB	IIC
III : de repos < 48 h	IIIA	IIIB	IIIC

Les colonnes correspondent au contexte de survenue (A : circonstances favorisantes, telle une anémie ; B : absence de circonstance favorisante particulière ; C : survenue des crises au décours d'un infarctus). Les lignes correspondent au mode de survenue (effort ou repos) et au « calendrier » de survenue des crises.

Les formes les plus graves correspondent aux classes III et aussi au groupe C. La pertinence pronostique de cette classification a été vérifiée et a permis de

définir les caractéristiques de la population [35]. Cependant, l'évaluation du risque nécessite la prise en compte d'autres indicateurs de risque : l'électrocardiogramme et la troponine [32, 33].

L'électrocardiogramme est un élément important pour le diagnostic mais aussi pour l'appréciation pronostique. Les différentes anomalies électrocardiographiques retrouvées dans le SCA non ST+ apportent des éléments pronostiques différents. Les patients qui présentent un sous-décalage de ST sont à plus haut risque d'événements cardiaques ultérieurs que ceux présentant une inversion isolée de l'onde T, lesquels sont exposés à un risque plus élevé que ceux dont l'ECG est normal [36].

En effet, la présence d'un sous-décalage de ST est un facteur de mauvais pronostic en terme de mortalité largement validé dans les études cliniques [37, 38, 110]. Une étude à partir de patients inclus dans FRISC II a montré que les patients présentant un sous-décalage de ST avaient plus souvent des atteintes tri-tronculaires par rapport à ceux présentant des inversions de l'onde T. Dans cette même étude, la présence d'un sous-décalage de ST était corrélée avec un risque de mortalité et de récurrences ischémiques plus important en comparaison avec la présence d'inversions isolées de l'onde T [36] (figure 2). D'autres grandes études ont démontré ce même élément pronostique [39, 40].

L'amplitude du sous-décalage est aussi un élément pronostique [41]. Dans une étude, les patients présentant un sous-décalage ≥ 2 mm avaient un taux de décès à 1 an environ deux fois plus élevé en comparaison à ceux qui avaient un sous-décalage ≥ 1 mm [41].

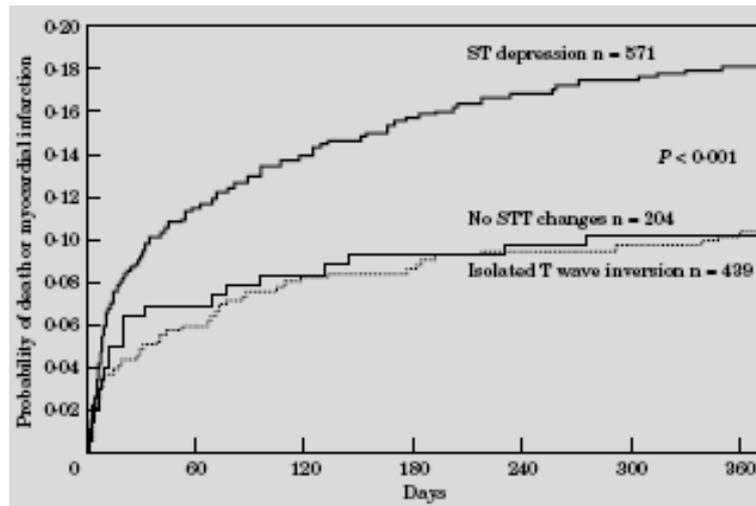


Figure 2 : Probabilité d'évolution vers un décès ou un IDM selon les éventuelles modifications du segment ST ou de l'onde T à l'admission dans la cohorte non invasive [36].

L'élévation de la troponine est corrélée à un risque accru de décès et de nouvel infarctus [42, 43]. Une méta-analyse regroupant 21 études et près de 19000 patients montre que les patients présentant un SCA avec une élévation de la troponine ont un risque de décès et d'infarctus du myocarde plus élevé par rapport au groupe de patients sans élévation de la troponine. Ainsi, dans cette méta-analyse, les patients avec un SCA non ST+ avaient un taux d'évènements (décès et IDM) à 30 jours 5 fois plus élevé lorsque la troponine était augmentée. Ce risque accru était maintenu à long terme (entre 5 mois et 3 ans) [42]. Une étude d'Antman a montré un taux de mortalité à 42 jours significativement plus élevé chez les patients avec une élévation de la troponine par rapport aux patients avec une troponine indétectable. De plus, il montre que le taux de mortalité augmente de façon significative parallèlement à l'augmentation du niveau de la troponine [44] (figure 3).

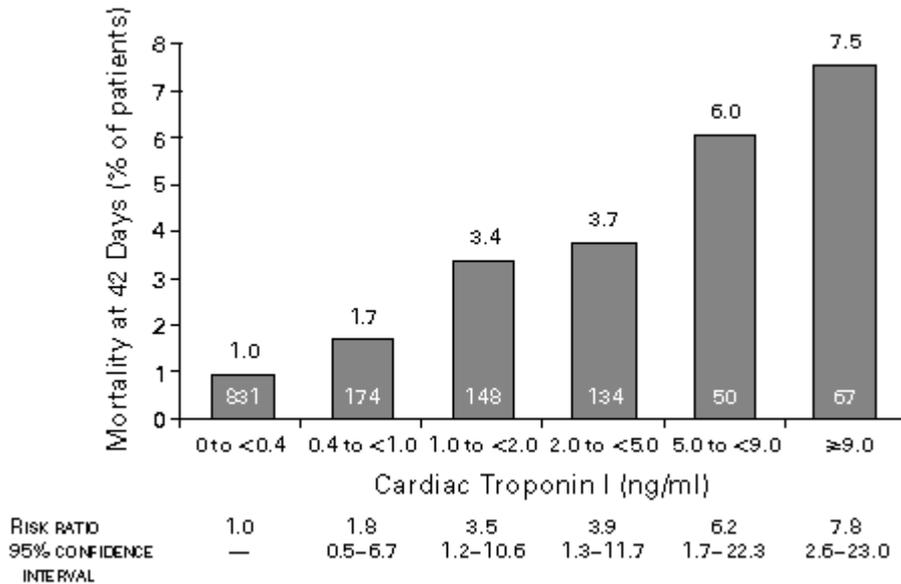


Figure 3 : Taux de mortalité à 42 jours selon le niveau de troponine I mesurée à l’inclusion (au moins 6 heures après le début de la douleur thoracique) [44]

Le taux anormal de troponine est un marqueur de risque intervenant indépendamment des anomalies électrocardiographiques et s’y ajoute [45, 46].

➤ Scores pronostiques

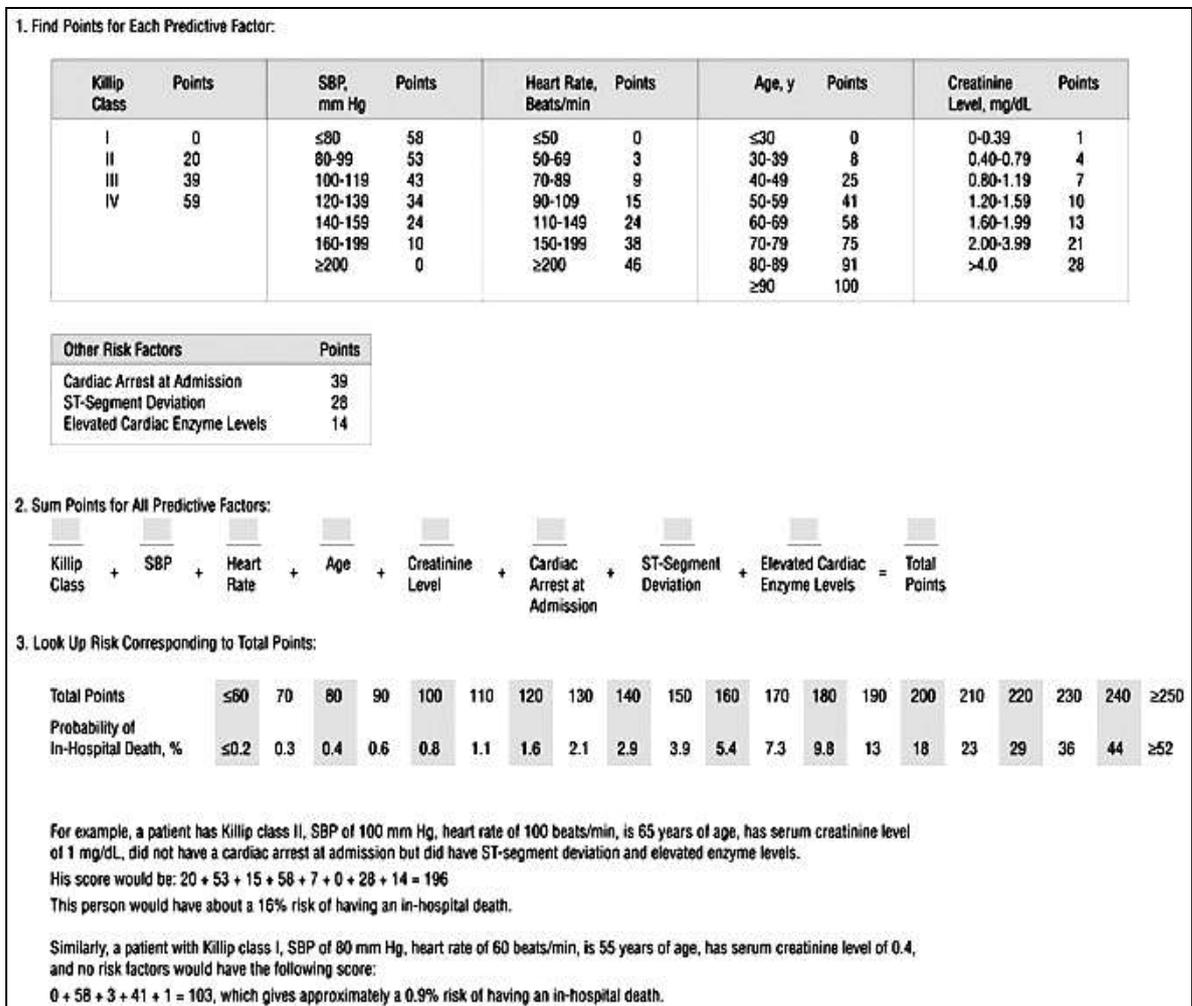
Différents scores sont maintenant disponibles pour évaluer le risque à l’admission afin que le patient bénéficie précocement d’une stratégie thérapeutique adaptée. Il s’agit bien de scores destinés à établir une stratification pronostique et non un diagnostic.

Le score GRACE a été élaboré à partir du grand registre international GRACE incluant tous les patients présentant un SCA avec ou sans élévation du segment ST [3]. Cet outil permet d’estimer la mortalité hospitalière [47]. (figure 4)

Pour calculer ce score, il faut aussi évaluer la fonction ventriculaire gauche par le stade Killip :

Stade Killip : Evaluation clinique de la fonction ventriculaire gauche

- I : auscultation pulmonaire normale
- II : crépitants à mi-champ ou galop
- III : crépitants dans tout le champ pulmonaire
- IV : choc cardiogénique



Pour convertir le taux de créatinine en micromoles par litres, il faut multiplier par 88,4.

Figure 4 : Calcul du score GRACE pour estimer la mortalité hospitalière [31]

A partir de ce score, on distingue trois catégories de patients : à faible, intermédiaire et haut risque :

Risk category	GRACE risk score	In-hospital deaths (%)
Low	≤ 108	< 1
Intermediate	109-140	1-3
High	>140	> 3

Dans le même esprit, un autre modèle a été élaboré et validé pour estimer la mortalité et le risque d'infarctus d u myocarde à 6 mois [48, 49] (figure 5).

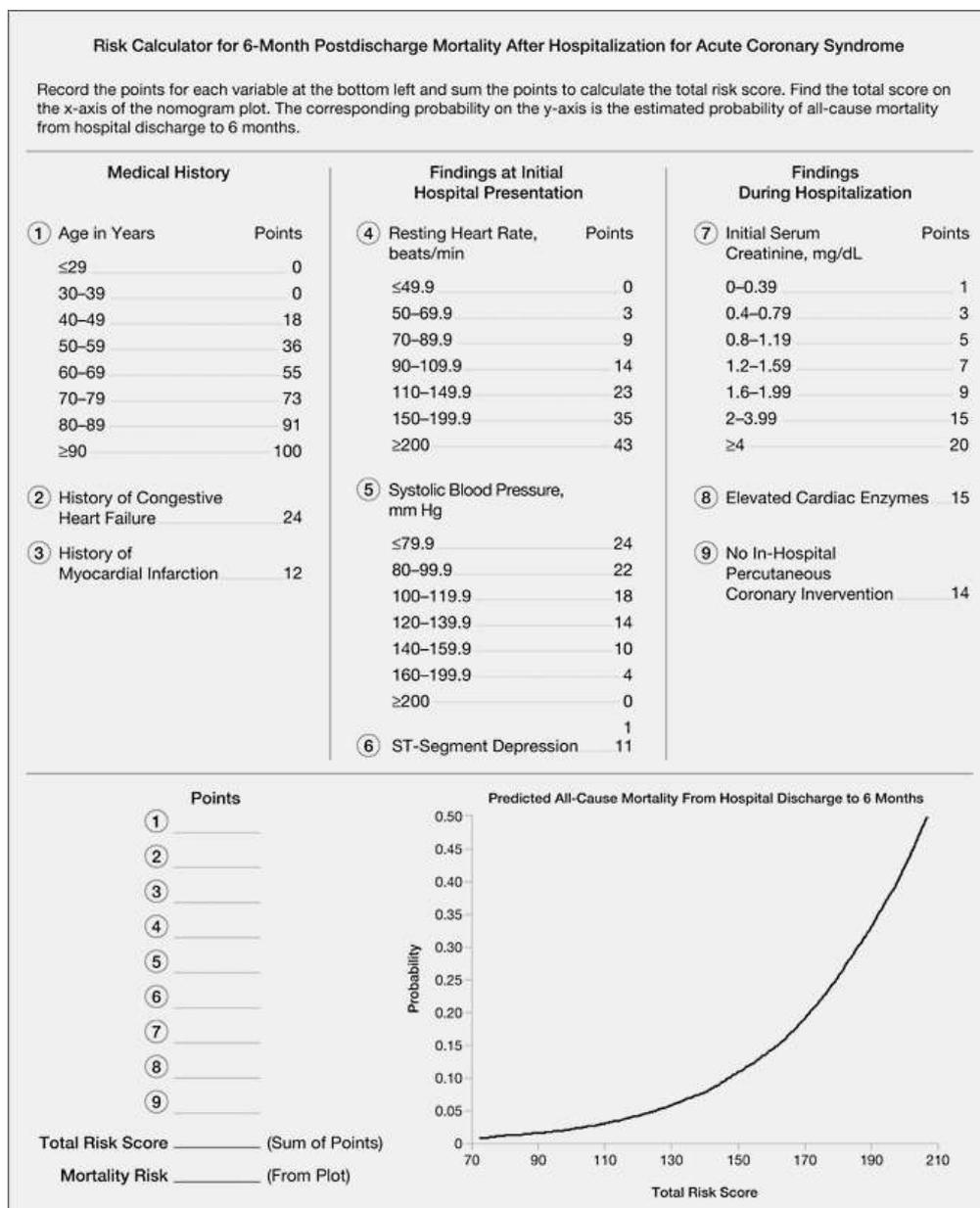


Figure 5 : Score GRACE pour estimer la mortalité et le risque d'IDM à 6 mois

Le score TIMI est certainement le plus connu et le plus utilisé. Il a été développé à partir de la population incluse dans les études TIMI 11B et ESSENCE [37]. Le score TIMI utilise 7 variables. Leur poids pronostique étant à peu près équivalent, le score est calculé en attribuant une valeur de 1 point à chacune des 7 variables. Le risque d'évènements à 2 semaines (décès, infarctus, revascularisation en urgence) est directement lié au score obtenu à l'entrée. Les 7 variables sont :

- Age supérieur ou égal à 65 ans
- Présence d'au moins 3 facteurs de risque de maladie coronaire (tabac, hypertension, diabète, hypercholestérolémie, antécédents familiaux)
- Modifications du segment ST sur l'électrocardiogramme d'admission
- Présence d'au moins 2 douleurs angineuses dans les 24 heures précédant l'admission
- Existence d'une maladie coronaire documentée avec au moins une sténose de degré égal ou supérieur à 50%
- Utilisation d'aspirine au cours des 7 derniers jours
- Elévation des marqueurs biologiques de souffrance myocardique

Le score TIMI est moins précis que le score GRACE mais a l'avantage d'être simple d'utilisation [50].

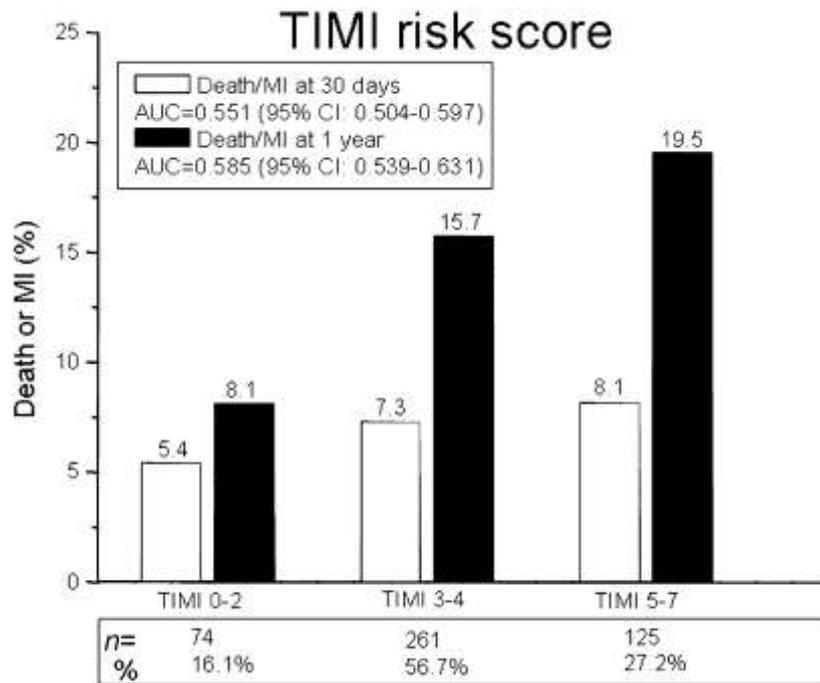


Figure 6 : Taux d'évènements à 30 jours et 1 an dans les différents groupes de risque avec le score TIMI. [50]

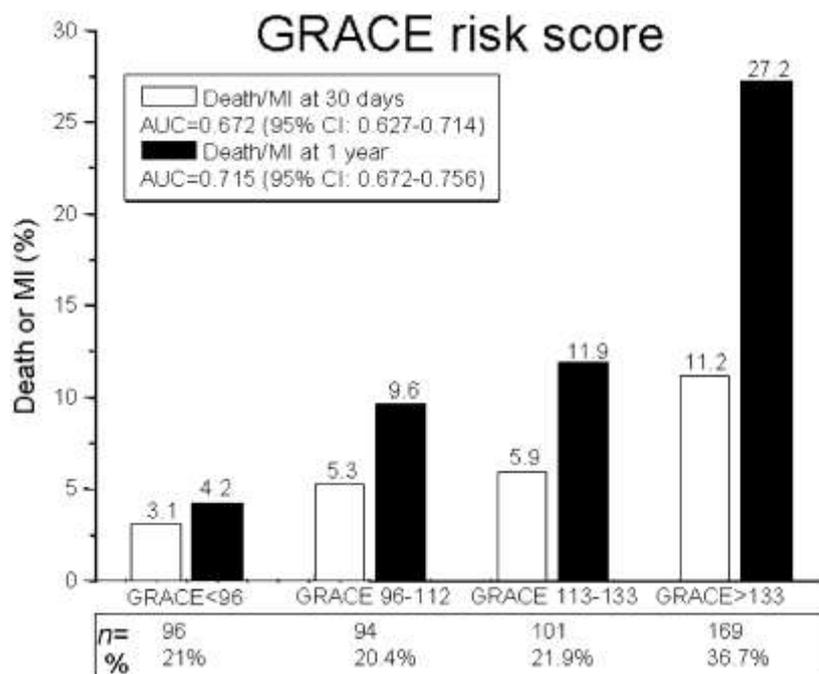


Figure 7 : Taux d'évènements à 30 jours et 1 an dans les différents groupes de risque avec le score GRACE. [50]

2.1.6 Moyens thérapeutiques

Les options thérapeutiques décrites dans ce paragraphe sont basées sur de nombreux essais cliniques et méta-analyses. A la différence du SCA avec sus-décalage de ST, la thrombose coronaire dans le syndrome coronarien sans sus-décalage de ST n'est pas complètement occlusive. L'enjeu du traitement est d'empêcher qu'elle ne devienne complète. Pour cela, l'approche thérapeutique repose sur quatre piliers : les anti-ischémiques, les anticoagulants, les anti-agrégants plaquettaires et la revascularisation coronaire.

➤ Les anti-ischémiques

Les anti-ischémiques agissent en induisant une vasodilatation ou en diminuant 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 du ventricule gauche).

Les dérivés nitrés (intraveineux ou sub-lingual) sont veinodilatateurs et agissent sur la circulation périphérique ainsi que sur la circulation coronaire. Leurs effets veinodilatateurs entraînent une diminution de la pré-charge ainsi que du volume télédiastolique du ventricule gauche aboutissant à une moindre consommation d'oxygène par le myocarde. Leur utilisation est surtout basée sur des considérations physiopathologiques et l'expérience clinique. Il n'y a pas d'études randomisées contre placebo pour confirmer les bénéfices de cette classe. Cependant, les dérivés nitrés par voie intraveineuse sont recommandés chez les patients qui présentent un SCA non ST+ requérant une hospitalisation (niveau de preuve : C). La posologie sera augmentée jusqu'au soulagement des symptômes ou l'apparition d'effets secondaires (hypotension, céphalées).

Les bêtabloquants sont recommandés dans le SCA non ST+ [51] en l'absence de contre-indication (altération de la conduction auriculo-ventriculaire, asthme, dysfonction ventriculaire gauche) et particulièrement en cas de tachycardie et d'hypertension (niveau de preuve : B). Un traitement oral suffit en général avec comme objectif une fréquence cardiaque entre 50 et 60 par minute. Les principaux bénéfices des bêtabloquants sont liés à ses effets sur les récepteurs bêta-1 se traduisant par une baisse de la fréquence cardiaque et de la consommation myocardique en oxygène. Une méta-analyse a permis de supposer que le traitement bêtabloquant permettait une réduction relative de 13% du risque d'évolution vers l'infarctus du myocarde [52]. Son bénéfice en terme de mortalité a été mis en évidence dans une grande étude randomisée chez des patients suspects d'IDM [53].

Les inhibiteurs calciques sont des vasodilatateurs et selon les sous-classes agissent sur la contractilité myocardique et la conduction auriculo-ventriculaire. Par contre, ils assurent tous une vasodilatation coronaire semblable. Une méta-analyse montre que les inhibiteurs calciques n'apportent pas de bénéfice en terme d'évolution vers l'infarctus du myocarde et de mortalité [54]. Cependant, ils peuvent être utiles en cas de contre-indication aux bêta bloquants et sont le traitement de choix de l'angor de Prinzmetal, en particulier les dihydropyridines.

➤ **Les anticoagulants**

La formation du thrombus intrac coronaire, composé en partie de fibrine, peut être réduite et sa résolution facilitée par l'héparine qui possède une activité anti-Xa et anti-IIa (anti-thrombine) en se liant à l'antithrombine III dont elle décuple son activité inhibitrice sur la coagulation.

L'héparine non fractionnée

L'héparine non fractionnée possède une activité anti-IIa équivalente à son activité anti-Xa. Une méta-analyse comparant héparine non fractionnée versus placebo dans le SCA non ST+ montre une réduction significative du risque de décès et d'IDM de 33% à 7 jours [22]. Une autre méta-analyse comparant l'effet de l'héparine non fractionnée avec aspirine contre aspirine seule dans les SCA non ST+ montre le même bénéfice à court terme mais à long terme ce bénéfice diminue au prix d'un risque accru d'hémorragie [55].

L'effet anticoagulant est rapidement perdu à l'arrêt de l'héparine entraînant un risque accru de récurrences ischémiques à moins que le patient ne soit revascularisé avant. Ceci explique pourquoi le bénéfice à long terme de l'efficacité de l'héparine non fractionnée n'est pas maintenu.

La voie intraveineuse doit être privilégiée car l'héparine non fractionnée est médiocrement absorbée par voie sous cutanée [25]. L'objectif du TCA doit se situer entre 1.5 et 2.5 [24]. Au-dessus de 2.5, le risque de saignement est accru sans plus de bénéfices antithrombotiques. En-dessous de 1.5, l'effet antithrombotique est limité. Un bolus initial de 60-70 UI/kg est recommandé (maximum 5000 UI) suivi d'une perfusion continue de 12-15 UI/kg/h (maximum 1000 UI/h) [24].

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Les HBPM ont une activité anti-Xa supérieure à l'activité anti-IIa. Le bénéfice de l'héparine de bas poids moléculaire sur le placebo en présence d'aspirine en terme de mortalité et de nouvel IDM à 6 et 40 jours a été démontré dans le cadre de l'essai FRISC qui testait la daltéparine contre placebo chez des patients avec un SCA non ST+ traités par aspirine [56].

Quatre essais randomisés ont comparé diverses HBPM à l'héparine non fractionnée : FRIC [18], ESSENCE [19], TIMI 11B [20], FRAXIS [21]. Leurs principaux résultats sont résumés dans la figure 8. La méta-analyse de ces quatre essais ne dégage aucune preuve convaincante de la différence d'efficacité entre les HBPM et l'héparine non fractionnée [22]. Deux essais (ESSENCE et TIMI 11B) ont montré un avantage à une HBPM, l'énoxaparine, par rapport à l'HNF lors de son administration en aigu [19, 20, 23].

Toutefois, les HBPM présentent des atouts pratiques par rapport à l'héparine non fractionnée. D'abord, elles possèdent un effet anticoagulant plus prévisible de part leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (notamment faible liaison aux protéines plasmatiques). Ainsi, la posologie est ajustée en fonction du poids et n'exige pas de surveillance biologique sauf en cas d'obésité ou d'insuffisance rénale. L'activité anti-Xa devra alors se situer entre 0,6 et 1 UI/ml. Au-delà de 1 UI/ml, le risque de saignement augmente [24, 25]. De plus, les HBPM induisent un taux moindre de thrombopénie. Enfin, sur le plan pratique, la voie d'administration est simple (en sous-cutanée).

Etant éliminées partiellement par voie rénale, les HBPM sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale avec une clearance de la créatinine inférieure à 25 ml/min.

En résumé, l'anticoagulation est recommandée pour tous les patients avec un SCA non ST+ (grade 1A). Les HBPM sont au moins aussi efficaces que l'HNF (niveau de preuve : A) avec un même profil de sécurité et possèdent des atouts notables sur les plans pratique, pharmacocinétique puis pharmacodynamique. Ainsi, lors d'un SCA non ST+, leur utilisation est recommandée en première intention par rapport à l'HNF (Recommandation grade 1B) [24].

d'aspirine s'avéraient aussi efficaces que des doses plus élevées. Par contre, une dose initiale de 150 mg au moins était recommandée [57].

Ainsi, en l'absence de contre-indications (allergie à l'aspirine, ulcère gastroduodéal en poussée évolutive), l'European Society of Cardiology (ESC) recommande immédiatement chez tous les patients présentant un SCA non ST+, une dose initiale entre 160 et 325 mg (recommandation grade I A).

Le clopidogrel

Le clopidogrel induit aussi un blocage partiel de l'activation plaquettaire en inhibant l'ADP.

Le clopidogrel a été étudié chez des patients porteur d'un SCA non ST+ traités par aspirine (de 75 à 325 mg) dans le grand essai clinique CURE [58]. Les patients recevaient une dose initiale de 300 mg de clopidogrel suivie de 75 mg par jour contre placebo pendant une durée médiane de 9 mois. Le traitement a prouvé une réduction significative de décès d'origine cardio vasculaire, d'infarctus du myocarde, et d'accident vasculaire cérébral. Le risque hémorragique augmentait dans le groupe clopidogrel par rapport au placebo.

Le risque hémorragique se majorait également avec l'augmentation des doses d'aspirine que ce soit dans le groupe clopidogrel ou dans le groupe placebo. De plus, il n'y avait pas de bénéfice démontré aux plus fortes doses.

Il est donc recommandé d'utiliser dès la phase aigue et conjointement à l'aspirine, le clopidogrel à une dose de 300 mg. Il sera ensuite poursuivi à une dose quotidienne de 75 mg et l'aspirine à une dose d'entretien entre 75 et 100 mg [59] (grade 1A).

Les inhibiteurs des récepteurs à la glycoprotéine IIb/IIIa (anti-GP IIb/IIIa)

Les anti-GP IIb/IIIa inhibent la phase finale commune de l'agrégation plaquettaire (liaison du fibrinogène à son récepteur plaquettaire, la glycoprotéine IIb/IIIa) et induisent un blocage complet de l'agrégation plaquettaire.

Principalement trois anti-GPIIb/IIIa intraveineux ont été étudiés dans les syndromes coronariens aigus : l'abciximab (Réopro®), l'éptifibatide (Intégrilin®) et le tirofiban (Agrastat®). L'usage systématique des anti-GP IIb/IIIa en association avec l'aspirine et l'héparine non fractionnée dans les SCA non ST+ a été étudié dans 7 grands essais randomisés : CAPTURE, PRISM, PRISM PLUS, PURSUIT, PARAGON-A, PARAGON-B, et GUSTO-IV ACS [60-66].

Une méta-analyse de ces six derniers essais a montré que les anti-GP IIb/IIIa réduisaient significativement l'incidence des décès et d'infarctus du myocarde (9% à 30 jours) au prix d'une majoration des complications hémorragiques de 1% (figure 9). Le bénéfice du traitement était particulièrement important en cas d'intervention coronaire percutanée précoce [67]. Deux autres méta-analyses ont retrouvé ce même bénéfice. Une de ces méta-analyses démontrait également que la performance des anti-GP IIb/IIIa était encore plus importante lorsque le traitement était poursuivi pendant l'intervention coronaire percutanée (ICP) [68]. L'autre montrait aussi que la réduction du risque de décès était maintenu à 6 mois [69].

Également, l'intérêt thérapeutique de cette classe est surtout convaincant chez les patients à haut risque (diabétiques, présence d'un sous-décalage de ST, élévation de la troponine) comme le montre la méta-analyse de Boersma [67]. Ce bénéfice est conservé mais moins prononcé si les patients ne subissent pas de revascularisation précoce (figure 9). Cette méta-analyse suggère donc qu'un

anti-GPIIb/IIIa devrait être administré précocement après l'admission d'un patient présentant un SCA non ST+ à haut risque.

Dans les études CAPTURE, PRISM, et PARAGON-B [60, 61, 65], les bénéfices ont été particulièrement démontré chez les patients présentant une élévation de la troponine. Ensuite, une autre méta-analyse a mis en évidence une réduction significative de la mortalité à 30 jours chez les patients diabétiques traités par anti-GPIIb/IIIa, particulièrement quand une ICP était pratiquée [70].

L'essai GUSTO IV ACS a étudié l'abciximab versus placebo pendant 24 et 48 heures avant la coronarographie. Aucun bénéfice significatif n'a été démontré chez les patients ayant reçu l'abciximab. Par contre, on observait un risque accru de saignement et de thrombopénie [66]. Ainsi, l'instauration de l'abciximab n'est pas recommandée chez les patients avec un SCA non ST+ à moins d'une revascularisation urgente. En effet, l'abciximab n'a démontré son efficacité qu'immédiatement avant la coronarographie [71-73].

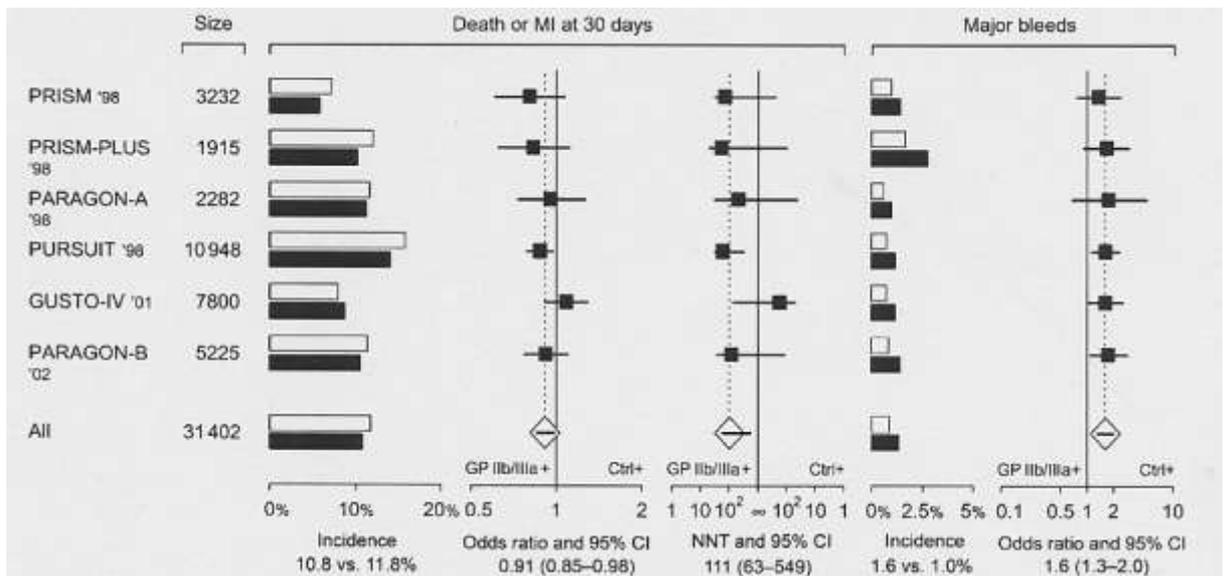


Figure 9 : Mortalité, IDM et saignements majeurs dans les essais randomisés étudiant les anti-GP IIb/IIIa versus témoin lors d'une stratégie conservatrice [8, 67].

L'ESC recommande donc d'instaurer précocement un anti-GPIIb/IIIa (eptifibatide ou tirofiban) chez les patients à risque intermédiaire ou à haut risque d'évolution vers l'infarctus du myocarde et le décès. Cette administration doit être débutée avant qu'une décision concernant la revascularisation ne soit prise. (Recommandation IIa - Niveau de preuve A) [8, 9].

Les indications sont alors :

- une élévation de la troponine
- une ischémie récidivante (soit douleurs thoraciques récidivantes, soit modifications dynamiques du segment ST en particulier sous-décalage de ST ou élévation transitoire de ST)
- angor instable précoce après un IDM
- une instabilité hémodynamique
- arythmies majeures (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire)
- diabète

Les premières études sur les anti-GPIIb/IIIa ont été menées avec comme anti-coagulant, l'héparine non fractionnée. Depuis, des études ont montré l'efficacité des HBPM sans augmentation du risque hémorragique par rapport à l' HNF [74, 75].

De même, l'intérêt du clopidogrel n'a pas été étudié dans les premiers essais sur les anti GPIIb/IIIa. Récemment, les bénéfices des anti-GPIIb/IIIa ont été démontrés en association avec une dose initiale d'aspirine et de clopidogrel à 600 mg dans les SCA non ST+ et particulièrement lorsque la troponine est élevée [71, 76].

➤ **Les techniques de reperfusion**

La revascularisation myocardique, soit par intervention coronaire percutanée (angioplastie), soit par pontage aorto-coronarien (chirurgie), est mise en œuvre pour traiter l'ischémie myocardique récidivante ou permanente, afin d'éviter l'évolution vers l'infarctus du myocarde ou le décès. Pour cela, une coronarographie est réalisée. Elle permet l'identification des lésions coronaires significatives (sténose > 50%) et le plus souvent leur traitement par une angioplastie coronaire si l'état anatomique le permet.

La cardiologie interventionnelle est en constante évolution et a nettement progressé avec l'arrivée des stents mais aussi des anti-GPIIb/IIIa qui permet une préparation médicale optimale. Les études FRISC II [77] et TACTICS [78] ont prouvé dans les SCA non ST+ une nette supériorité de la stratégie invasive à la stratégie conservatrice en terme de mortalité, d'infarctus du myocarde, de symptômes d'angor et de réhospitalisations.

La place de la chirurgie est en constante régression. Elle est réservée essentiellement aux lésions pluritronculaires avec dysfonctionnement ventriculaire gauche et aux sténoses du tronc gauche.

2.2 STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS SANS ELEVATION DU SEGMENT ST

Cette stratégie est celle de la Société Européenne de Cardiologie [8, 9]. Elle est applicable à la plupart des SCA non ST+ mais doit être adaptée à chaque patient.

2.2.1 Première étape : évaluation initiale

Un patient suspect d'un SCA doit être immédiatement évalué par un médecin si possible au sein d'une unité de soins spécialisés (cardiologie, unité de douleur thoracique) [79]. Le but de cette première étape est d'affiner le diagnostic pour que le patient puisse bénéficier au plus tôt d'une démarche thérapeutique adaptée. Pour cela, il faut dans les 10 minutes suivant le premier contact médical :

- recueillir une anamnèse soignée, une description précise des symptômes et examiner le patient
- évaluer la probabilité d'une pathologie coronaire (antécédents, facteurs de risque...)
- pratiquer un ECG (si possible en comparant avec un tracé précédent)

On peut ensuite classer la symptomatologie du patient en 3 catégories différentes :

- syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST
- syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST possible
- syndrome coronarien aigu improbable

Si une élévation du segment ST est présente et persistante, une reperfusion en extrême urgence est nécessaire soit par thrombolyse intraveineuse ou par angioplastie coronaire. La prise en charge des SCA ST+ n'est pas explicitée ici et

fait l'objet d'une thérapeutique différente selon les recommandations européennes [80].

A l'arrivée du patient, un bilan sanguin devra être pratiqué (numération sanguine, hémoglobine, créatinine, troponine) et les résultats disponibles dans l'heure. Il conviendra aussi de soulager la douleur du patient avec des antalgiques et avec de la trinitrine qui servira en même temps de test diagnostique.

2.2.2 Deuxième étape : confirmation du diagnostic et évaluation du risque

Une fois le SCA non ST+ diagnostiqué, le traitement médical est débuté (figure 10). En cas de prise en charge préhospitalière, ce même traitement devra être débuté.

Durant cette étape, il conviendra de recueillir d'autres informations pour étayer le diagnostic ou confirmer/exclure des diagnostics différentiels (embolie pulmonaire, dissection aortique, anémie...) :

- refaire des ECG en particulier si la douleur persiste ou récidive en utilisant la trinitrine avant et après ECG
- effectuer un second dosage de la troponine au bout de 6 à 12 heures
- une radiographie thoracique
- une échographie cardiaque

L'évaluation du risque d'évènements ischémiques est basée sur des données cliniques, biochimiques et électrocardiographiques. Il faut aussi évaluer le risque hémorragique.

Toutes ces informations supplémentaires conduisent à prendre une décision sur la stratégie thérapeutique à suivre en particulier sur la nécessité d'une intervention coronaire percutanée.

Oxygen	Insufflation (4–8 L/min) if oxygen saturation is <90%
Nitrates	Sublingually or intravenously (caution if systolic blood pressure <90 mmHg)
Aspirin	Initial dose of 160–325 mg non-enteric formulation followed by 75–100 mg/day (intravenous administration is acceptable)
Clopidogrel	Loading dose of 300 mg (or 600 mg for rapid onset of action) followed by 75 mg daily
Anticoagulation	Choice between different options depends on strategy: <ul style="list-style-type: none"> • UFH intravenous bolus 60–70 IU/kg (maximum 5000 IU) followed by infusion of 12–15 IU/kg/h (maximum 1000 IU/h) titrated to aPTT 1.5–2.5 times control • Fondaparinux 2.5 mg/daily subcutaneously • Enoxaparin 1 mg/kg twice daily subcutaneously • Dalteparin 120 IU/kg twice daily subcutaneously • Nadroparin 86 IU/kg twice daily subcutaneously • Bivalirudin 0.1 mg/kg bolus followed by 0.25 mg/kg/h
Morphine	3–5 mg intravenously or subcutaneously, depending on pain severity
Oral beta-blocker	Particularly if tachycardia or hypertension without sign of heart failure
Atropine	0.5–1 mg intravenously if bradycardia or vagal reaction

Figure 10 : Premières mesures thérapeutiques à instaurer dans le SCA non ST+ [8]

2.2.3 Troisième étape : stratégie invasive

Les informations recherchées précédemment permettent d'évaluer le risque afin d'identifier trois stratégies différant selon la nécessité et le délai de l'angioplastie : stratégie conservatrice, stratégie invasive (ICP) précoce et stratégie invasive urgente.

➤ **Stratégie conservatrice**

Elle concerne les patients considérés à faible risque :

- pas de récurrence de la douleur thoracique
- pas de modifications électrocardiographiques sur les différents ECG
- pas d'élévation de la troponine
- pas de signe d'insuffisance cardiaque

Chez ces patients, un traitement médical est initialement préconisé selon les recommandations sur l'angor stable [81]. Une épreuve d'effort est recommandée avant la sortie pour confirmer ou porter le diagnostic de coronaropathie lorsque celui-ci est encore incertain et pour évaluer le risque d'évènements ultérieurs. Elle débouchera éventuellement sur une indication de coronarographie.

➤ **Stratégie invasive urgente**

Elle est réservée aux circonstances suivantes :

- angor réfractaire
- angor récidivant malgré un traitement médical optimal
- instabilité hémodynamique ou symptômes cliniques d'une insuffisance cardiaque
- arythmie ventriculaire

Les patients devront bénéficier, au plus tôt, en plus du traitement médical cité dans la figure 10, d'un anti-GPIIb/IIIa qui sera poursuivi jusqu'à la coronarographie.

➤ **Stratégie invasive précoce**

La plupart des patients répondent au traitement médical mais nécessitent une angiographie dans les 72 heures car ils sont considérés à risque intermédiaire selon les caractéristiques suivantes :

- sous-décalage de ST ou onde T inversées
- élévation de la troponine
- diabète
- insuffisance rénale
- fonction ventriculaire gauche altérée (FE<40%)
- angor post IDM
- ICP dans les 6 mois
- Antécédent de pontage coronarien
- Score de risque intermédiaire ou haut (figure 4)

Un anti-GPIIb/IIIa doit être ajouté au traitement standard avant la coronarographie en cas d'élévation de la troponine, de modification de ST ou de diabète sauf s'il existe un risque de saignement important.

Toute cette stratégie de prise en charge du SCA non ST+ est récapitulée au sein de la figure 11.

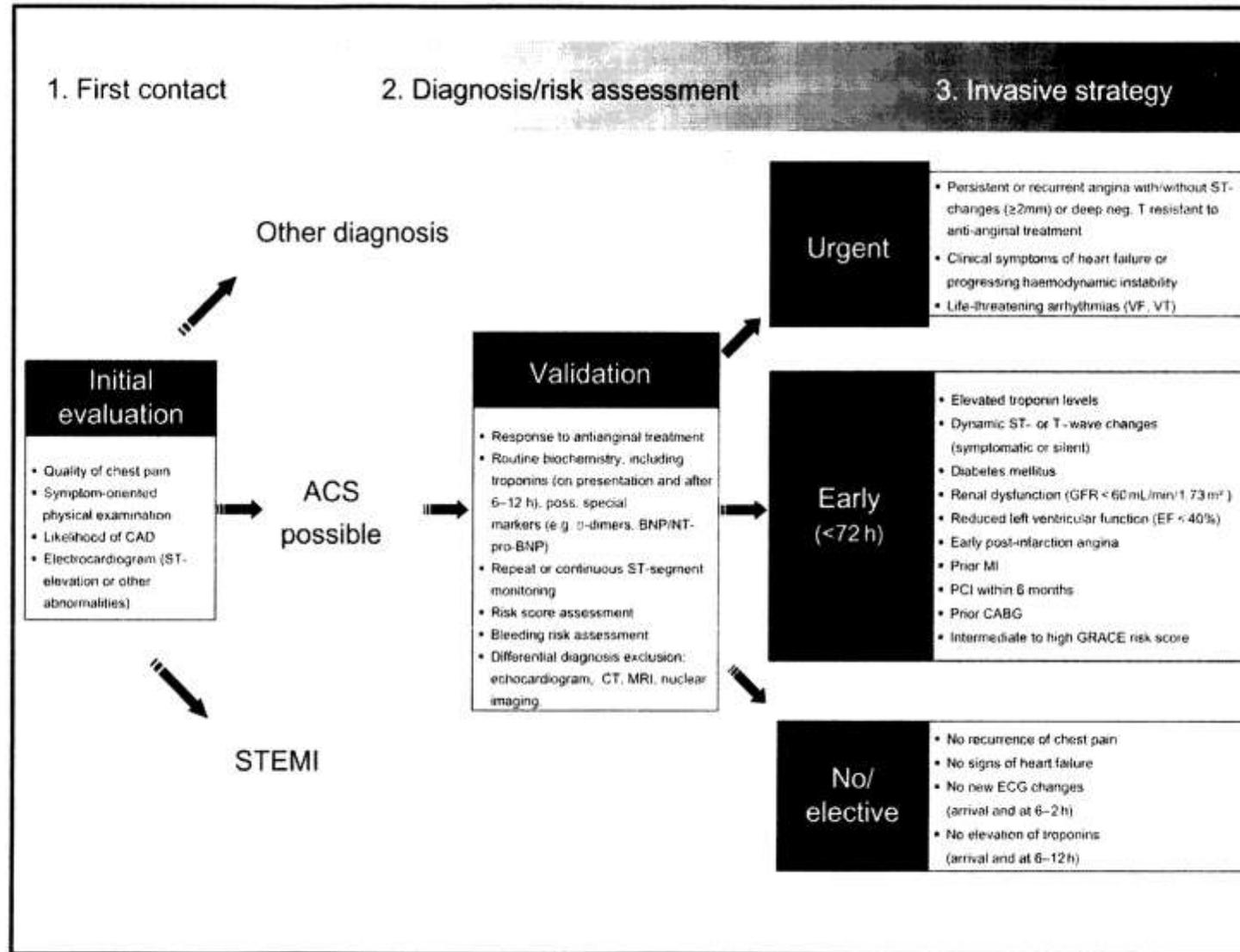


Figure 11 : Stratégie de prise en charge du SCA non ST + [8]

3- PATIENTS ET METHODE

3.1 PRESENTATION DE L'ETUDE

L'étude réalisée est une enquête prospective, observationnelle et descriptive portant sur les patients admis pour un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (SCA non ST+) au sein de quatre Services d'Accueil et d'Urgence du département de Loire Atlantique : Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nouvelles Cliniques Nantaises, Centre Hospitalier de Saint-Nazaire, Centre Hospitalier d'Ancenis.

Les patients ont été inclus du 3 avril 2006 au 24 mai 2007.

3.2 OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude est de décrire la prise en charge des SCA non ST+ dans quatre Services d'Accueil et d'Urgence pour en vérifier l'adéquation avec les recommandations européennes de l'ESC.

Les objectifs secondaires sont de caractériser la population puis de décrire son devenir à 30 et 90 jours après l'admission aux Urgences.

3.3 CRITERE D'INCLUSION

Pour la réalisation de cette étude, le critère d'inclusion choisi était :

« Toute présentation clinique évocatrice de syndrome coronarien aigu ».

3.4 CRITERE D'EXCLUSION

Tout patient avec une élévation persistante du segment ST était exclu.

3.5 METHODE ET RECUEIL DE DONNEES

3.5.1 Recueil de données aux Urgences

Pour chaque patient répondant au critère d'inclusion, un questionnaire devait être rempli par l'interne ou le senior aux Urgences. Ce recueil de données comprenait plusieurs parties (Annexe 2) et devait renseigner sur :

- le lieu de vie du patient
- le niveau d'autonomie
- le mode d'admission
- l'heure de prise en charge médicale
- les facteurs de risque cardio-vasculaire
- la présence ou non d'une douleur thoracique et sa description (siège, irradiation, type, réponse à la trinitrine)
- la présence d'anomalies à l'électrocardiogramme
- le(s) dosage(s) de la troponine ainsi que l'horaire du(des) dosage(s)
- le traitement réalisé aux Urgences et/ou par le SMUR
- le recours à un éventuel avis cardiologique ainsi que l'horaire
- le devenir du patient à la sortie des Urgences
- l'heure de sortie des Urgences

3.5.2 Recueil de données à 28 jours

Les médecins généralistes des patients inclus ont été contactés par téléphone 28 jours après leur admission aux Urgences. Les questions suivantes étaient posées : (Annexe 3)

- la durée de l'hospitalisation
- la réalisation d'une coronarographie pendant l'hospitalisation

- l'existence d'une récurrence de douleur thoracique pendant ou après l'hospitalisation
- les éventuelles modifications du traitement pendant l'hospitalisation
- la survenue d'un SCA à domicile
- le recours à une nouvelle hospitalisation
- la survenue d'un décès

Pour les patients hospitalisés au CHU de Nantes, certaines données ont pu être recueillies via l'informatique (durée d'hospitalisation, résultat de la coronarographie).

3.5.3 Recueil de données à 90 jours

Les médecins généralistes étaient rappelés à 90 jours suivant l'admission de leur patient aux Urgences. Les questions suivantes étaient posées : (Annexe 4)

- l'existence d'une récurrence de douleur thoracique
- la réalisation d'une coronarographie
- le recours à une nouvelle hospitalisation
- les éventuelles modifications du traitement
- la survenue d'un décès

3.6 ANALYSE STATISTIQUE

L'ensemble de ces données a été saisi sur Access et exploité sous Epi info.

Les données numériques ont été analysées par analyse de variance et test de Student. Concernant les petits effectifs, les tests non paramétriques ont été utilisés. Les données non numériques ont été analysées par des tests de χ^2 .

Un $p < 0.05$ a été considéré comme significatif pour l'ensemble de ces tests.

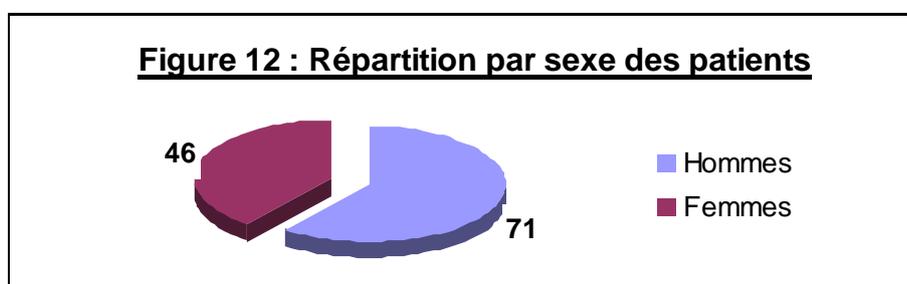
4- RESULTATS

4.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION :

128 dossiers ont été remplis mais 11 dossiers ont été exclus car ils comportaient trop de données manquantes. Ainsi, au total, 117 patients ont été inclus dans l'étude du 3 avril 2006 au 24 mai 2007. La majorité des patients ont été pris en charge au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes (55 patients soit 47%) et du Centre Hospitalier de Saint-Nazaire (51 patients soit 43,6%). Les Nouvelles Cliniques Nantaises ont inclus 8 patients (6,8%) et le Centre Hospitalier d'Ancenis 3 patients (2,6%).

4.1.1 Sexe

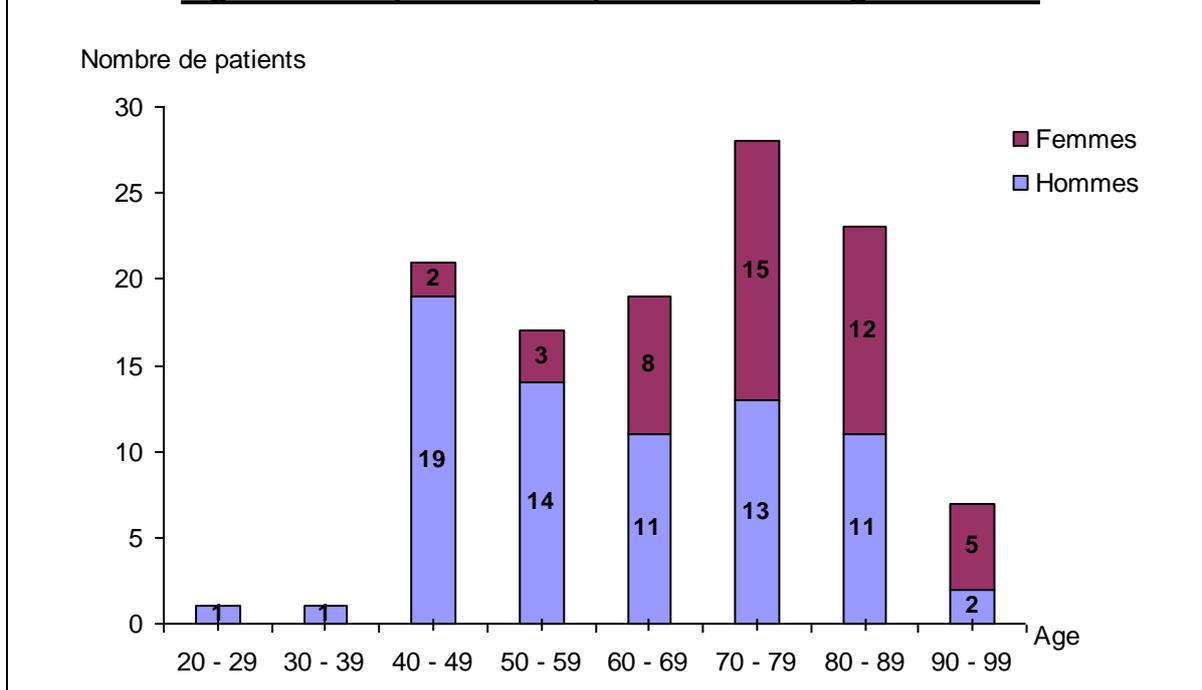
Cette population comprend 71 hommes (60.7%) et 46 femmes (39.3%) soit un sexe ratio de 1,5 (figure12).



4.1.2 Age

La moyenne d'âge des patients est de 67,7 ans. Les extrêmes sont de 24 et 98 ans. La moyenne d'âge des hommes est de 63,2 ans et celle des femmes de 75,8 ans.

Figure 13 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe



4.1.3 Mode de vie

Dans cette population, la majorité des patients avait une autonomie normale (88 patients soit 80%) et vivait à domicile (110 patients soit 94,8%). Les résultats sont résumés dans les figures 14 et 15.

Figure 14 : Répartition des patients selon leur autonomie

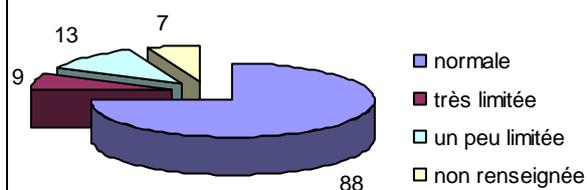
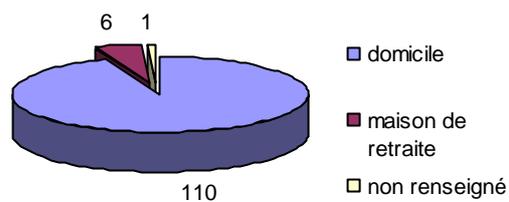
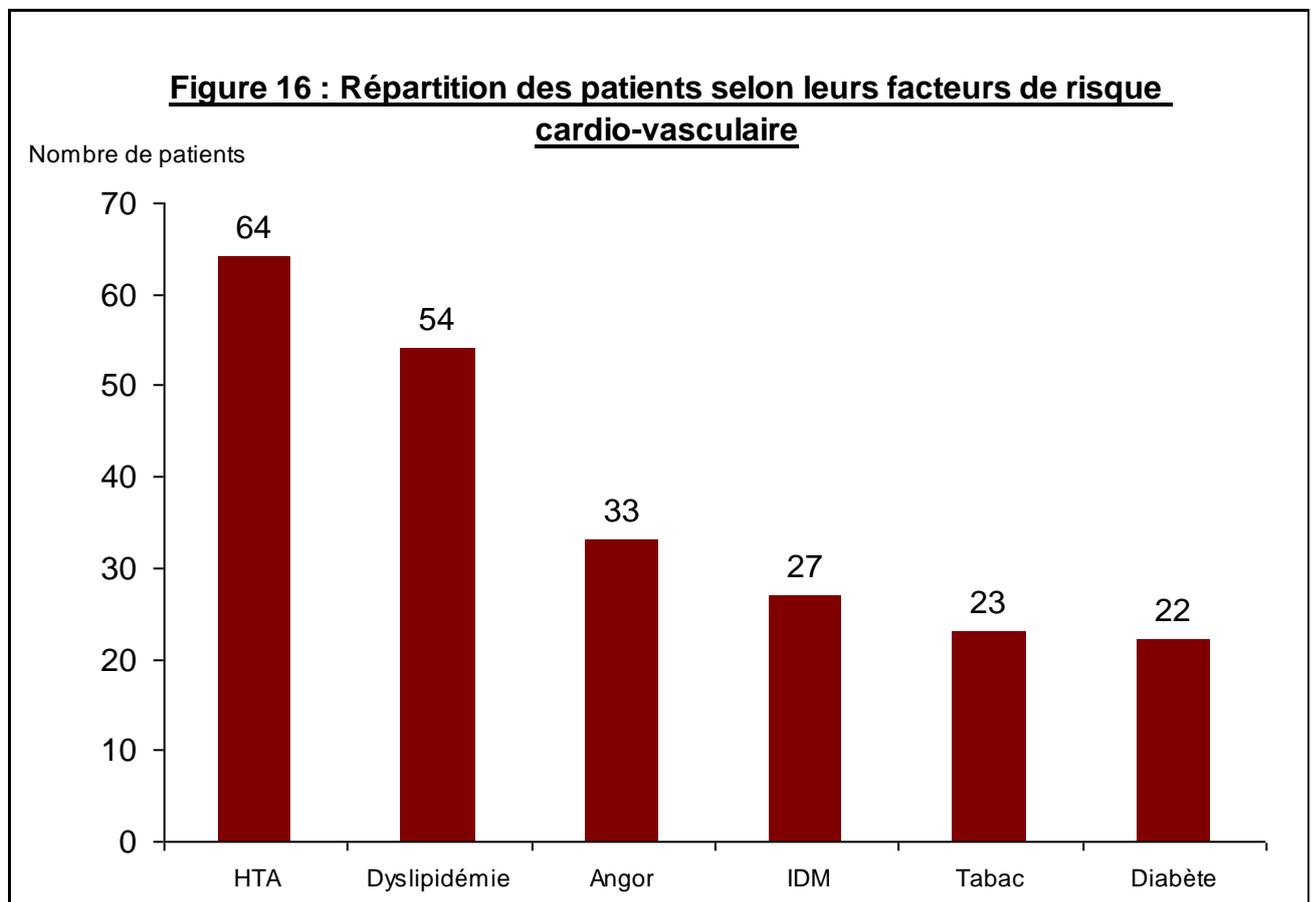


Figure 15 : Répartition des patients selon leur lieu de vie



4.1.4 Facteurs de risque cardio-vasculaire

Les facteurs de risque principalement présents étaient l'hypertension artérielle (54,7%) et l'hypercholestérolémie (46,2%). Le tabac était présent chez 19,7% des patients et le diabète pour 18,8% des patients. Nous retrouvons un antécédent personnel d'angor chez 28,2% des patients et un antécédent personnel d'infarctus du myocarde pour 23,1% des patients.

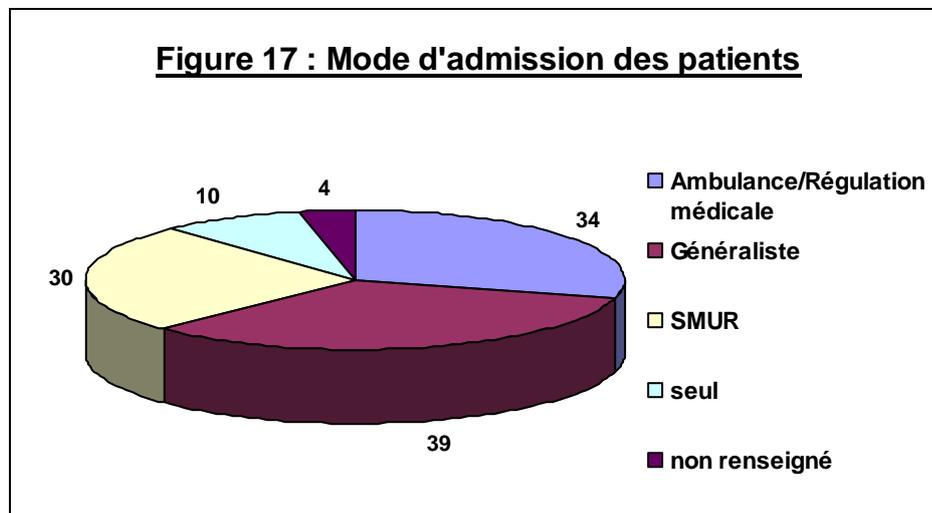


4.2 PRISE EN CHARGE AUX URGENCES

4.2.1 Mode d'admission

Majoritairement, les patients ont été adressés aux Urgences par un médecin généraliste (33,3%) ou sont arrivés par une ambulance via la régulation médicale (29%).

25,6% des patients ont été pris en charge par le SMUR et 8,5% sont venus d'eux-mêmes.

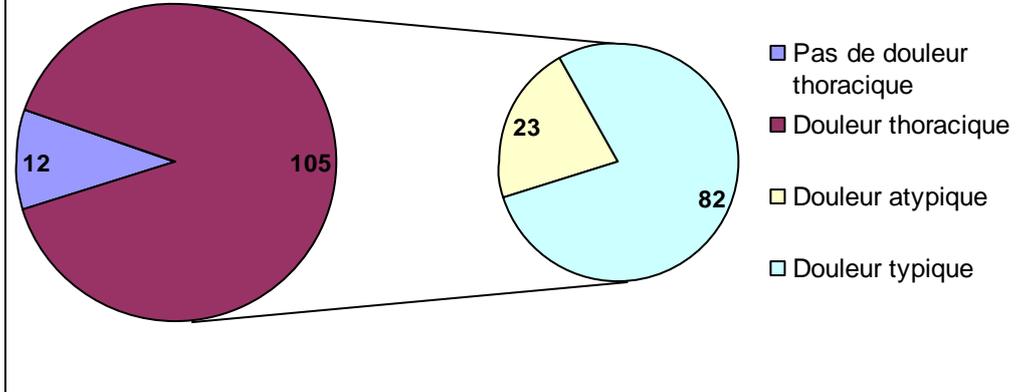


4.2.2 Présentation clinique

Parmi les 117 patients, 105 présentaient une douleur thoracique (89,7%). Cette douleur était typique (constrictive ou à type de pesanteur, siège thoracique gauche et/ou médiosternale) chez 82 patients (70%) (figure 18).

Parmi les 12 patients ne présentant pas de douleur thoracique, les motifs d'admission étaient : une douleur épigastrique (5), une dyspnée (3), une douleur localisée à une irradiation classique du SCA (2), un malaise (1). Un cas n'était pas renseigné.

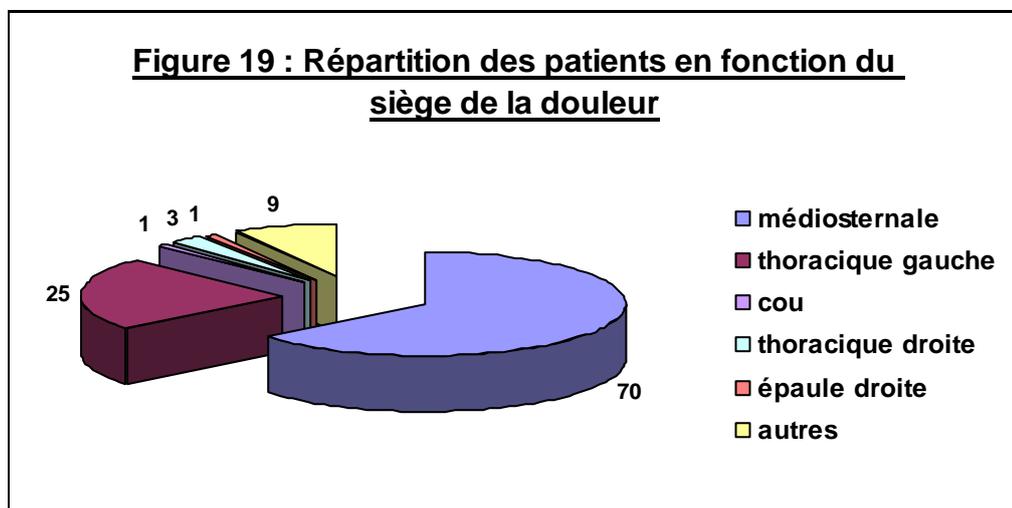
Figure 18 : Présentation clinique des patients



➤ **Siège de la douleur**

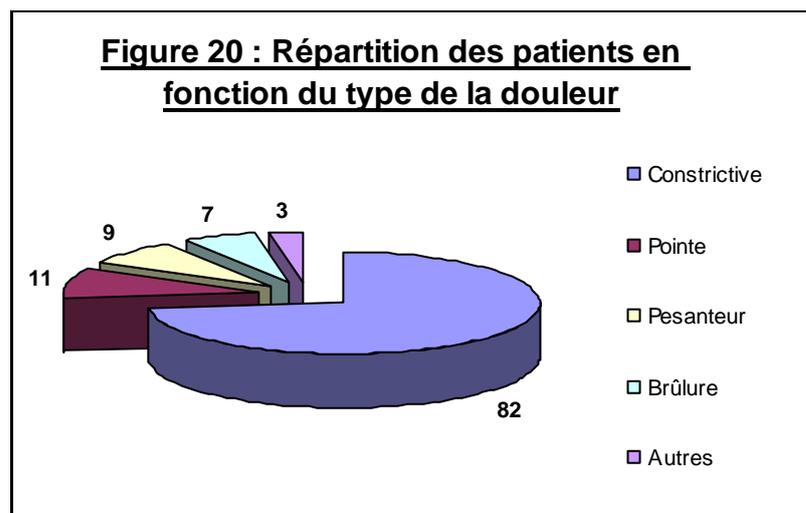
Parmi les 112 patients présentant une douleur (thoracique ou non), le siège de la douleur était en majorité médiosternale (70 soit 59,8%). Les autres sièges étaient : thoracique gauche (25 soit 21,4%), épigastrique (6 soit 5,1%), thoracique droit (3), cervical (1), l'épaule droite (1), autres (9). A noter que 3 patients décrivaient 2 sièges différents de la douleur.

Figure 19 : Répartition des patients en fonction du siège de la douleur



➤ Type de la douleur

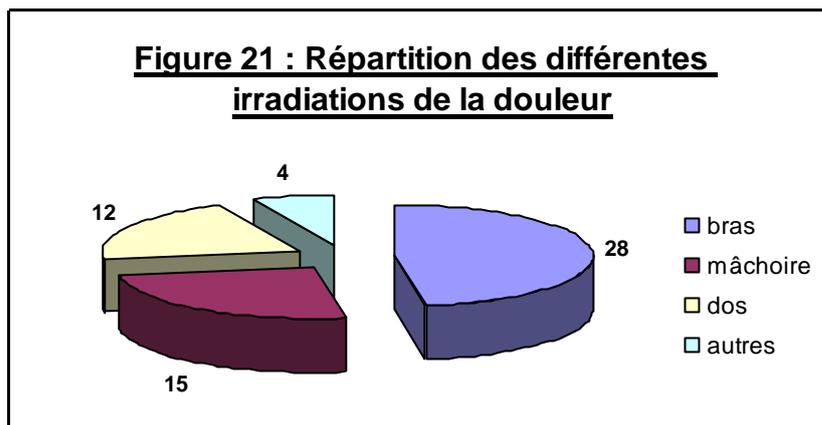
La douleur était constrictive chez 82 patients (70,1%), à type de pointe chez 11 patients (9,4%), à type de pesanteur chez 9 patients (7,7%), à type de brûlure chez 7 patients (6%) et à type d'autres chez 3 patients (2,6%).



La douleur était sensible à la trinitrine sub-linguale chez 54 patients et résistante pour 50 patients. Treize patients n'ont pas bénéficié d'un test à la trinitrine soit parce que la présentation clinique n'était pas une douleur thoracique soit parce que la douleur avait disparu lors de l'examen.

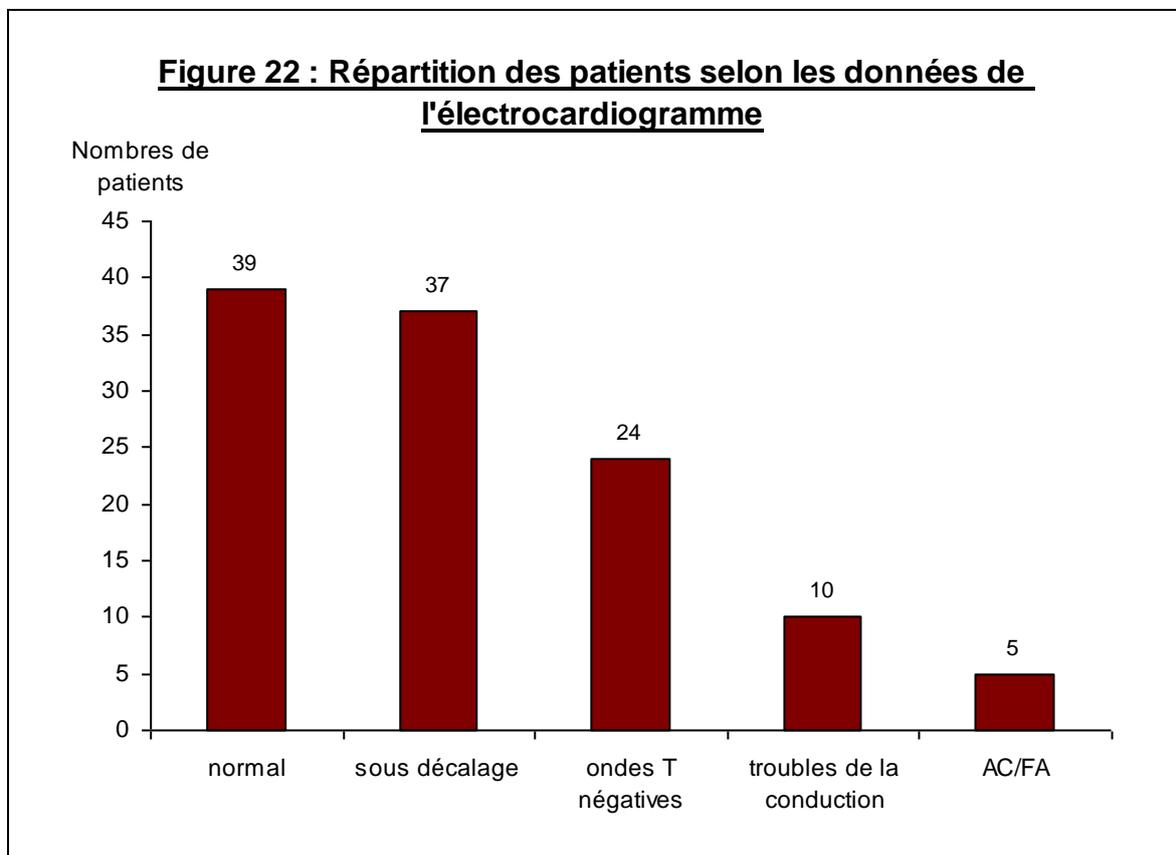
➤ Irradiations

53 patients présentaient une ou plusieurs irradiations de la douleur (45,3%): bras (28), mâchoire (15), dos (12), autres (4) (figure 21). A noter que 6 patients avaient 2 irradiations (bras/cou ; bras/mâchoire, bras/dos, bras/hypochondre droit).



4.2.3 Données de l'électrocardiogramme

L'électrocardiogramme était normal pour 39 patients (33,9%). Des troubles de la repolarisation étaient souvent décrits avec un sous-décalage du segment ST chez 37 patients (32,2%) et des ondes T négatives chez 24 patients (20,9%).



4.2.4 Dosage de la troponine

La troponine a été dosée chez tous les patients.

Le premier dosage réalisé dans un délai médian de 6 heures était positif chez 38 patients soit 32,5% des patients.

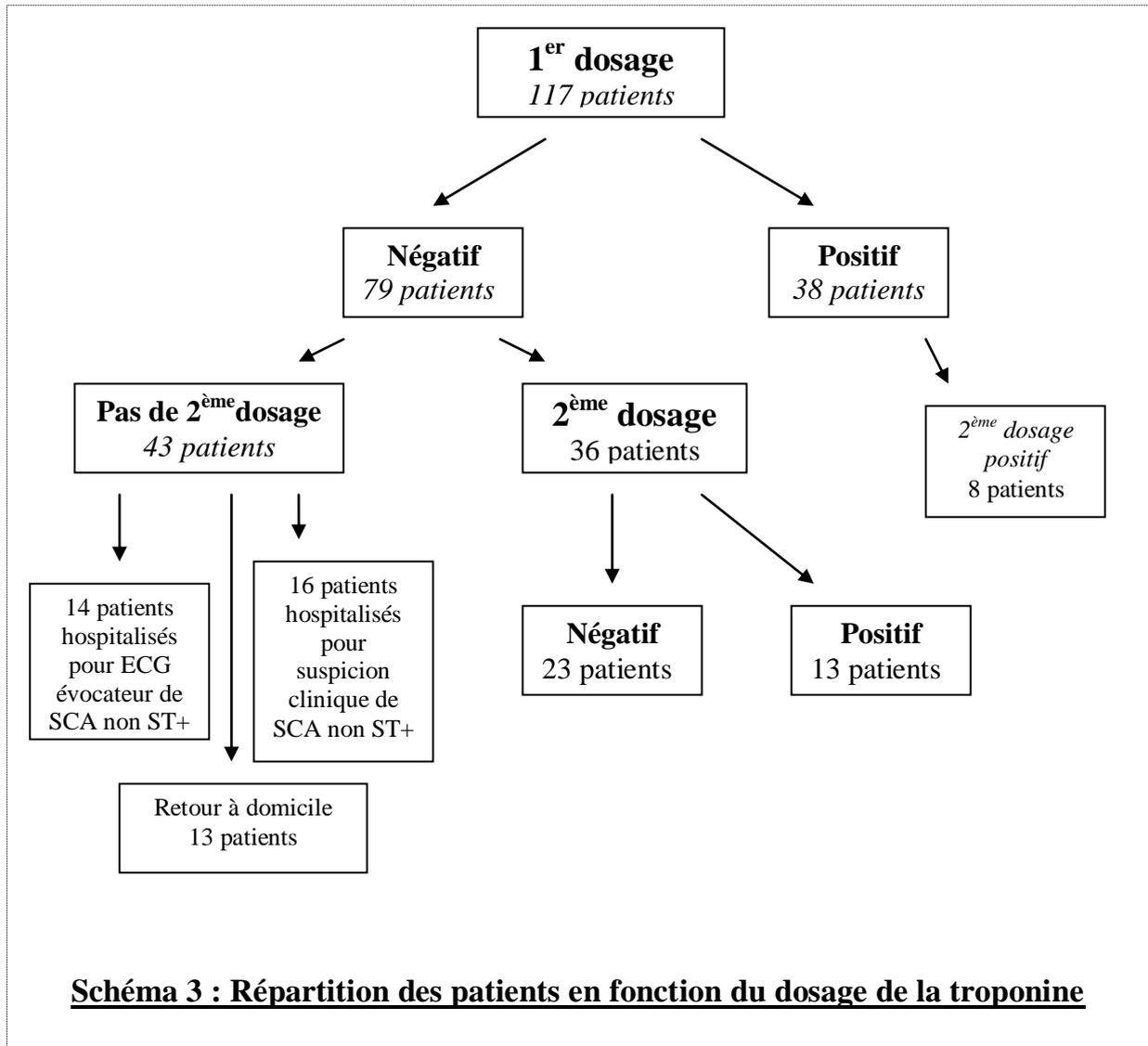
Un deuxième dosage a été réalisé dans un délai médian de 8,75 heures chez 44 patients dont 8 avaient déjà un premier dosage positif. Parmi les patients présentant un premier dosage négatif, la troponine s'est positivée chez 13 patients.

Ainsi, au total, la troponine s'est élevée chez 51 patients (43.6%).

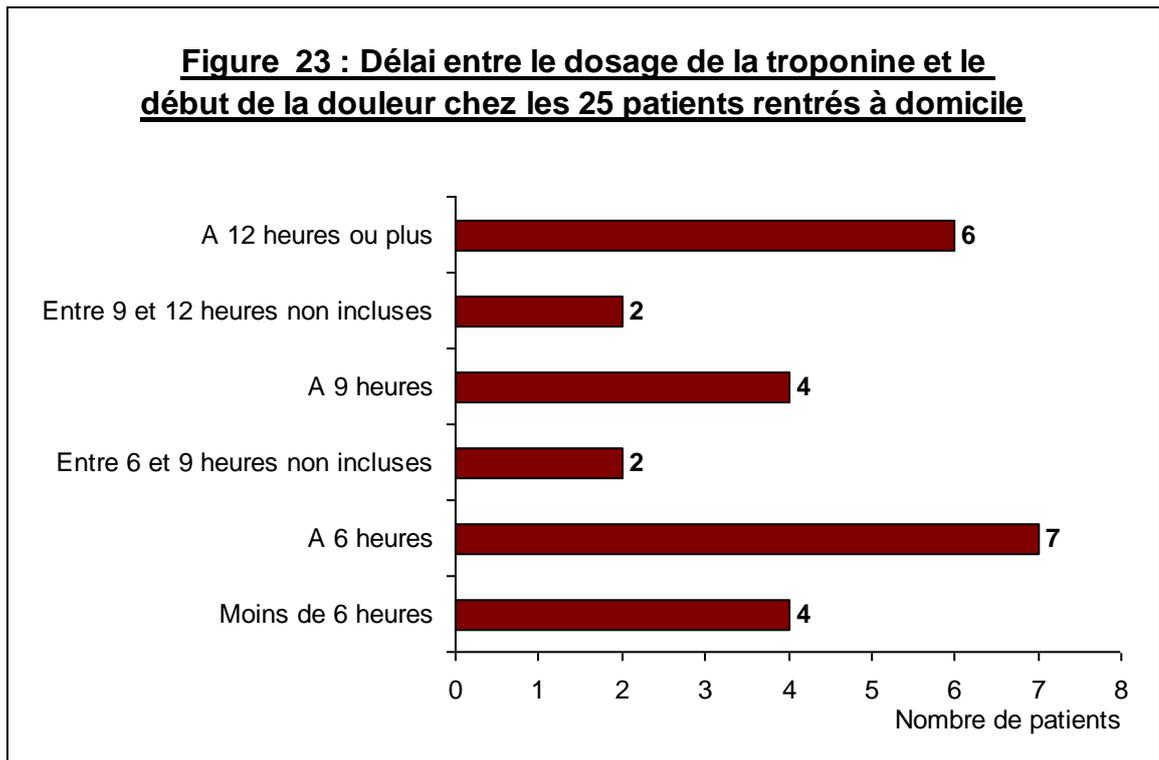
Ensuite, nous nous sommes intéressés aux 43 patients avec un 1^{er} dosage de troponine négatif et n'ayant pas bénéficié d'un 2^{ème} dosage. Parmi ces 43 patients :

- 14 patients présentaient un SCA non ST+ à l'ECG et ont été transférés rapidement en cardiologie sans bénéficier d'un 2^{ème} dosage
- 16 patients ont été hospitalisés pour surveillance ou pour forte suspicion de SCA
- 13 patients ont regagné leur domicile. Parmi ces 13 patients, 2 patients ont bénéficié d'un dosage à moins de 6 heures de la douleur, 4 ont bénéficié d'un dosage à 6 heures de la douleur, 5 patients ont bénéficié d'un dosage entre 6 et 12 heures et 2 ont bénéficié d'un dosage à 12 heures ou plus de la douleur.

Tous ces résultats sont récapitulés au sein du schéma 3.

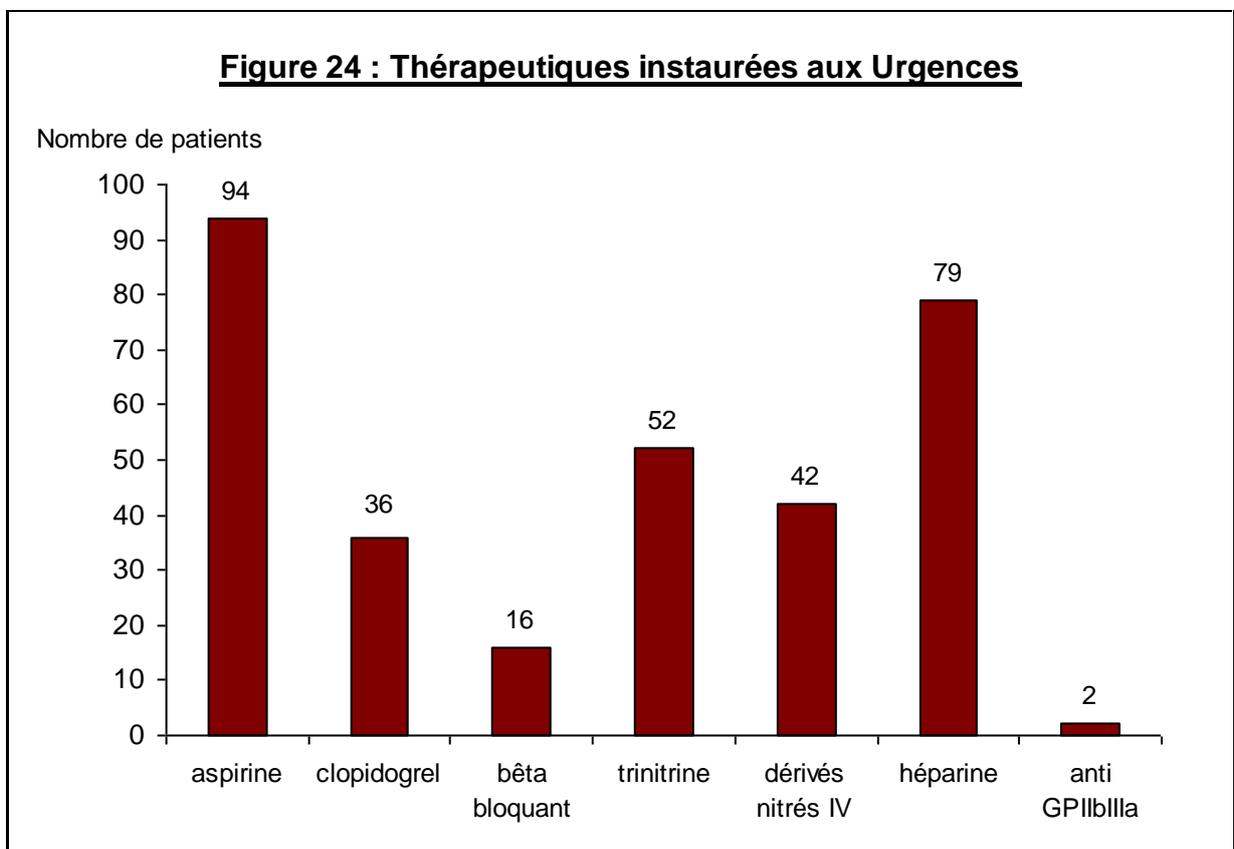


Enfin, nous avons étudié les délais du dosage de la troponine chez les 25 patients rentrés à domicile. Les résultats sont récapitulés dans la figure 23. Lorsque le patient a bénéficié de deux dosages, le délai étudié est celui du dernier dosage.



4.2.5 Traitements administrés

La thérapeutique instituée aux Urgences comprenait de l'aspirine chez 80.3% des patients, du clopidogrel chez 30.8% des patients, de l'héparine chez 67.5% des patients, de la trinitrine (spray) chez 44.4% des patients et des dérivés nitrés intraveineux chez 35.9%. On observe donc une large prescription d'aspirine et d'héparine. Par contre, seuls 16 patients ont bénéficié de bêta bloquants (13,7%) et 2 patients d'anti-GPIIb/IIIa. (figure 24)

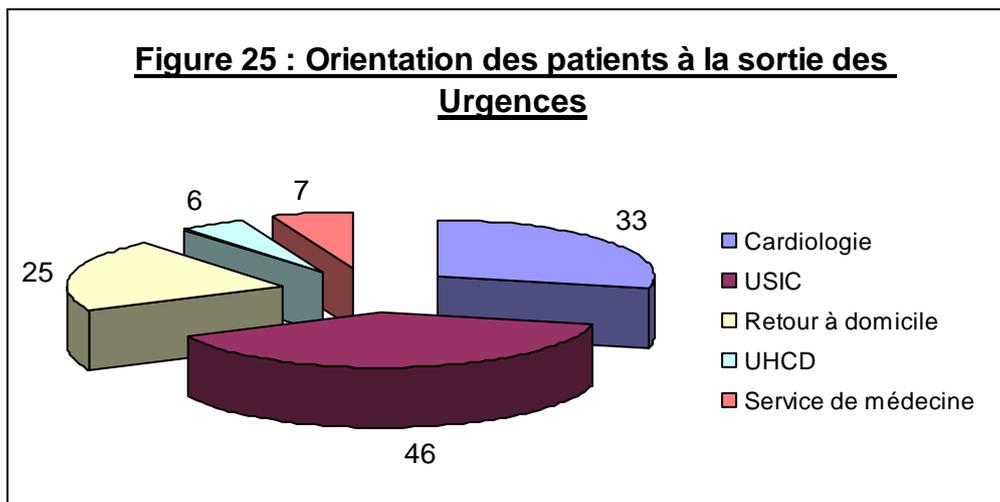


Douze patients n'ont bénéficié d'aucun traitement. Parmi eux, la moitié avait une douleur typique. Par contre, il s'est ensuite avéré qu'aucun d'entre eux ne présentait de SCA.

A noter qu'un avis cardiologique a été demandé pour 85 patients (72,6%) dans un délai médian de 2,25 heures.

4.2.6 Orientation du patient à la sortie des Urgences

Après un temps de passage moyen de 6 heures aux Urgences, 25 patients (21,4%) sont rentrés à domicile et 92 patients ont été hospitalisés (78,6%). La plupart ont été transférés dans une Unité de Soins Intensifs de Cardiologie (39.7%) ou dans un service de Cardiologie (28.4%).



4.3 DEVENIR DES PATIENTS

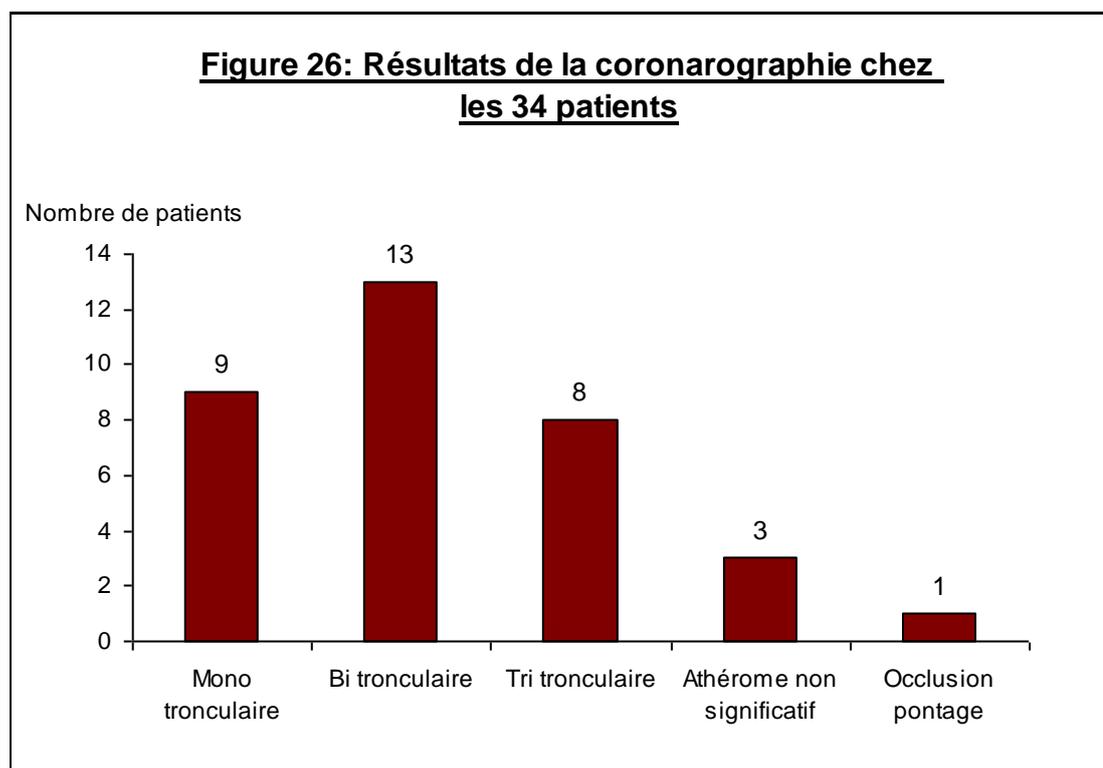
4.3.1 Devenir des patients au cours de l'hospitalisation

Cinq patients ont présenté une nouvelle douleur thoracique pendant l'hospitalisation.

Une coronarographie a été pratiquée chez 34 patients soit 29.1%. Elle a révélé des lésions bi-tronculaires chez 13 patients (38,2%), des lésions mono-tronculaires chez 9 patients (26,5%), des lésions tri-tronculaires chez 8 patients (23,5%), des lésions athéromateuses non significatives chez 3 patients (8,8%) et une occlusion sur pontage chez 1 patient (figure 26). Pour 4 patients, la coronarographie a permis de poser l'indication d'un pontage coronarien.

La durée moyenne d'hospitalisation était de 5 jours.

Nous n'avons recensé aucun décès lors du séjour hospitalier.



4.3.2 Devenir des patients à 28 jours

Nous avons ensuite cherché à connaître le devenir des patients 28 jours après leur admission aux Urgences.

Trois patients étaient toujours hospitalisés.

Treize patients ont présenté une nouvelle douleur thoracique à leur domicile. Parmi ces 13 douleurs thoraciques, il y avait **six nouveaux SCA** dont une thrombose intra-stent.

A noter que 3 patients ayant subi un nouveau SCA n'ont pas été réhospitalisés : deux sont décédés à domicile ; l'autre en raison de son âge élevé et de son autonomie limitée a été maintenu à domicile avec une adaptation thérapeutique.

Parmi ces 6 nouveaux SCA, il y avait 5 hommes âgés de 45 à 86 ans et une femme âgée de 92 ans. Ils avaient tous 1 à 2 facteurs de risque cardiovasculaire et présentaient tous une douleur typique à l'admission aux Urgences.

Aussi, aucun de ces 6 patients n'a bénéficié d'une thérapeutique optimale aux Urgences. En effet, aucun n'a reçu un anti-GP IIb/IIIa alors qu'ils présentaient tous soit un sous-décalage de ST au sein d'un territoire, soit un dosage positif de la troponine. Ces résultats sont à nuancer car trois de ces patients étaient âgés de 84 à 92 ans. Par contre, deux hommes de 45 et 48 ans auraient réellement dû recevoir ce traitement d'autant plus qu'ils ont bénéficié d'une coronarographie par la suite. De même, un de ces hommes n'a pas reçu de bêta-bloquant aux Urgences.

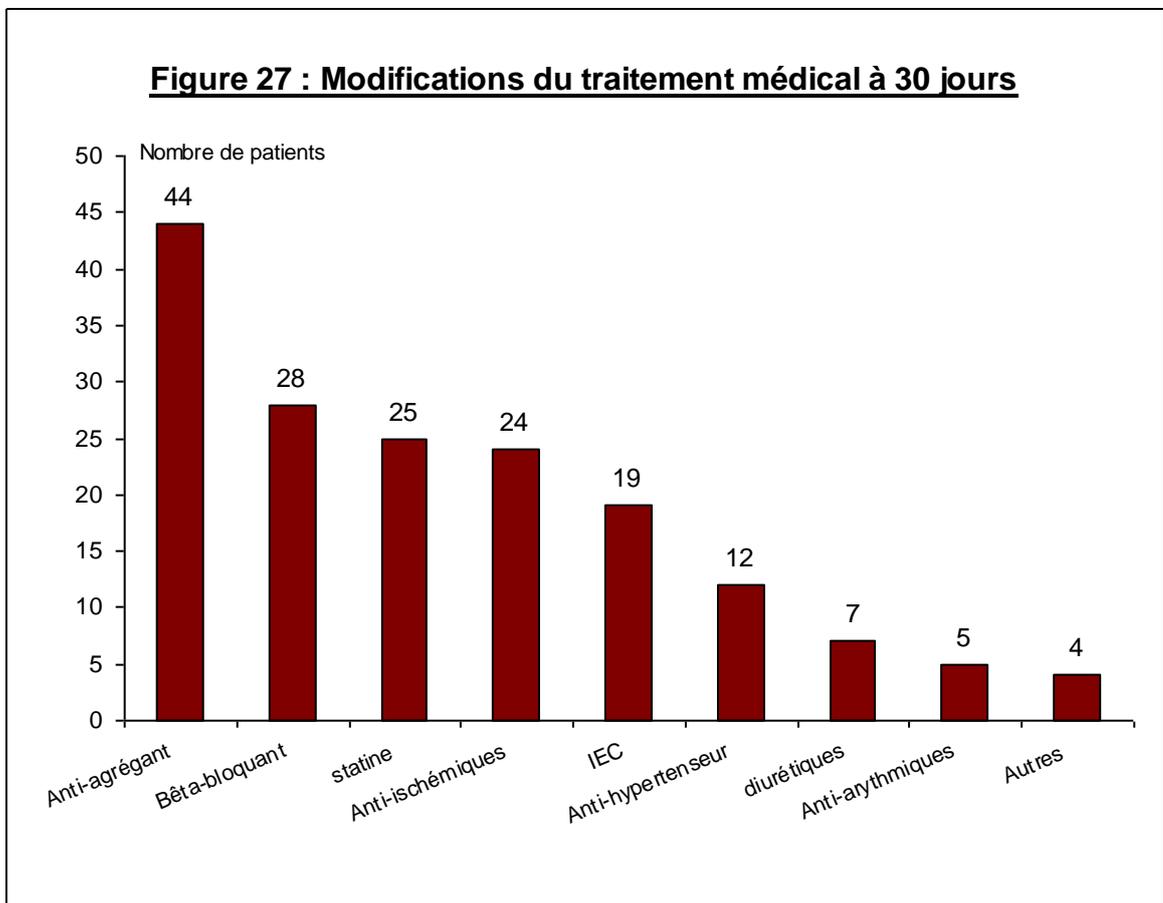
Dix patients ont été réhospitalisés. Les motifs étaient :

- un nouveau SCA (3)
- le bilan d'une nouvelle douleur thoracique (2)
- une coronarographie programmée (2)
- un malaise sur bradycardie et hyperkaliémie secondaires au traitement instauré (bêta-bloquant et inhibiteur de l'enzyme de conversion) (1)
- un déséquilibre diabétique (1)

Parmi les patients rentrés directement à domicile après leur passage aux Urgences, nous ne recensons aucun SCA ni décès dans le premier mois. Nous relevons seulement une nouvelle hospitalisation pour la récurrence d'une douleur thoracique chez une femme de 82 ans dont l'étiologie est restée indéterminée. Une autre femme a présenté une nouvelle douleur thoracique qui s'est avérée être un SCA mais diagnostiqué après J 28 ; nous discuterons donc de ce dossier par la suite.

Trois patients sont décédés. Ils étaient tous hypertendus et présentaient 3 facteurs de risque cardiovasculaire (dont 2 patients, un antécédent personnel d'IDM). Deux femmes sont décédées. L'une, âgée de 87 ans, est décédée d'un accident vasculaire cérébral et l'autre, âgée de 92 ans, est décédée à la suite d'un nouveau SCA. Enfin, un homme âgé de 79 ans est décédé lui aussi suite à la survenue d'un nouveau SCA.

Les modifications du traitement enregistrées à J 28 concernaient essentiellement les anti-agrégants (37,6%), les bêta-bloquants (23,9%), les statines (21,4%), les anti-ischémiques (20,5%) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (16,2%). Les résultats sont résumés dans la figure 27. En fait, ces modifications ont principalement été effectuées lors de l'hospitalisation. A noter que 29% des patients n'ont bénéficié d'aucune modification thérapeutique.



4.3.3 Devenir des patients à 90 jours

Enfin, nous avons étudié le devenir des patients pendant la période s'étendant entre le 30^{ème} et le 90^{ème} jour suivant l'admission aux Urgences.

Vingt patients ont présenté une nouvelle douleur thoracique dont 7 nouveaux SCA. Trois ont bénéficié d'une adaptation thérapeutique en ambulatoire et les 4 autres ont été hospitalisés.

Parmi ces 7 patients, il y avait 4 hommes âgés de 63 à 91 ans et 3 femmes âgées de 73 à 83 ans. Ils avaient tous 1 à 4 facteurs de risque cardiovasculaire dont 3 avaient un antécédent coronarien.

Comme à J 28 aucun de ces 7 patients n'a bénéficié d'une thérapeutique optimale aux Urgences. Aucun de ces patients n'a reçu d'anti-GP IIb/IIIa alors qu'ils présentaient tous un sous-décalage de ST et/ou une élévation de la troponine. De plus, 4 de ces patients ont bénéficié d'une coronarographie par la suite. Aussi, ces 4 patients n'ont pas bénéficié de clopidogrel. Un autre patient n'a pas reçu de clopidogrel probablement en raison de son âge (91 ans).

Douze patients ont été réhospitalisés. Les motifs étaient :

- un nouveau SCA (4)
- une décompensation cardiaque (2)
- une douleur thoracique sans étiologie coronarienne évidente (2)
- un pontage aorto-coronarien (chirurgie programmée) (2)
- une coronarographie de contrôle (2)

Ainsi, **3 patients ont eu une nouvelle coronarographie** : 2 coronarographies de contrôle et une coronarographie dans le cadre d'un nouveau SCA. Nous

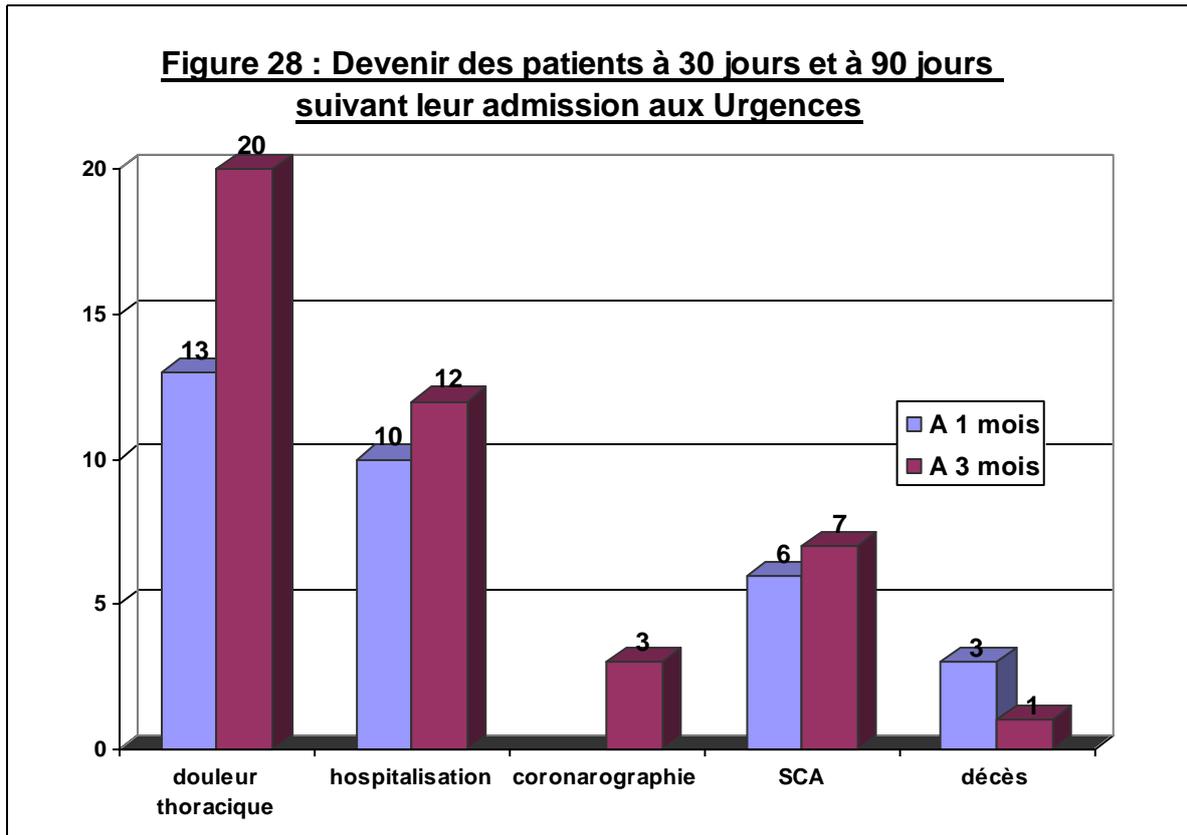
n'avons pas pu récupérer le résultat de ce dernier patient. Concernant les 2 autres patients, l'une a montré un aspect stable des lésions et l'autre a retrouvé de nouvelles lésions ayant nécessité la pose de 3 stents.

Nous recensons **un nouveau décès**, un homme âgé de 72 ans dont l'étiologie n'était pas cardiologique. Ainsi, au total, il y a eu 4 décès soit un taux de mortalité de 3.4% à 3 mois.

Parmi les patients rentrés à domicile, une patiente présentait un SCA et une autre a présenté une symptomatologie d'angor d'effort :

- Madame L, âgée de 69 ans, a été admise aux Urgences pour une douleur thoracique typique. Les facteurs de risque retrouvés sont l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, et un antécédent personnel d'IDM. Devant la normalité de l'ECG et l'absence d'élévation de la troponine à 6 heures de la douleur (H6), Madame L est rentrée à domicile. Elle a présenté une nouvelle douleur thoracique dans le mois suivant son admission aux Urgences. Par la suite, elle a bénéficié d'une scintigraphie myocardique (à 38 jours) qui a mis en évidence une ischémie réversible transmurale. Le cardiologue a majoré son traitement en introduisant de l'ADANCOR. En cas de récurrence, malgré ce traitement médical, il prévoyait une coronarographie. A 90 jours, Madame L n'avait pas présenté de nouvelle douleur thoracique.
- Madame S, âgée de 69 ans, a été admise aux Urgences pour une douleur thoracique typique. Comme facteur de risque, on retrouve un antécédent personnel de SCA avec atteinte bi-tronculaire. Devant la normalité de l'ECG et l'absence d'élévation de la troponine à H6 et H12, Madame S est rentrée chez elle. Elle n'a pas présenté de nouvelle douleur thoracique les 28 jours suivants. Mais, au rappel de son médecin à J90,

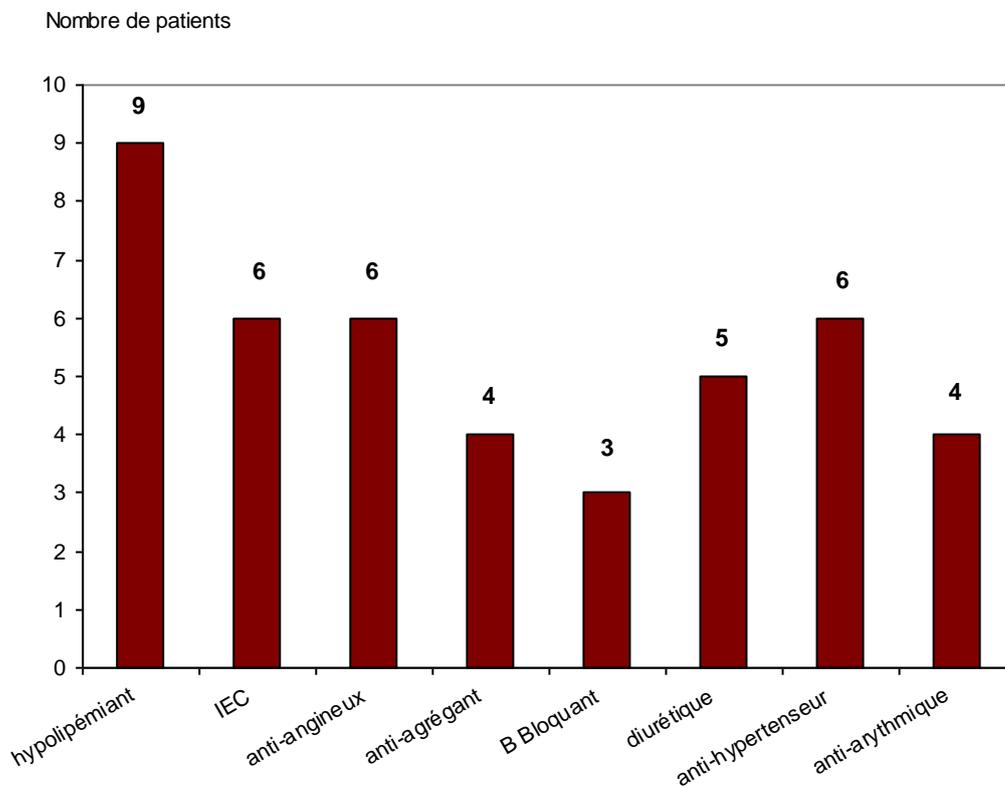
elle avait de nouvelles douleurs évoquant un angor d'effort. Une consultation chez un cardiologue était prévue la semaine suivante.



Les modifications du traitement médical à 90 jours ont concerné 33 patients (28.2%) :

- traitement hypolipémiant (9 patients) :
- traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (6 patients)
- traitement vasodilatateur anti-angineux (6 patients)
- traitement anti-agrégant (4 patients)
- traitement par bêta-bloquant (3 patients) :
- traitement diurétique (5 patients)
- adaptation du traitement anti-hypertenseur (6 patients)
- adaptation du traitement anti-arythmique (4 patients)

Figure 29 : Modifications du traitement médical à 90 jours



4.3.4 Diagnostic final

Finalement, parmi les 117 patients inclus, 75 patients (64,1%) présentaient réellement un SCA.

42 patients soit 35,9% ne présentaient pas de SCA non ST+ :

- 18 patients ont été hospitalisés
- 24 patients sont rentrés à domicile

Ainsi 19,5% des patients hospitalisés n'avaient finalement pas de SCA.

Le diagnostic final de ces 42 patients était :

- une péricardite (2 patients)
- un angor fonctionnel sur des troubles du rythme supra-ventriculaire (7)
- un angor fonctionnel sur anémie (1)
- un angor stable (6)
- une décompensation cardiaque sur poussée hypertensive (1)
- une pancréatite (1)
- un ulcère gastro-duodéal (1)
- un syndrome fébrile urinaire (1)
- une douleur pariétale (2)
- une crise d'angoisse / anxiété (6)
- une étiologie indéterminée (14)

Parmi les patients rentrés à domicile, 5 avaient un diagnostic d'angor stable. Les autres avaient un diagnostic de SCA peu probable. Pour la plupart de ces patients, une consultation auprès d'un cardiologue était prévue ou recommandée par l'urgentiste. Rappelons nous qu'un de ces patients présentait réellement un SCA non ST+ (Madame L).

5- DISCUSSION

5.1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Malgré les progrès en terme de prévention primaire, la maladie coronaire demeure une pathologie fréquente. L'INSERM estime le nombre d'IDM à 120000 par an. En 2001, la maladie coronaire a été responsable, en France métropolitaine, de 2% des hospitalisations totales soit un peu plus de 298 000 hospitalisations [82].

5.1.1 Intérêts des registres

Les résultats des grandes études ont été essentiels pour élaborer et valider la stratégie de prise en charge des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage de ST. Néanmoins, comme tous les essais randomisés, ils s'adressent à une population de patients hautement sélectionnés et peu représentatifs de notre pratique clinique courante. En effet, dans notre exercice, les patients sont souvent plus âgés, avec des comorbidités contre-indiquant certains traitements recommandés [83].

Ainsi, des registres se sont mis en place tels GRACE [3], MONICA [4], NRMI [2], ENACT [84], Euro Heart Survey [11, 85]. Ils constituent une source d'informations complémentaires aux grandes études cliniques randomisées et contrôlées concernant les caractéristiques des patients. Ils permettent aussi d'observer d'éventuels changements dans la présentation et le devenir de la maladie coronarienne. Enfin, ils établissent une base d'évaluation des pratiques pour les comparer aux recommandations, mais aussi pour les comparer sur le plan national ou international. Ceci constitue une importante incitation à l'amélioration continue de la qualité de nos pratiques [83]. D'ailleurs, la 2^{ème} étude européenne « Euro Heart Survey » (EHS) a montré une meilleure adhésion aux recommandations en comparaison avec la 1^{ère} EHS [85]. Parallèlement, aux USA, un important registre sur les SCA non ST+ s'est mis en place au début des années 2000 : le registre CRUSADE, incluant plus de

165000 patients admis aux Urgences et répartis dans plus de 400 structures de soins. Ce registre était très innovant puisqu'il décrivait la prise en charge dès l'admission aux Urgences. L'objectif était d'évaluer les pratiques diagnostiques et thérapeutiques aux Urgences et en Cardiologie afin d'encourager l'application des recommandations et de ce fait améliorer la qualité des soins essentiellement des patients considérés à haut risque [86].

5.1.2 Disparités sur la prise en charge du SCA non ST+

Le projet MONICA mis en place de 1984 à 1993 sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé a montré en 10 ans une baisse significative de la mortalité coronaire dans le monde de 2% par an [87]. Cette diminution a été attribuée à la baisse de l'incidence de la maladie coronaire dans la population mais principalement à l'amélioration de la prise en charge à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. En France, les données épidémiologiques des registres français de cardiopathies ischémiques de 1997 à 2002 montrent une poursuite de la baisse de la létalité hospitalière [82].

Néanmoins, malgré la publication de recommandations des sociétés savantes, il existe encore de nombreuses disparités de prise en charge d'un établissement à l'autre. C'est ce qu'a dévoilé l'étude européenne ENACT menée en 1999 sur 3092 patients pris en charge en cardiologie pour une suspicion de SCA. Une grande disparité a été retrouvée concernant le recours à la coronarographie mais aussi concernant le traitement médical notamment sur l'utilisation des anti-GPIIb/IIIa et des héparines de bas poids moléculaires [84]. Également, le registre international GRACE a mis en évidence l'impact des caractéristiques des hôpitaux sur la stratégie de prise en charge mais a montré aussi des disparités géographiques concernant principalement l'utilisation des anti-GPIIb/IIIa (32% des patients aux USA contre 14% en Europe) et le recours à la

coronarographie (38% aux USA contre 29% en Europe) [88, 89]. Plus récemment, une étude canadienne menée en 2005, à propos de 25000 dossiers de patients pris en charge pour SCA a retrouvé une hétérogénéité régionale pour toutes les variables étudiées : taux d'incidence (de 340 à 827 pour 100000 habitants), taux de coronarographie (de 29% à 52%), taux de mortalité hospitalière (de 3,3% à 8,2%), durée moyenne de séjour (de 7,5 à 14.4 jours), et taux de réhospitalisations précoces (de 4,7% à 14,2%) [90].

Ceci souligne l'intérêt d'évaluer nos pratiques. L'objectif de cette étude est d'évaluer nos pratiques à partir d'un registre prospectif dans un souci d'amélioration de la qualité de la prise en charge. Dans notre analyse, nous comparerons également nos résultats avec ceux de la littérature internationale.

5.2 DISCUSSION DES RESULTATS

5.2.1 Analyse descriptive de notre population

L'âge moyen des patients dans notre étude (67,7 ans) concorde avec celui du registre GRACE sur les SCA non ST+ [88, 91] qui retrouvait une moyenne d'âge de 67 ans. Par contre, l'âge moyen de nos patients est un peu plus élevé par rapport à celui de grandes études menées sur les SCA non ST+ telles FRISC II (65,5 ans) [77] ou TIMI 11B (65,5 ans) [20] ainsi que sur les registres européens des SCA non ST+ de la première et deuxième EHS (66 ans) [11, 85]. Cette différence, certes peu importante, peut s'expliquer par la spécificité française de la prise en charge des SCA non ST+ en préhospitalier. Ces patients peuvent être ensuite orientés directement vers l'USIC sans admission préalable aux Urgences.

La proportion d'hommes dans notre étude est plus faible avec un **sexe ratio** de 1,54 par rapport aux études précédemment citées où le sexe ratio oscille entre 1,80 et 2,3.

Dans notre étude, la moyenne d'âge des femmes est largement supérieure à celle des hommes. La proportion d'hommes âgés de moins de 60 ans est de 82%. Ce rapport s'inverse après 60 ans où les femmes deviennent majoritaires (52%).

Concernant la répartition des **facteurs de risque**, l'hypertension artérielle est le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé dans notre étude (54,7%). La dyslipidémie apparaît aussi comme un facteur de risque important (46,2%) comme dans les études TIMI 11B [20], FRISC II [77] ainsi que dans les registres GRACE [91] et EHS [11, 85]. Les proportions de patients diabétiques et hypertendus sont sensiblement identiques à ceux de l'étude TIMI 11B. L'hypertension artérielle est le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé dans toutes ces études et vient ensuite un antécédent personnel d'angor. En revanche, dans notre étude, la proportion de patients présentant un antécédent d'angor est de 28,2%, ce qui est nettement inférieure à la 1^{ère} EHS (74,8%), au registre GRACE (65%) et à l'étude TIMI 11B (57%). Notre population est aussi moins tabagique (19,7% versus 27% dans TIMI 11B et 28% dans l'EHS). Par contre, la proportion des patients avec un antécédent d'IDM (23,1%) se rapproche plus de ces études (29,3% pour la 2^{ème} EHS, 32,5% pour TIMI 11B).

Ces disparités s'expliquent certainement par des critères d'inclusion différents. Pour les 2 registres européens [11, 85], les patients qui finalement ne présentaient pas de SCA étaient exclus. Dans notre étude, ils n'étaient pas exclus. Dans l'étude TIMI 11B [20] et celle à partir du registre GRACE [91], il fallait au moins un des critères suivant : une modification

électrocardiographique, une élévation des marqueurs de nécrose myocardique, ou un antécédent personnel coronarien.

5.2.2 Diagnostic du Syndrome Coronarien Aigu non ST+ : un challenge

Dans notre étude, à l'admission, près de 90% des patients présentaient une douleur thoracique mais seulement 70% décrivaient une douleur thoracique typique. Ainsi, au total **près d'un tiers des patients avaient une présentation clinique atypique**. Ceci concorde sensiblement avec la première étude EHS sur les SCA où 92,6% des patients présentaient une douleur thoracique. Par contre, 86,9% présentaient une douleur typique. Ce dernier pourcentage chute à 80,8% dans la deuxième EHS. Mais, précisons que ces pourcentages incluent l'ensemble des SCA.

Une étude américaine menée à l'hôpital d'Alabama entre 1993 et 1999 a montré que 51,7% des patients hospitalisés pour un angor instable avaient à l'admission une présentation clinique atypique [13].

L'électrocardiogramme à l'admission montrait majoritairement des troubles de la repolarisation sous forme d'ondes T négatives ou de sous-décalage de ST. Mais il est intéressant de constater qu'**un tiers de notre population présentait un électrocardiogramme normal** à l'admission comme dans la première étude EHS. Une étude multicentrique de Pope montre également que 20% des patients avec un IDM ont un ECG normal et 37% des patients avec un angor instable ont un ECG normal [1].

Nous constatons également que **la troponine ne s'élève que dans moins de la moitié des cas** (43,6%). Cette proportion est moins importante par rapport à l'étude TACTIS TIMI 18 (54%) [78] et à l'étude FRISC II (58%) [77] mais les critères d'inclusion étaient différents.

On note aussi qu'un tiers des patients ayant bénéficié d'un deuxième dosage de la troponine après un premier dosage négatif ont une élévation de la troponine. Ceci souligne bien l'intérêt de répéter le dosage de la troponine après la normalité d'un premier dosage.

Enfin, dans notre étude, **un tiers de notre population ne présentait pas de SCA non ST+**. De plus, une patiente a été renvoyée à tort à domicile. Ces données, comme celles de la littérature, montrent qu'identifier un patient avec un SCA non ST+ peut relever d'un véritable challenge pour le médecin urgentiste. D'une part, il faut essayer de limiter le nombre d'hospitalisations de patients suspects de SCA et qui, en définitif n'en présentent pas, car ceci représente un impact économique [92, 93]. D'autre part, il ne faut pas renvoyer à tort à domicile un patient qui aurait un authentique SCA [92].

Plusieurs études ont montré que 2 à 4% des patients avec un IDM qui s'étaient présentés aux Urgences, avaient été renvoyés à tort à domicile [1, 94, 95]. Plus récemment, l'étude de Pope mettait en évidence un taux d'IDM non diagnostiqués aux Urgences de 2.1% et un taux d'angor instable non diagnostiqués de 2.3%. Ces taux sont bas mais sont associés à un risque de mortalité plus élevé [96]. Les facteurs prédictifs d'erreur diagnostique retrouvés dans cette étude sont : l'origine ethnique (patients n'étant pas d'ethnie blanche), le sexe combiné à l'âge (les femmes âgées de moins de 55 ans) et un électrocardiogramme normal. Le risque d'omettre un diagnostic de SCA conduit l'urgentiste à hospitaliser plus aisément les patients ayant des symptômes suggérant un SCA.

Une autre étude de Pope montrait que 60% des patients hospitalisés pour suspicion de SCA n'avaient finalement pas de SCA [1]. La première étude européenne « Euro Heart Survey » retrouvait un taux bien moindre (26,5%) [11]. Dans une autre étude européenne « ENACT study » ce taux était de 6.2% dont 40% avait un ECG normal ou non modifié. A noter que le diagnostic final n'était pas statué chez 4% des patients [84].

5.2.3 Adéquation de la prise en charge du SCA non ST+ aux Urgences avec les recommandations

L'aspirine est largement prescrite (80,3%), viennent ensuite les héparines (67,5%), la trinitrine en sub-linguale (44,4%), les dérivés nitrés en intraveineux (35,9%), le clopidogrel (30,8%), les bêta-bloquants (13,7%) et les anti-GPIIb/IIIa (1,7%). Globalement, ces taux sont inférieurs à ceux de la deuxième étude EHS (aspirine : 94,5%, héparines : 72,9%, clopidogrel : 67,4%, bêta-bloquants : 82,8% et anti-GPIIb/IIIa : 20,8%) [85]. Mais rappelons nous que dans cette étude, les patients inclus avaient tous un SCA confirmé. De plus, le traitement administré renseigné était celui de l'hospitalisation et non celui des Urgences.

Nous constatons essentiellement une **utilisation très modeste des bêta-bloquants (13,7%) et des anti-GPIIb/IIIa (1,7%)**.

Dans notre étude, seulement 16 patients (13,7%) ont bénéficié d'un traitement par un bêta-bloquant malgré les recommandations de la société européenne de cardiologie (Recommandation de classe I et niveau de preuve B) [8, 9]. Pourtant, l'administration des bêta-bloquants est simple puisque dans la plupart des cas, un traitement oral suffit [8] et représente en plus un faible coût. Une grande étude incluant 72000 patients du registre CRUSADE avec un SCA non ST+ a montré une large prescription précoce (< 24 heures) des bêta-bloquants

(82,5%). Les patients présentant une contre-indication au traitement étaient exclus. Cette étude a aussi montré qu'une administration précoce des bêta-bloquants s'accompagnait d'une baisse significative de la mortalité hospitalière [97]. L'administration des bêta-bloquants dans le SCA non ST+ doit donc être encouragée aux Urgences.

La sous-utilisation des anti-GPIIb/IIIa est aussi mise en évidence dans d'autres études [86, 93, 98] malgré les recommandations des sociétés savantes [6, 8, 9]. Dans une étude portant sur plus de 60000 patients avec un IDM sans élévation du segment ST, seulement 25% des patients ont bénéficié précocement (<24 heures suivant l'admission) d'un anti-GPIIb/IIIa s'accompagnant d'un taux de mortalité lors de l'hospitalisation plus élevé (9,6% versus 3,6% dans le groupe traité par anti-GPIIb/IIIa) [93]. Une étude plus récente portant sur plus de 65000 patients avec un SCA non ST+ montre que les anti-GPIIb/IIIa restent sous prescrits de façon précoce (c'est-à-dire moins de 24 heures suivant l'admission) : seulement 35% des patients en ont bénéficié. Le traitement a été instauré pour un tiers aux Urgences, un tiers dans une unité de cardiologie et le derniers tiers en salle de coronarographie [98].

Pourtant leurs bénéfices en terme de mortalité, de récurrence ou d'évolution vers un IDM ont été démontrés dans plusieurs grandes études en particulier chez les patients avec une élévation de la troponine ou bénéficiant d'une revascularisation coronaire [60, 61, 65, 67, 69]. L'étude PURSUIT met en évidence une réduction de 7% d'évènements (décès, infarctus du myocarde) à 30 jours chez les patients traités par eptifibatide et ne bénéficiant pas par la suite de revascularisation [63]. Une autre étude menée à partir de la population du registre NRM1 montre le bénéfice d'une administration précoce des anti-GPIIb/IIIa en terme de mortalité hospitalière. Ce bénéfice était maintenu lors de l'exclusion des patients subissant une revascularisation coronaire [93]. Une analyse de Boersma des essais CAPTURE, PURSUIT, et PRISM PLUS démontre que l'administration précoce des anti-GPIIb/IIIa entraîne une réduction significative du risque de décès et d'IDM pendant la période de

stabilisation médicale avant l'ICP [99]. Une étude plus récente démontre encore l'efficacité de cette classe si l'administration est pratiquée précocement en amont de la revascularisation. Cette étude met en évidence que l'administration précoce du tirofiban chez des patients à haut risque inclus dans une stratégie invasive précoce est associée à une meilleure reperfusion et à une atténuation des dommages myocardiques par rapport aux patients ayant bénéficié d'une administration de tirofiban en salle de cathétérisation [100]. Donc, toutes ces études doivent encourager la prescription des anti-GP IIb/IIIa aux Urgences.

Un peu plus de la moitié des patients (54,4%) avec un premier dosage négatif de la troponine n'ont pas bénéficié d'un second dosage. En fait, la plupart ont été hospitalisés soit parce que l'électrocardiogramme évoquait un SCA soit parce que la présentation clinique et/ou l'ECG étaient suspects d'un SCA. Néanmoins, parmi les 13 patients rentrés à domicile avec un seul dosage, seulement 3 patients ont eu un dosage à au moins 12 heures de la douleur et 6 patients à 6 heures de la douleur. Egalement, nous constatons qu'environ un quart des patients rentrés à domicile n'ont pas bénéficié d'un dosage de la troponine à 12 heures ou plus par rapport au début de la douleur. Enfin, **le délai médian du 2^{ème} dosage est de 8,75 heures.** Par conséquent, ces données ne sont pas en adéquation avec les recommandations de l'ESC. En effet, elle recommande de répéter les dosages 6 à 12 heures après l'épisode de douleur thoracique. A moins que le dosage initial de la troponine n'ait été effectué au moins 12 heures après le dernier épisode de douleur thoracique, un deuxième dosage doit être pratiqué. D'ailleurs, Madame L qui avait été renvoyée à tort à domicile, avait bénéficié d'un seul dosage de troponine à H6 malgré une douleur thoracique typique et un antécédent d'IDM.

5.2.4 Devenir des patients

Dans notre étude, le taux de mortalité pendant l'hospitalisation est nul. Par contre, ce taux est de 4,9% dans la première étude européenne EHS [11] et de 4% dans la deuxième EHS [85].

Nous retrouvons ensuite un taux de mortalité à 28 jours de 2,6% et à 90 jours de 3,4%. Ces taux sont inférieurs à la deuxième étude EHS (5,1% à 30 jours) et à l'étude PURSUIT (3,6% à 30 jours) [38, 85].

Le taux de réhospitalisations est de 8,5% à 28 jours et de 18,8% à 90 jours. Mais parmi ces nouvelles hospitalisations, un tiers était programmé (coronarographie de contrôle ou pontage).

Le taux de récurrence de SCA à 28 jours est de 5,1% et s'élève à 11,1% à 90 jours. Dans l'étude PURSUIT, le taux de récurrence à 30 jours est de 11,4% mais n'incluait que les IDM et non l'ensemble des SCA. Cette étude portant sur près de 9500 patients avec un SCA non ST+ a étudié les facteurs prédictifs de survenue d'un décès et d'un IDM à 30 jours. Les plus importants sont : l'âge, la fréquence cardiaque à l'admission, la pression artérielle, le sous-décalage de ST, une insuffisance cardiaque et l'élévation des enzymes cardiaques [38].

Les 13 patients ayant présenté une récurrence de SCA dans les 90 jours n'avaient pas bénéficié d'une prise en charge thérapeutique optimale aux Urgences. Mais notre étude inclut peu de patients, il est donc difficile de conclure.

5.3 PERSPECTIVES D'AMELIORATION

Comme nous l'avons vu précédemment, le diagnostic du SCA non ST+ reste parfois un véritable challenge aux Urgences malgré l'existence de différents guidelines et d'algorithmes. Ces algorithmes sur la prise en charge de la douleur thoracique ont pour but d'évaluer la probabilité d'une étiologie coronarienne chez le patient suspect de SCA afin de standardiser la prise en charge [15, 17]. Il est primordial de **s'appuyer sur les facteurs de risque** du patient et surtout sur un éventuel antécédent d'angor ou d'infarctus du myocarde. Aussi, le diagnostic devient plus difficile lorsque la présentation clinique est atypique notamment lorsque le siège de la douleur n'est pas thoracique.

Dans notre étude, nous constatons que la démarche diagnostique pourrait être améliorée en appliquant une **période d'observation plus longue**. Ce temps d'observation permettrait de **renouveler les ECG** mais aussi d'obtenir un **délai supérieur pour le deuxième dosage de la troponine**. En effet, ce délai est de 8,75 heures dans notre étude alors que l'ESC recommande un délai de 12 heures [8].

D'autres examens complémentaires pourraient aider à confirmer ou exclure le diagnostic de SCA comme **l'épreuve d'effort**. La réalisation d'une épreuve d'effort est utile lorsque les premiers examens complémentaires ne sont pas contributifs (dosage négatif de la troponine, ECG normal ou indéterminé). Dans une étude menée sur 1000 patients aux Urgences présentant une douleur thoracique compatible avec une étiologie coronarienne, une épreuve d'effort était réalisée chez ceux considérés à bas risque. Elle a révélé une ischémie myocardique pour 13% des patients et n'a pas pu porter de diagnostic pour 23%. Tous les patients avec une épreuve d'effort négative (64%) ont regagné directement leur domicile. A 30 jours, la mortalité était nulle, un seul événement cardiaque (IDM) a été recensé dans ce groupe et un patient présentait réellement une coronaropathie révélée par une scintigraphie

myocardique [101]. L'épreuve d'effort réalisée aux Urgences chez les patients à bas risque est donc un examen intéressant qui permet une bonne discrimination des patients à hospitaliser ou à renvoyer à domicile. Une épreuve d'effort négative permettrait d'éviter un certain nombre d'hospitalisations pour suspicion de SCA [101, 102]. D'ailleurs elle est recommandée par l'ESC chez les patients à bas risque afin de confirmer ou de porter le diagnostic de coronaropathie quand celui-ci est encore incertain [9].

Du point de vue thérapeutique, les véritables progrès à envisager tiennent à une plus large prescription des bêta-bloquants et des anti-GPIIb/IIIa.

La faible prescription des **bêta-bloquants** pourrait s'expliquer par l'appréhension d'une dysfonction ventriculaire gauche à la phase aiguë d'un SCA ou par la conviction modérée de son bénéfice lors d'un SCA non ST+ par rapport aux autres thérapeutiques.

Cependant des recommandations existent sur l'administration des bêta-bloquants notamment lorsque le patient est tachycarde ou hypertendu. Ainsi, cette classe pharmaceutique devrait être plus largement prescrite tout en respectant les contre-indications (asthme, dysfonction ventriculaire gauche, trouble de la conduction) [8, 9].

La faible prescription des **anti-GPIIb/IIIa** pourrait s'expliquer par l'appréhension de la survenue d'un saignement majeur. Cependant la plupart des études montrent un risque accru faible de saignement majeur avec les anti-GPIIb/IIIa [60-63]. Ce taux de saignement est surtout élevé chez les patients âgés et insuffisants rénaux. L'étude CRUSADE suggère que la plupart des saignements majeurs sont en rapport avec de mauvaises pratiques notamment des doses excessives d'anti-GPIIb/IIIa chez les personnes âgées et des doses excessives d'héparine. Il est donc important d'évaluer le risque de saignement avant l'instauration d'un traitement par un anti-GPIIb/IIIa [103].

La prescription des anti GPIIb/IIIa doit être débutée précocement selon les recommandations de l'ESC. Ainsi, elle doit être encouragée aux Urgences [104].

Ce travail montre que **les recommandations** sur la stratégie de prise en charge du SCA non ST+ **doivent être à nouveau diffusées** au sein de ces quatre services d'Urgence. L'étude CRUSADE a montré une diminution de la mortalité hospitalière lorsque les établissements hospitaliers respectaient les recommandations [105]. Ces différents messages pourraient être diffusés lors d'une formation et/ou sous la forme d'un protocole décrivant les étapes clés dans la stratégie de prise en charge du SCA non ST+. Il existe déjà un protocole au CHU de Nantes mais les délais concernant la troponine ne sont pas mentionnés. Les autres Centres Hospitaliers de cette étude n'en possèdent pas. Les études multicentriques ACSETS et GAP ont révélé que la mise en place d'un protocole de prise en charge du SCA au sein des Urgences permettait une amélioration de l'application des recommandations de l'ACC/AHA [106, 107]. L'étude ACSETS, incluant l'ensemble des SCA, révèle une diminution de la mortalité à un an parallèlement à une meilleure application des recommandations. L'étude GAP qui n'incluait pas les angors instables a mis en évidence le même impact sur la mortalité à un an mais aussi sur la mortalité à un mois. En revanche, ces deux études n'ont pas démontré de bénéfices en terme de mortalité hospitalière.

Récemment des **unités de prise en charge de la douleur thoracique** se sont développées. Ces unités, en général adjacentes aux Urgences sont spécifiquement mises en place pour le bilan de la douleur thoracique [92]. Elles constituent une nouvelle approche afin de progresser au niveau de la qualité et de l'efficacité des soins [17, 92]. La formation du personnel médical et paramédical au sein de ces unités permet une meilleure application des

recommandations. Ces unités consistent, sur une période d'observation plus longue, en une surveillance rapprochée électrocardiographique et enzymatique. Elles offrent aussi la possibilité de réaliser un test diagnostique non invasif (épreuve d'effort, échographie cardiaque de stress ou non, scintigraphie myocardique) afin de diagnostiquer ou d'exclure un SCA [92]. Dans une étude chez des patients avec un angor instable à bas risque, l'admission au sein d'une unité de douleur thoracique par rapport à une admission classique aux Urgences réduisait le coût total des soins [109]. Une autre étude, cette fois menée chez des patients avec un angor instable à risque intermédiaire a montré en plus que cette réduction du coût ne compromettait pas la sécurité du patient lors d'un suivi à 6 mois [108]. Ceci s'explique par la diminution du nombre d'hospitalisations de patients suspects de SCA. Rappelons que dans notre étude, 19,5% des patients hospitalisés ne présentaient finalement pas de SCA non ST+. Ainsi le concept de ces unités permet de répondre à cette situation de « challenge diagnostique » pour ne pas méconnaître un SCA et éviter un certain nombre d'hospitalisations de patients où le diagnostic de SCA est incertain. Enfin, ces unités permettent la mise en place d'une thérapeutique plus précoce [92].

5.4 LIMITES DE L'ETUDE

Une des limites de l'étude est le faible nombre de patients inclus (n=117) ce qui limite le pouvoir statistique et la puissance de l'étude. De plus, un certain nombre de questionnaires n'ont pas été correctement rempli notamment concernant l'heure de prise en charge et l'heure de sortie. Tout ceci est certainement en rapport avec un manque de temps dû à une charge de travail importante aux Urgences.

Comme la plupart des grandes études sur les SCA non ST+, nous n'avons pas étudié le surpoids et les antécédents familiaux dans le cadre des facteurs de risque cardio-vasculaire.

Enfin, sur certains questionnaires, le nom du médecin traitant n'était pas mentionné pour les rappels à 30 et 90 jours. La plupart du temps, les coordonnées des patients étaient retrouvées dans le dossier administratif. Les questions étaient alors posées directement au patient qui nous communiquait ensuite les coordonnées de son médecin traitant. Mais les patients étant informés de leur participation à une étude au moment de l'appel, certains parmi eux exprimaient une réticence à fournir des informations sur leur santé par téléphone.

La grande majorité des patients inclus proviennent essentiellement de deux Centres Hospitaliers. Il est donc difficile d'extrapoler les résultats sur l'ensemble de ces quatre services d'Urgence.

6- CONCLUSION

Malgré la mise en place de filières de prise en charge, les syndromes coronariens aigus sans sus décalage de ST demeurent une pathologie fréquente dans les services d'Urgence. Leur prise en charge diagnostique et thérapeutique a été bien codifiée ces dernières années. Dans ce travail, nous avons évalué nos pratiques au sein de 4 services d'Urgences du département en comparant notre stratégie de prise en charge aux recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC).

La démarche diagnostique est un véritable challenge pour le médecin urgentiste. Près de 20% des patients hospitalisés ne présentaient pas de SCA non ST+. Dans notre travail, la présentation clinique était atypique chez 30% des patients. De plus, les examens complémentaires peuvent s'avérer normaux : le dosage de la troponine était négatif chez 44% des patients et l'électrocardiogramme normal dans un tiers des cas. Il faut donc s'appuyer sur l'interrogatoire, l'histoire clinique, les facteurs de risque et réaliser un temps d'observation suffisamment long pour répéter les électrocardiogrammes et les dosages de la troponine. Or, notre étude retrouve un délai médian de 8,75 heures pour le deuxième dosage de la troponine et plus d'un tiers des patients n'en ont pas bénéficié.

Concernant la démarche thérapeutique, notre travail a surtout mis en évidence une utilisation trop modeste des bêta-bloquants (13,7%) et des anti-GP IIb/IIIa (1,7%). Le clopidogrel devrait être aussi plus prescrit (30,8%).

Dans l'ensemble, les recommandations sur la stratégie de prise en charge du SCA non ST+ au sein de ces 4 services d'Urgences sont relativement bien suivies. Mais nos pratiques doivent être améliorées en appliquant une période d'observation plus longue afin de répéter les électrocardiogrammes et obtenir un délai supérieur pour le 2^{ème} dosage de la troponine. Nous devons aussi prescrire plus largement le clopidogrel, les bêta-bloquants et les anti-GP IIb/IIIa. Nous proposons de diffuser les recommandations de l'ESC au sein des Urgences. La mise en place d'un protocole ou la création d'une unité de la douleur thoracique serait une perspective pour optimiser la prise en charge du SCA non ST+ aux Urgences.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP. Clinical Features of Emergency Department Patients Presenting with Symptoms Suggestive of Acute Cardiac Ischemia: A Multicenter Study. *J Thromb Thrombolysis*. 1998 Jul;6(1):63-74.
- [2] Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, Kinkaid B, Shoultz DA, Frederick PD, Every N. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Dec;36(7):2056-63.
- [3] GRACE Investigators. 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 Feb;141(2):190-9.
- [4] Chambless L, Keil U, Dobson A, Mähönen M, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Löwel H, Tunstall-Pedoe H. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational MONItoring of Trends and Determinants in CARdiovascular Disease. *Circulation*. 1997 Dec 2;96(11):3849-59.
- [5] Delahaye F, Roth O, de Gevigney G. [Epidemiology of acute coronary syndrome]. *Rev Prat*. 2003 Mar 15;53(6):607-10. Review. French.
- [6] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr; American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. **ACC/AHA 2002 guideline** update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: 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*. 2002 Oct 2;40(7):1366-74.
- [7] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Alpert JS, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith SC Jr. **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 Sep;36(3):970-1062.
- [8] Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of **European Society of Cardiology**, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. **Guidelines** for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007 Jul;28(13):1598-660.

- [9] Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W; **Task Force** on the Management of Acute Coronary Syndromes of the **European Society of Cardiology**. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. **2002** Dec;23(23):1809-40.
- [10] Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, de Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the **Task Force of the European Society of Cardiology**. *Eur Heart J*. **2000** Sep;21(17):1406-32.
- [11] Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J*. 2002 Aug;23(15):1190-201.
- [12] Bassand JP. [Classification of acute coronary syndromes]. *Rev Prat*. 2003 Mar 15;53(6):597-601. Review. French.
- [13] Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2002 Aug 1;90(3):248-53.
- [14] Culić V, Eterović D, Mirić D, Silić N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J*. 2002 Dec;144(6):1012-7.
- [15] Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, Halinen M, Keltai M, Koster R, Marcassa C, Quinn T, van Weert H; Task Force on the management of chest pain. *Eur Heart J*. 2002 Aug;23(15):1153-76.
- [16] Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, Smith SC Jr, Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol*. 2006 Feb 15;97(4):437-42.
- [17] Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med*. 2000 Apr 20;342(16):1187-95. Review.
- [18] Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, van der Meer J, Olaisson E, Undeland S, Ludwig K. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC) *Circulation*. 1997 Jul 1;96(1):61-8.
- [19] Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premmureur J, Bigonzi F. 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 Aug 14;337(7):447-52.

[20] Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, Bayes De Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premmereur J, Braunwald E. 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 Oct 12;100(15):1593-601.

[21] [No authors listed] Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J.* 1999 Nov;20(21):1553-62.

[22] 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 Jun 3;355(9219):1936-42.

[23] Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmereur J, Braunwald E. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation.* 1999 Oct 12;100(15):1602-8.

[24] Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA, Guyatt GH. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3 Suppl):513S-548S. Review.

[25] Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3 Suppl):188S-203S.

[26] Thérroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Lévy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, deGuise P, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med.* 1988 Oct 27;319(17):1105-11.

[27] Thérroux 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 Nov;88(5 Pt 1):2045-8.

[28] 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 Jul;45(7):1104-21.

[29] Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, Katus H. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation.* 2000 Sep 12;102(11):1216-20.

[30] Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med.* 1997 Dec 4;337(23):1648-53.

- [31] [No authors listed] Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000 Sep;21(18):1502-13. Review.
- [32] Campbell RW, Wallentin L, Verheugt FW, Turpie AG, Maseri A, Klein W, Cleland JG, Bode C, Becker R, Anderson J, Bertrand ME, Conti CR. Management strategies for a better outcome in unstable coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 1998 May;21(5):314-22. Review.
- [33] Théroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation*. 1998 Mar 31;97(12):1195-206. Review.
- [34] Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989 Aug;80(2):410-4.
- [35] van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1995 May;25(6):1286-92.
- [36] Diderholm E, Andrén B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, Lindahl B, Wallentin L 2nd. 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. The Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2002 Jan;23(1):41-9.
- [37] Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000 Aug 16;284(7):835-42.
- [38] Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000 Jun 6;101(22):2557-67.
- [39] 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 Sep;234(3):293-301.
- [40] Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, Williams M, Gibson RS, Kronenberg MW, Ganz LI, Anderson HV, Braunwald E. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia*. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Jul;30(1):133-40.
- [41] Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW; PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary

syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jul;38(1):64-71.

[42] Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G, Jaffe AS. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2000 Dec;140(6):917-27.

[43] Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992 Jul 16;327(3):146-50.

[44] Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996 Oct 31;335(18):1342-9.

[45] Jernberg T, Lindahl B, Wallentin L. The combination of a continuous 12-lead ECG and troponin T; a valuable tool for risk stratification during the first 6 hours in patients with chest pain and a non-diagnostic ECG. *Eur Heart J*. 2000 Sep;21(17):1464-72.

[46] 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 Sep 4;80(5A):35E-39E. Review.

[47] Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003 Oct 27;163(19):2345-53.

[48] Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004 Jun 9;291(22):2727-33.

[49] Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006 Nov 25;333(7578):1091.

[50] de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005 May;26(9):865-72.

[51] Lubsen J, Tijssen JG. 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 Jul 15;60(2):18A-25A.

- [52] 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 Oct 21;260(15):2259-63. Review.
- [53] [No authors listed] Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J*. 1985 Mar;6(3):199-226.
- [54] Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ*. 1989 Nov 11;299(6709):1187-92.
- [55] 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 Sep 11;276(10):811-5.
- [56] [No authors listed] Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet*. 1996 Mar 2;347(9001):561-8.
- [57] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
- [58] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16;345(7):494-502.
- [59] Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003 Oct 7;108(14):1682-7.
- [60] [No authors listed] Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet*. 1997 May 17;349(9063):1429-35.
- [61] [No authors listed] 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 May 21;338(21):1498-505.
- [62] [No authors listed] 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 May 21;338(21):1488-97.
- [63] [No authors listed] 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 Aug 13;339(7):436-43.

[64] [No authors listed] 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 Jun 23;97(24):2386-95.

[65] Global Organization Network (PARAGON)-B Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002 Jan 22;105(3):316-21.

[66] Simoons ML; GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet.* 2001 Jun 16;357(9272):1915-24.

[67] Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Théroux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet.* 2002 Jan 19;359(9302):189-98.

[68] Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heeschen C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Théroux P, White HD, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J.* 2002 Sep;23(18):1441-8.

[69] Kong DF, Hasselblad V, Harrington RA, White HD, Tchong JE, Kandzari DE, Topol EJ, Califf RM. Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol.* 2003 Sep 15;92(6):651-5.

[70] Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Théroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001 Dec 4;104(23):2767-71.

[71] Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schühlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schömig A; Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA.* 2006 Apr 5;295(13):1531-8.

[72] Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med.* 1997 Jun 12;336(24):1689-96.

[73] Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, Weisman HF, Aguirre FV, Kleiman NS, Harrington RA, Topol EJ. 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 Jul;30(1):149-56.

[74] de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Brady WE, White HD, Fox KA, Palmisano J, Ramsey KE, Bilheimer DW, Lewis EF, Pfeffer M, Califf RM, Braunwald E; A to Z Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in patients treated with tirofiban, aspirin and an early conservative initial management strategy: results from the A phase of the A-to-Z trial. *Eur Heart J*. 2004 Oct;25(19):1688-94.

[75] Young JJ, Kereiakes DJ, Grines CL. Low-molecular-weight heparin therapy in percutaneous coronary intervention: the NICE 1 and NICE 4 trials. National Investigators Collaborating on Enoxaparin Investigators. *J Invasive Cardiol*. 2000 Dec;12 Suppl E:E14-8;discussion E25-8.

[76] Iijima R, Ndrepepa G, Mehilli J, Neumann FJ, Schulz S, ten Berg J, Bruskina O, Dotzer F, Dirschinger J, Berger PB, Schömig A, Kastrati A. Troponin level and efficacy of abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing early intervention after clopidogrel pretreatment. *Clin Res Cardiol*. 2008 Mar;97(3):160-8.

[77] [No authors listed] 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 Aug 28;354(9180):708-15.

[78] Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E; TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)--Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. 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 Jun 21;344(25):1879-87.

[79] Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, Nahir M, Parkhomenko A, Thygesen K, Tubaro M, Wallentin LC, Zakke I; Working Group on Acute Cardiac Care of the European Society of Cardiology. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J*. 2005 Aug;26(16):1676-82.

[80] Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W; Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2003 Jan;24(1):28-66.

[81] Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina

pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006 Jun;27(11):1341-81.

[82] Ferrières J, Cambou JP. [Epidemiology of acute coronary syndrome in France]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2007 Jun;56 Suppl 1:S8-15. French.

[83] Fox KA. Registries and surveys in acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2006 Oct;27(19):2260-2.

[84] Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J.* 2000 Sep;21(17):1440-9.

[85] Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S; Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006 Oct;27(19):2285-93.

[86] Hoekstra JW, Pollack CV Jr, Roe MT, Peterson ED, Brindis R, Harrington RA, Christenson RH, Smith SC, Ohman EM, Gibler WB. Improving the care of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *Acad Emerg Med.* 2002 Nov;9(11):1146-55.

[87] Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet.* 1999 May 8;353(9164):1547-57.

[88] Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2002 Aug;23(15):1177-89.

[89] Fox KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, Moscucci M, Flather MD, Spencer F, Budaj A, Dabbous OH, Gore JM; GRACE Investigators. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003 Aug;24(15):1414-24.

[90] Vanasse A, Niyonsenga T, Courteau J, Grégoire JP, Hemiari A, Loslier J, Bénié G. Spatial variation in the management and outcomes of acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005 Jul 11;5(1):21.

[91] Brieger D, Van de Werf F, Avezum A, Montalescot G, Kennelly BM, Granger CB, Goodman SG, Dabbous OH, Agnelli G; GRACE Investigators. Interactions between heparins, glycoprotein IIb/IIIa antagonists, and coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2007 Jun;153(6):960-9.

- [92] Zalenski RJ, Selker HP, Cannon CP, Farin HM, Gibler WB, Goldberg RJ, Lambrew CT, Ornato JP, Rydman RJ, Steele P. National Heart Attack Alert Program position paper: chest pain centers and programs for the evaluation of acute cardiac ischemia. *Ann Emerg Med.* 2000 May;35(5):462-71.
- [93] Peterson ED, Pollack CV Jr, Roe MT, Parsons LS, Littrell KA, Canto JG, Barron HV; National Registry of Myocardial Infarction (NRMI) 4 Investigators. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from the National Registry of Myocardial Infarction 4. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jul 2;42(1):45-53.
- [94] Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, Brand DA, Acampora D, Stasiulewicz C, Walshon J, Terranova G, Gottlieb L, Goldstein-Wayne B, et al. Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. *Am J Cardiol.* 1987 Aug 1;60(4):219-24.
- [95] McCarthy BD, Beshansky JR, D'Agostino RB, Selker HP. Missed diagnoses of acute myocardial infarction in the emergency department: results from a multicenter study. *Ann Emerg Med.* 1993 Mar;22(3):579-82.
- [96] Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med.* 2000 Apr 20;342(16):1163-70.
- [97] Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr, Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med.* 2007 Aug;120(8):685-92.
- [98] Hoekstra JW, Roe MT, Peterson ED, Menon V, Mulgund J, Pollack CV, Miller C, Palabrica T, Harrington RA, Ohman EM, Gibler WB. Early glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: patient selection and associated treatment patterns. *Acad Emerg Med.* 2005 May;12(5):431-8.
- [99] Boersma E, Akkerhuis KM, Théroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 1999 Nov 16;100(20):2045-8. Review.
- [100] Bolognese L, Falsini G, Liistro F, Angioli P, Ducci K, Taddei T, Tarducci R, Cosmi F, Baldassarre S, Burali A. Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue-level perfusion and troponin release in high-risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions: the EVEREST trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Feb 7;47(3):522-8.
- [101] Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jul 17;40(2):251-6.
- [102] Meyer MC, Mooney RP, Sekera AK. A critical pathway for patients with acute chest pain and low risk for short-term adverse cardiac events: role of outpatient stress testing. *Ann Emerg Med.* 2006 May;47(5):435.e1-3.

- [103] Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003 Oct;24(20):1815-23.
- [104] Lefebvre CW, Hoekstra JW, Bonaca M, Giugliano R. Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in the emergency department for patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: principles and practices. *J Emerg Med*. 2009 Feb;36(2):162-70.
- [105] Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lytle BL, Brindis RG, Smith SC Jr, Pollack CV Jr, Newby LK, Harrington RA, Gibler WB, Ohman EM. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2006 Apr 26;295(16):1912-20.
- [106] Corbelli JC, Janicke DM, Cziraky MJ, Hoy TA, Corbelli JA. Acute coronary syndrome emergency treatment strategies: Improved treatment and reduced mortality in patients with acute coronary syndrome using guideline-based critical care pathways. *Am Heart J*. 2009 Jan;157(1):61-8.
- [107] Eagle KA, Montoye CK, Riba AL, DeFranco AC, Parrish R, Skorcz S, Baker PL, Faul J, Jani SM, Chen B, Roychoudhury C, Elma MA, Mitchell KR, Mehta RH; American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice (GAP) Projects in Michigan; American College of Cardiology Foundation (Bethesda, Maryland) Guidelines Applied in Practice Steering committee. Guideline-based standardized care is associated with substantially lower mortality in medicare patients with acute myocardial infarction: the American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice (GAP) Projects in Michigan. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct 4;46(7):1242-8.
- [108] Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS, Zinsmeister AR, Evans RW, Meloy TD, Kopecky SL, Allen M, Allison TG, Gibbons RJ, Gabriel SE. A clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina. Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) Investigators. *N Engl J Med*. 1998 Dec 24;339(26):1882-8.
- [109] Roberts RR, Zalenski RJ, Mensah EK, Rydman RJ, Ciavarella G, Gussow L, Das K, Kampe LM, Dickover B, McDermott MF, Hart A, Straus HE, Murphy DG, Rao R. Costs of an emergency department-based accelerated diagnostic protocol vs hospitalization in patients with chest pain: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1997 Nov 26;278(20):1670-6.
- [110] White HD, Wong CK. Risk stratification and treatment benefits in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2002 Feb;23(3):187-91.

LISTE DES SCHEMAS ET FIGURES

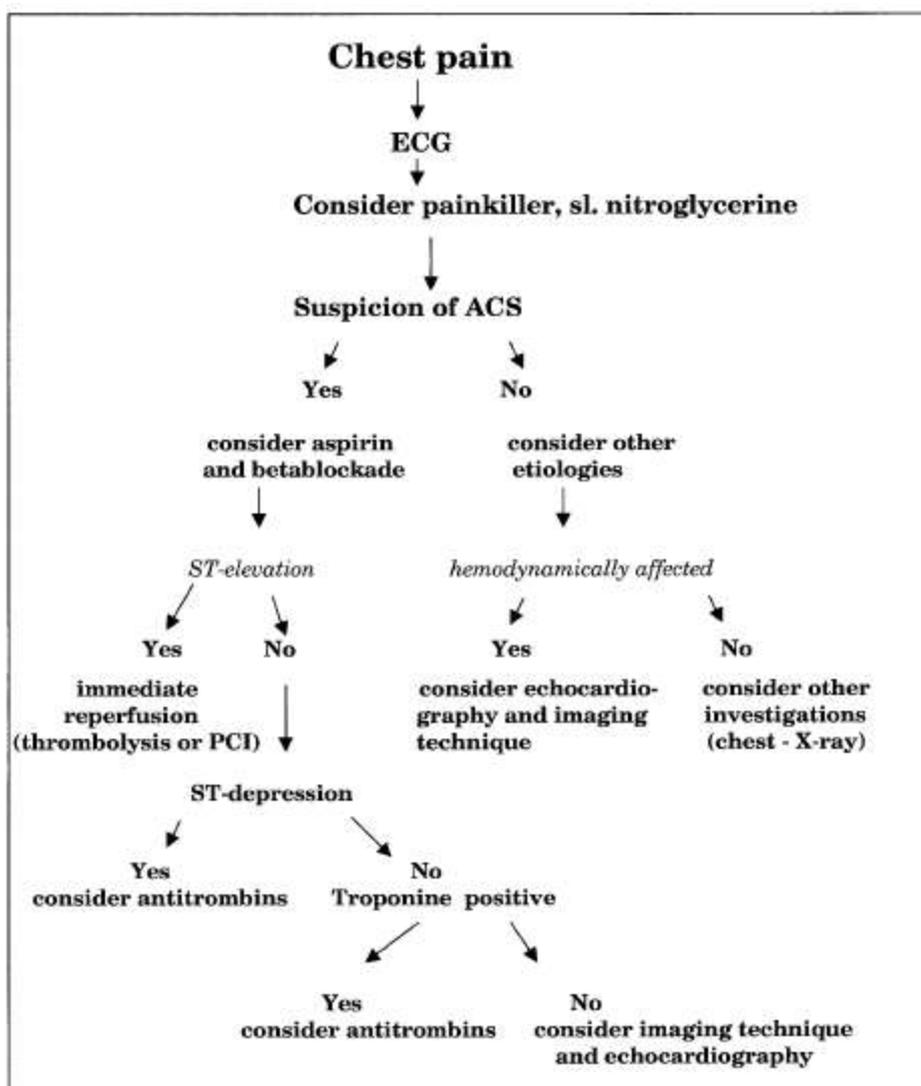
- Schéma 1 : Nomenclature des syndromes coronariens aigus
- Schéma 2 : Algorithme pour le diagnostic d'une douleur thoracique aiguë
- Schéma 3 : Répartition des patients en fonction du dosage de la troponine
- Figure 1 : Exemple de libérations des marqueurs cardiaques chez les patients avec un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST
- Figure 2 : Probabilité d'évolution vers un décès ou un IDM selon les éventuelles modifications de ST ou de l'onde T à l'admission dans la cohorte non invasive
- Figure 3 : Taux de mortalité à 42 jours selon le niveau de troponine I mesurée à l'inclusion (au moins 6 heures après le début de la douleur thoracique)
- Figure 4 : Calcul du score GRACE pour estimer la mortalité hospitalière
- Figure 5 : Calcul du score GRACE pour estimer la mortalité et le risque d'IDM à 6 mois
- Figure 6 : Taux d'évènements à 30 jours et 1 an dans les différents groupes de risque avec le score TIMI
- Figure 7 : Taux d'évènements à 30 jours et 1 an dans les différents groupes de risque avec le score GRACE
- Figure 8 : Comparaison des héparines de bas poids moléculaires aux héparines non fractionnées à court terme chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST
- Figure 9 : Mortalité, IDM et saignements majeurs dans les essais randomisés étudiant les anti-GP IIb/IIIa versus témoin lors d'une stratégie conservatrice
- Figure 10 : Premières mesures thérapeutiques à instaurer dans le SCA non ST+
- Figure 11 : Stratégie de prise en charge du SCA non ST+
- Figure 12 : Répartition par sexe des patients
- Figure 13 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe

- Figure 14 : Répartition des patients selon leur autonomie
- Figure 15 : Répartition des patients selon leur lieu de vie
- Figure 16 : Répartition des patients selon leurs facteurs de risque cardio-vasculaire
- Figure 17 : Mode d'admission des patients
- Figure 18 : Présentation clinique des patients
- Figure 19 : Répartition des patients en fonction du siège de la douleur
- Figure 20 : Répartition des patients en fonction du type de la douleur
- Figure 21 : Répartition des différentes irradiations de la douleur
- Figure 22 : Répartition des patients selon les données de l'électrocardiogramme
- Figure 23 : Délai entre le dosage de la troponine et le début de la douleur chez les 25 patients rentrés à domicile
- Figure 24 : Thérapeutiques instaurées aux Urgences
- Figure 25 : Orientation des patients à la sortie des Urgences
- Figure 26: Résultats de la coronarographie chez les 34 patients
- Figure 27 : Modifications du traitement médical à 30 jours
- Figure 28 : Devenir des patients à 30 jours et à 90 jours
- Figure 29 : Modifications du traitement médical à 90 jours

ANNEXES

ANNEXE 1 : Evaluation et traitement des patients avec une douleur thoracique aux Urgences

Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, Halinen M, Keltai M, Koster R, Marcassa C, Quinn T, van Weert H; Task Force on the management of chest pain. *Eur Heart J.* 2002 Aug;23(15):1153-76.



ANNEXE 2 : RECUEIL DE DONNEES AUX URGENCES

ETIQUETTE PATIENT

N° TEL PATIENT :

MEDECIN TRAITANT :

LIEU DE VIE :

- DOMICILE
- MAISON DE RETRAITE
- LONG SEJOUR

AUTONOMIE :

- NORMALE
- UN PEU LIMITEE
- TRES LIMITEE POUR ACTES DE VIE QUOTIDIENNE
- AUCUNE

HEURE DE PRISE EN CHARGE MEDICALE :

MODE D'ARRIVEE AU SAU :

- SMUR
- ADRESSE PAR MEDECIN TRAITANT OU SOS
- AMBULANCE SIMPLE
- SEUL

DOULEUR THORACIQUE :

- SI OUI HEURE DE DEBUT :
- SI NON MOTIF D'ADMISSION :

SIEGE :

- MEDIOSTERNALE
- THORACIQUE GAUCHE
- AUTRE

TYPE :

- CONSTRICTIVE
- POINTE
- BRULURE
- PESANTEUR
- AUTRE

IRRADIATIONS :

- MACHOIRE DOS
- BRAS AUTRE

TRINITRO-SENSIBLE :

- OUI
- NON

FACTEURS DE RISQUE :

- TABAC CHOLESTEROL
- DIABETE HTA
- IDM ANGOR
- AUTRE PATHOLOGIE VASCULAIRE

INTERPRETATION DE L'ECG :

AVIS CARDIOLOGIQUE DEMANDE :

- OUI
- NON A QUELLE HEURE ? :

DOSAGE DE LA TROPONINE :

A H DE LA DOULEUR : (DOSAGE)

A H DE LA DOULEUR : (DOSAGE)

TRAITEMENT INSTAURE :

- TRINITRINE RISORDAN
- ASPEGIC CLOPIDOGREL (PLAVIX®)
- HBPM ou HNF ANTI GP IIb/IIIa
- BETA BLOQUANTS

HEURE DE SORTIE DU SAU :

SERVICE D'HOSPITALISATION :

ANNEXE 3 : RECUEIL DE DONNEES A J28

Questions posées au médecin traitant :

- Date de sortie du Centre Hospitalier :

- Coronarographie pendant l'hospitalisation :
 - Oui Non
 - Date :
 - Résultat :

- Modification du traitement pendant l'hospitalisation :
 - Oui Lequel :
 - Non

- A domicile, survenue d'un SCA ST+ ou non ST+ :
 - Oui
 - Non

- Récidive d'une douleur Oui > pendant l'hospitalisation
 à domicile
 Non

- Nouvelle hospitalisation :
 - Oui
 - Non

- Décès

ANNEXE 4 : RECUEIL DE DONNEES A J 90

Questions posées au médecin traitant :

- Survenue d'une douleur thoracique à domicile ces 2 derniers mois :

Oui

Non

- Nouvelle hospitalisation ces 2 derniers mois :

Oui

Non

- Coronarographie de contrôle :

Oui Date : Résultats :

Non

- Modification du traitement ces 2 derniers mois :

Oui Lequel ?

Non

- Décès

TABLES DES MATIERES

<i>PLAN</i>	6
<i>ABREVIATIONS</i>	7
1- <u>INTRODUCTION</u>	9
2- <u>LE SYNDROME CORONARIEN AIGU SANS ELEVATION DU SEGMENT ST</u>	11
2.1 REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	12
2.1.1 Physiopathologie	12
2.1.2 Une nouvelle classification	13
2.1.3 Clinique	14
➤ Présentation clinique	14
➤ Examen clinique	17
2.1.4 Examens complémentaires	17
➤ L'électrocardiogramme	17
➤ Les marqueurs biologiques	19
2.1.5 Evaluation du risque	21
➤ Outils pronostiques	21
➤ Scores pronostiques	24
2.1.6 Moyens thérapeutiques	29
➤ Les anti-ischémiques	29
➤ Les anticoagulants	30
➤ Les anti-agrégants	33
➤ Les techniques de reperfusion	38
2.2 STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS SANS ELEVATION DU SEGMENT ST	39
2.2.1 Première étape : évaluation initiale	39
2.2.2 Deuxième étape : confirmation du diagnostic et évaluation du risque	40
2.2.3 Troisième étape : stratégie invasive	42
➤ Stratégie conservatrice	42
➤ Stratégie invasive urgente	42
➤ Stratégie invasive précoce	43
3- <u>PATIENTS ET METHODE</u>	45
3.1 PRESENTATION DE L'ETUDE	46
3.2 OBJECTIFS DE L'ETUDE	46
3.3 CRITERE D'INCLUSION	46
3.4 CRITERE D'EXCLUSION	46

3.5	METHODE ET RECUEIL DE DONNEES	47
3.5.1	Recueil de données aux Urgences	47
3.5.2	Recueil de données à 28 jours	47
3.5.3	Recueil de données à 90 jours	48
3.6	ANALYSE STATISTIQUE	48
4-	<u>RESULTATS</u>	49
4.1	DESCRIPTION DE LA POPULATION	50
4.1.1	Sexe	50
4.1.2	Age	50
4.1.3	Mode de vie	51
4.1.4	Facteurs de risque cardio-vasculaire	52
4.2	PRISE EN CHARGE AUX URGENCES	53
4.2.1	Mode d'admission	53
4.2.2	Présentation clinique	53
4.2.3	Données de l'électrocardiogramme	56
4.2.4	Dosage de la troponine	57
4.2.5	Traitements administrés	60
4.2.6	Orientation du patient à la sortie des Urgences	61
4.3	DEVENIR DES PATIENTS	62
4.3.1	Devenir des patients au cours de l'hospitalisation	62
4.3.2	Devenir des patients à 28 jours	63
4.3.3	Devenir des patients à 90 jours	66
4.3.4	Diagnostic final	70
5-	<u>DISCUSSION</u>	71
5.1	DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	72
5.1.1	Intérêts des registres	72
5.1.2	Disparités sur la prise en charge du SCA non ST+	73
5.2	DISCUSSION DES RESULTATS	74
5.2.1	Analyse descriptive de la population	74
5.2.2	Diagnostic du Syndrome coronarien Aigu non ST+ : un challenge	76
5.2.3	Adéquation de la prise en charge du SCA non ST+ aux Urgences avec les recommandations	78
5.2.4	Devenir des patients	81
5.3	PERSPECTIVES D'AMELIORATION	82

5.4	LIMITES DE L'ETUDE	85
6-	<u>CONCLUSION</u>	87
	<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	89
	<i>LISTE DES SCHEMAS ET FIGURES</i>	100
	<i>ANNEXES</i>	102
	➤ <i>Annexe 1 : Evaluation et traitement des patients avec une douleur thoracique aux Urgences</i>	102
	➤ <i>Annexe 2 : Recueil de données aux Urgences</i>	103
	➤ <i>Annexe 3 : Recueil de données à 28 jours</i>	105
	➤ <i>Annexe 4 : Recueil de données à 90 jours</i>	106

Titre de Thèse : Prise en charge des syndromes coronariens aigus sans élévation du segment ST aux Urgences : enquête prospective sur 117 patients.

RESUME

Objectif : Etablir un registre départemental des SCA non ST+ afin d'évaluer la prise en charge médicale au sein de 4 services d'Urgence en la comparant aux recommandations et de décrire la population concernée ainsi que son devenir à J 90.

Méthode : Etude prospective sur 117 patients inclus d'avril 2006 à juillet 2007 dont la présentation clinique suggère un SCA non ST+. Un rappel téléphonique était réalisé auprès du médecin traitant de chaque patient à J 30 et J 90.

Résultats : La présentation clinique était atypique chez 30% des patients. L'électrocardiogramme était normal chez un tiers des patients. Un sous-décalage de ST était retrouvé pour 32,2% des patients et des ondes T négatives pour 20,9%. La première troponine réalisée dans un délai médian de 6 heures était positive pour 32,5% des patients. 30,8% ont bénéficié d'un deuxième dosage dans un délai médian de 8,75 heures, positif dans un tiers des cas. L'analyse de la démarche thérapeutique montre essentiellement une sous prescription des bêta-bloquants (13,7%) et des anti-GP IIb/IIIa (1,7%). La mortalité à J 90 est de 3,4%.

Conclusion : Notre population est comparable à celle retrouvée dans la littérature. Notre stratégie de prise en charge des SCA non ST+ aux Urgences est globalement satisfaisante mais doit être améliorée en appliquant un délai supérieur pour la 2^{ème} troponine puis en prescrivant plus largement les bêta-bloquants et les anti-GP IIb/IIIa. Les recommandations européennes doivent être diffusées au sein des Urgences.

MOTS-CLES

Syndrome Coronarien Aigu sans sus décalage de ST
Service d'Accueil et d'Urgence
Recommandations
Evaluation des pratiques