

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMSEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب

د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

THÈME :

LA GESTION DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT DANS LES SYNDROMES
CORONARIENS AIGUS OBEIT-ELLE AUX DERNIERES RECOMMANDATIONS ?

PRESENTE PAR :

MOKADEM NOUR EL HOUDA et RABAH MARWA

Soutenu le : 26 /09/2021

Le Jury

Président :

Dr DOUABI OMAR

Maître assistant en Microbiologie

Membres :

Dr KHEDIM NESRINE

Maître assistante en Cardiologie

Dr GUELLIL SOHEYB

Assistant en Pharmacologie

Encadrante :

Pr TALEB BENDIAB NABILA

Maître de conférences A en Cardiologie

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2020/2021

سُبْحَانَكَ اللَّهُمَّ الْعَلِيمُ

(قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ)

Remerciements

Remerciements

Au nom d'ALLAH, le plus puissant à qui nous remercions de nous avoir guidé tout au long de ces années d'études et de nous avoir donné la force à amener ce travail à la lumière.

Par ces petites lignes nous tenons à remercier toutes les personnes qui nous ont aidé à réaliser ce projet de fin d'étude.

Nous voudrions tout d'abord adresser toute notre gratitude à notre chère encadrante

Pr. TALEB BENDIAB NABILA

Maitre de conférences A en Cardiologie-CHUT

Pour sa patience, sa gentillesse, sa disponibilité sans faille et surtout ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Nous tenons à remercier profondément notre président de jury

Dr DOUABI OMAR Maitre-assistant en Microbiologie-CHUT

D'avoir accepté de présider le jury de notre mémoire et de consacrer le temps de juger notre travail, nous vous adressons nos respectueuses reconnaissances.

Nous désirons aussi passer un vif remerciement aux membres de notre jury

Dr KHEDIM NESRINE Maitre-assistante en Cardiologie-CHUT

Dr GUELLIL SOHEYB Assistant en Pharmacologie-CHUT

Votre présence ainsi que vos jugements nous ont honoré, nous vous remercions énormément et profondément.

*Nous remercions aussi l'équipe médicale et paramédicale du service de cardiologie CHU-Tlemcen en particulier **Fatima** et **Farah** pour leur bon accueil, leurs orientations et leur aide tout au cours de la période de notre stage.*

Aux professeurs que nous avons rencontrés tout au long de notre cursus, vos connaissances partagées nous ont amené à rédiger ces mots de gratitude dans ce modeste travail, nous n'oublierons jamais vos efforts et votre accompagnement.

Dédicaces

Dédicaces

Je dédie ce travail à

Mes chers parents,

Ceux qui m'ont donné la vie, ceux qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui, pour vos soins et vos instructions si précieux, tous les mots ne peuvent exprimer ma gratitude et mes sentiments envers vous, que DIEU vous bénisse et vous récompense de son vaste paradis.

Mon mari,

Tu m'as donné le courage et la confiance à tout moment que j'ai senti ma faiblesse, nul ne peut m'épanouir comme tu le fais.

Mes frères et sœurs,

Hafsa, Soumia, Walid, Mohammed et Houcine, vous étiez toujours là pour moi par votre amour inconditionnel et pour cela je vous adresse toutes mes reconnaissances.

Ma petite perle Sirine,

Ton arrivée a ébloui ma vie, tu es la cerise sur le gâteau. Longue vie ma chérie

Ma belle-famille,

Je tiens à vous remercier chaleureusement pour le soutien et la force que vous m'avez donné pour avancer et arriver jusqu'au là.

Mon binôme et âme sœur Nour El Houda,

Je ne pourrais achever ce travail sans toi ma belle, merci pour ton soutien moral et spirituel, je n'oublierai jamais ce que tu as fait pour moi.

Mes amis,

De proche ou de loin, merci pour tous les moments qu'on a passé ensemble. Votre présence m'a marqué d'une manière ou d'une autre.

Marwa

Dédicaces

Je dédie ce travail à

Mes chers parents,

Autant de phrases aussi expressives soient elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous, vous m'avez comblé avec votre tendresse et affection tout au long de mon parcours, que DIEU le plus puissant vous protège et vous accorde santé et longue vie.

Mes frères et ma sœur,

Youcef, Abderrahim et Meriem vous étiez toujours ma source de joie, je vous souhaite un avenir plein de réussites.

Mon fiancé,

Merci pour ton amour, ton aide, tes encouragements et ton soutien aux moments de ma faiblesse.

Mes chères copines Maroua, Bachira et leurs familles,

J'oublierai jamais votre aide et votre soutien, merci pour tous ce que vous avez fait pour moi.

*Tous les membres de ma chère famille **Mokadem, Habbar** et Ma belle-famille **Larbi Mansour** que je prie **ALLAH** de les protéger.*

Mes amies,

Benali Chaïma, Tarcha Fatma Zohra, Boukhelef Fadia, Sghir Meriem, Zidane Fatima Zahra, Ouldsafi Fatima Zohra, Lakredar Imane, Akef Fatma, merci beaucoup pour les échanges de connaissances je vous souhaite un avenir plein de succès.

Nour El Houda

Table des matieres

| | |
|---|------|
| Remerciements | i |
| Dédicaces | ii |
| Table des matieres | iv |
| Liste des abréviations | viii |
| Liste des tableaux | x |
| Liste des figures | xi |
| INTRODUCTION | 1 |
| PARTIE THEORIQUE | |
| CHAPITRE I : ATHEROSCLEROSE | 2 |
| 1. Définition de l'athérosclérose | 2 |
| 2. Formation et progression de la plaque d'athérome | 2 |
| 3. Les facteurs de risques de l'athérosclérose | 4 |
| 3.1. Facteurs non-modifiables | 4 |
| 3.1.1. Age | 4 |
| 3.1.2. Sexe | 4 |
| 3.1.3. ATCD familiaux | 5 |
| 3.2. Facteurs modifiables | 5 |
| 3.2.1. Dyslipidémie | 5 |
| 3.2.2. Diabète | 5 |
| 3.2.3. Hypertension artérielle | 5 |
| 3.2.4. Tabagisme | 5 |
| 3.2.5. Obésité | 6 |
| 3.2.6. Sédentarité | 6 |
| 3.2.7. Nouveaux facteurs | 6 |
| CHAPITRE II : MALADIE CORONARIENNE AIGUE | 7 |
| 1. Définition : | 7 |
| 2. Épidémiologie : | 7 |
| 3. Classification : | 7 |
| 3.1. Les SCA sans sus-décalage du segment ST : | 8 |
| 3.2. Les SCA avec sus-décalage du segment ST : | 8 |
| 4. Diagnostic : | 9 |
| 4.1. Examen clinique : | 9 |
| 4.2. Électrocardiogramme : | 10 |

| | | |
|--------|---|-----------|
| 4.3. | Examens biologiques :..... | 11 |
| 4.3.1. | Troponine :..... | 11 |
| 4.3.2. | CPK-MB (fraction myocardique de la créatine-kinase)..... | 11 |
| 4.3.3. | Myoglobine :..... | 12 |
| 5. | Stratification du risque :..... | 12 |
| 5.1. | Ischémique :..... | 12 |
| 5.2. | Hémorragique :..... | 13 |
| 6. | Prévention secondaire et traitement au long cours d'un syndrome coronarien aigu | 14 |
| | CHAPITRE III : CLASSIFICATION DES ANTICOAGULANTS | 16 |
| 1. | Définition des anticoagulants :..... | 16 |
| 2. | Les anticoagulants oraux..... | 16 |
| 2.1. | Les Antivitamines K (AVK)..... | 16 |
| 2.1.1. | Les coumariniques..... | 17 |
| 2.1.2. | Dérivé de l'Indanedione, la Fluindione..... | 18 |
| 2.2. | Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) | 18 |
| 2.2.1. | Les anticoagulants directs thrombiniques | 19 |
| 2.2.2. | Les inhibiteurs directs et sélectifs du facteur Xa..... | 19 |
| 3. | Les anticoagulants parentéraux | 21 |
| 3.1. | Les activateurs de l'antithrombine | 21 |
| 3.1.1. | Les héparines..... | 21 |
| 3.1.2. | Danaparoïde | 23 |
| 3.1.3. | Fondaparinux..... | 24 |
| 3.2. | Les inhibiteurs directs de la thrombine..... | 24 |
| 3.2.1. | Les hirudines | 24 |
| 3.2.2. | Argatroban et Bivalirudine..... | 24 |
| 3.3. | Inhibiteurs de facteur Xa | 24 |
| | CHAPITRE IV : PLACE DES ANTICOAGULANTS DANS LE TRAITEMENT DES SCA | 25 |
| 1. | Place des anticoagulants parentéraux dans le SCA..... | 26 |
| 1.1. | Recommandations en cas de STEMI..... | 26 |
| 1.1.1. | Patients revascularisés par PCI primaire | 26 |
| 1.1.2. | Patients thrombolysés par les fibrinolytiques : | 27 |
| 1.2. | Recommandations en cas de NSTEMI..... | 28 |
| 2. | Place des anticoagulants oraux dans le SCA | 30 |
| 2.1. | Place des AVK selon les recommandations | 30 |

| | |
|---|----|
| 2.2. Place des AOD selon les recommandations | 30 |
| 3. L'anticoagulation dans les syndromes coronariens aigus en présence d'une fibrillation auriculaire..... | 31 |
| 4. L'anticoagulation dans le SCA en présence d'un thrombus intra-ventriculaire gauche... | 34 |
| 5. L'association anticoagulant-antiagrégant plaquettaire | 35 |
| 5.1. Recommandations en cas de STEMI..... | 35 |
| 5.2. Recommandations en cas de NSTEMI..... | 36 |
| PARTIE PRATIQUE | |
| Problématique | 38 |
| Objectifs de l'étude | 38 |
| 1. Principal | 38 |
| 2. Secondaires | 38 |
| But de l'étude | 39 |
| Protocole de l'étude | 40 |
| 1. Type, lieu et période de l'étude..... | 40 |
| 2. Population de l'étude | 40 |
| 2.1. Critères d'inclusion..... | 40 |
| 2.2. Critères d'exclusion..... | 40 |
| 3. Recueil des données et déroulement de l'étude | 40 |
| 4. Analyse statistique des données..... | 41 |
| Résultats | 42 |
| 1. Description de la population d'étude | 42 |
| 2. Données épidémiologiques de la population | 42 |
| 2.1. Répartition de la population selon le sexe | 42 |
| 2.2. Répartition de la population selon l'âge | 42 |
| 2.3. Répartition selon l'âge et le sexe | 43 |
| 3. Données cliniques de la population | 44 |
| 3.1. Répartition selon les facteurs de risques..... | 44 |
| 3.2. Type de la douleur | 45 |
| 3.3. Stade Killip..... | 45 |
| 3.4. Type de maladie..... | 46 |
| 4. Données paracliniques de la population | 46 |
| 4.1. Dosage de la troponine | 46 |
| 4.2. Électrocardiogramme..... | 47 |
| 4.3. Échographie transthoracique | 47 |

| | |
|--|-----------|
| 4.4. Coronarographie | 49 |
| 5. Données thérapeutiques de la population | 49 |
| 5.1. Traitement médical par les anticoagulants | 49 |
| 5.2. Geste de revascularisation | 55 |
| 5.3. Complications | 55 |
| DISCUSSION | 57 |
| Biais de l'étude | 61 |
| CONCLUSION | 62 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 63 |
| ANNEXES | 68 |

Liste des abréviations

ACFA : Arythmie complète par Fibrillation Auriculaire.

AHA: American Heart Association.

AI: Angor Instable.

AIT : Accident Ischémique Transitoire.

AOD : Anticoagulant Oral Direct.

ASA: American Stroke Association.

AT: Anti-Thrombine.

ATCD : Antécédents.

ATT : Antithrombitique.

AVC : Accident vasculaire cérébral.

AVK : Anti-Vitamine K.

BB : Béta-bloquant.

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire.

CI : Contre-Indication.

CPK-MB : Créatine Phosphokinase.

Cl Cr : Clairance à la Créatinine.

DAAP : Double Anti-Agrégation Plaquettaire.

DVG : Dysfonction Ventriculaire Gauche.

ECG : Électrocardiogramme.

EHS: Euro Heart Survey.

EP: Embolie Pulmonaire.

ESC: European Society of Cardiology.

FA : Fibrillation auriculaire.

FANV : Fibrillation Atriale Non Valvulaire.

FC : Fréquence Cardiaque.

FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche.

FRCV : Facteur de Risque Cardio-Vasculaire.

HAS : Haute autorité de santé

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire.

HDL : high density lipoprotein (lipoprotéine de haute densité).

HNF : Héparine Non Fractionné.

HTA : Hypertension Artérielle.

IDM : Infarctus De Myocarde.

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion.

IMC : Indice de Masse Corporelle.

INR : International Normalized Ratio (rapport normalisé international).

IPP : Inhibiteur de Pompe à Proton.

IR : Insuffisance Rénale.

IV : Intra-Veineuse.

IVG : Intra Ventriculaire Gauche.

LDL : Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de basse densité).

MCV : Maladie Cardiovasculaire.

MVTE : Maladie Veineuse Thrombo-Embolique.

NSTEMI: Non-ST Segment Elevated Myocardial.

OMS : Organisation Mondiale de Santé.

PAD : Pression Artérielle Diastolique.

PAS : Pression Artérielle Systolique.

PCI: Percutaneous Coronary Intervention.

ROS: Reactive Oxygen Species.

RSR : Rythme Sinusal Régulier.

SAC : Société Algérienne de Cardiologie.

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgent.

SAU : Service d'Accueil des Urgence.

SCA: Syndrome Coronarien Aigu.

STEMI: ST Segment Elevated Myocardial.

TCA : Temps de Céphaline Activé.

TIH : Thrombopénie Induite par l'Héparine.

TVP : Thrombose Veineuse Profond.

VG : Ventricule gauche.

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 01: Les facteurs de risque cardiovasculaires | 6 |
| Tableau 02: La distinction entre les AVK et AOD | 18 |
| Tableau 03: Recommandations des AOD | 21 |
| Tableau 04: Principales héparines non fractionnées | 22 |
| Tableau 05: Le rapport Anti-Xa/anti-IIa des différents HBPM | 23 |
| Tableau 06: Traitement de la thrombose veineuse par les HBPM | 23 |
| Tableau 07: Classes de recommandations..... | 25 |
| Tableau 08: Niveaux de preuve | 25 |
| Tableau 09: Recommandations de l'ESC au cours de la PCI primaire chez les patients STEMI..... | 26 |
| Tableau 10: Doses des anticoagulants parentéraux chez les coronariens ST+ au cours de la PCI | 27 |
| Tableau 11: Recommandations chez les patients ST+ traités par les fibrinolytiques | 27 |
| Tableau 12 : Doses des anticoagulants parentéraux chez les coronariens ST+ traités par les fibrinolytiques | 28 |
| Tableau 13: Recommandations de l'ESC en cas de NSTEMI | 29 |
| Tableau 14: Doses des anticoagulants parentéraux traités par PCI chez les coronariens ST- | 29 |
| Tableau 15: Les principales études de l'efficacité des AOD en post SCA | 31 |
| Tableau 16: Score CHADS2-VASc et HAS-BLED | 31 |
| Tableau 17: Les études comparant différents régimes antithrombotiques | 32 |
| Tableau 18: Les principales recommandations chez les coronariens atteints de FANV | 33 |
| Tableau 19: Principales recommandations de l'association anticoagulant-antiagrégant plaquettaire . | 35 |
| Tableau 20: Recommandations de l'association anticoagulant-antiagrégant plaquettaire en cas de NSTEMI..... | 36 |
| Tableau 21: Différent régimes de la bithérapie prolongée | 36 |
| Tableau 22: Recommandations de la bithérapie prolongée | 37 |
| Tableau 23 : Répartition de la population selon l'âge..... | 42 |
| Tableau 24 : Répartition selon la FC | 47 |
| Tableau 25: Répartition de FEVG | 47 |
| Tableau 26: Motifs d'indication des anticoagulants oraux. | 50 |
| Tableau 27: Type d'anticoagulation parentérale..... | 51 |
| Tableau 28: Répartition des anticoagulants parentéraux dans le cas d'une arythmie | 52 |
| Tableau 29: L'association : anticoagulant/ antiagrégant dans les différentes anomalies..... | 54 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 01: Coupe schématique d'une artère saine et d'une artère athéroscléreuse. | 2 |
| Figure 02: La progression de la plaque d'athérome. | 3 |
| Figure 03: Les complications de l'athérosclérose | 4 |
| Figure 04 : Classification des syndromes coronariens aigus. | 9 |
| Figure 05: La cinétique des marqueurs cardiaques | 12 |
| Figure 06: Score CRUSADE | 14 |
| Figure 07: Les différents anticoagulants et leurs cibles pharmacologiques | 16 |
| Figure 08: Répartition de la population selon le sexe | 42 |
| Figure 09: Répartition des patients en fonction de l'âge. | 43 |
| Figure 10: Répartition de la population selon l'âge et le sexe. | 43 |
| Figure 11: Répartition de la population selon les facteurs de risque modifiables | 44 |
| Figure 12: Association des facteurs de risque cardiovasculaires modifiables. | 44 |
| Figure 13: Type de la douleur thoracique | 45 |
| Figure 14: Répartition selon le stade Killip. | 45 |
| Figure 15: Répartition de la population selon le type de la maladie. | 46 |
| Figure 16: Dosage de la troponine. | 46 |
| Figure 17: Rythme cardiaque. | 47 |
| Figure 18: Fraction d'éjection ventriculaire. | 48 |
| Figure 19: Répartition de la population selon la présence ou l'absence du thrombus. | 48 |
| Figure 20: Coronarographie. | 49 |
| Figure 21: Indication des anticoagulants oraux. | 49 |
| Figure 22: Répartition des anticoagulants oraux selon la cause d'indication. | 50 |
| Figure 23: Répartition selon le type d'anticoagulation parentérale. | 51 |
| Figure 24: Répartition des anticoagulants parentéraux dans le cas d'un thrombus. | 52 |
| Figure 25: Répartition des anticoagulants parentéraux dans le cas d'une arythmie. | 53 |
| Figure 26 : Répartition selon l'association anticoagulant/antiagrégant. | 53 |
| Figure 27: L'association : anticoagulant/ antiagrégant dans les différentes anomalies. | 54 |
| Figure 28: Geste de revascularisation. | 55 |
| Figure 29: Complications. | 55 |

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de mortalité à travers le monde. Elles constituent aussi une importante cause de morbidité et d'hospitalisation **(1)**.

La mortalité prématurée causé par les MCV nécessite une approche préventive bien établie pour lutter contre son incidence ; pour cela l'OMS appelle à suivre un mode de vie sain en adoptant un régime alimentaire équilibré, une activité physique quotidienne et en évitant les facteurs de risque cardiovasculaires tels que le tabagisme **(2)**.

La maladie coronaire fut parmi les principales MCV responsable des manifestations qui traduisent la rupture d'une plaque d'athérome en un point du réseau coronaire, le syndrome coronarien aigu (SCA) représente la forme la plus grave de la maladie coronaire, cette population hétérogène face une lourde mortalité ou une récurrence d'évènements coronaire surtout dans les pays en voie de développement **(3, 4)**. L'évolution de la prise en charge du SCA a beaucoup limité son incidence malgré le grand challenge que pose le diagnostic pour les cliniciens **(5)**.

Le traitement anticoagulant, au plus des anti-agrégants plaquettaires, occupe une place angulaire dans la prise en charge du SCA surtout avec l'introduction des anticoagulants oraux directs (AOD). Les antivitamines K (AVK) ont été longtemps les molécules de référence malgré les inconvénients qu'elles présentent**(6)**. Depuis leur mise en marché, les AOD ont pris une place croissante dans la thrombo-prophylaxie ainsi que d'autres évènements ischémiques par preuve d'efficacité et de sécurité **(7)**

Le choix de l'anticoagulothérapie adéquate dépend de plusieurs facteurs intrinsèques et extrinsèques relatifs à chaque patient **(8)**. Pour cela, les sociétés savantes de cardiologie à l'échelle internationale tentent quotidiennement à actualiser les recommandations consacrées à la prise en charge des maladies cardiovasculaires généralement.

L'objectif du travail que nous allons présenter est d'évaluer la prise en charge du SCA par les anticoagulants au niveau du service de cardiologie CHU Tlemcen et la comparer aux dernières recommandations pour répondre finalement à la question suivante : la gestion du traitement anticoagulant dans les syndromes coronariens aigus obéit-elle aux dernières recommandations ?

Partie théorique

CHAPITRE I : ATHEROSCLEROSE

1. Définition de l'athérosclérose

L'athérosclérose est la cause commune des maladies cardiovasculaires. C'est un processus pathologique complexe qui résulte de l'interaction entre un profil génétique de prédisposition et des facteurs de risque environnementaux liés au style de vie (9, 10).

Cette pathologie est un processus immuno- inflammatoire multifocale, fumante, des artères de gros et moyens calibres alimentées par des lipides. Les cellules endothéliales, les leucocytes et les cellules musculaires lisses de l'intima sont les principaux acteurs du développement de cette maladie (Figure 01) (11).

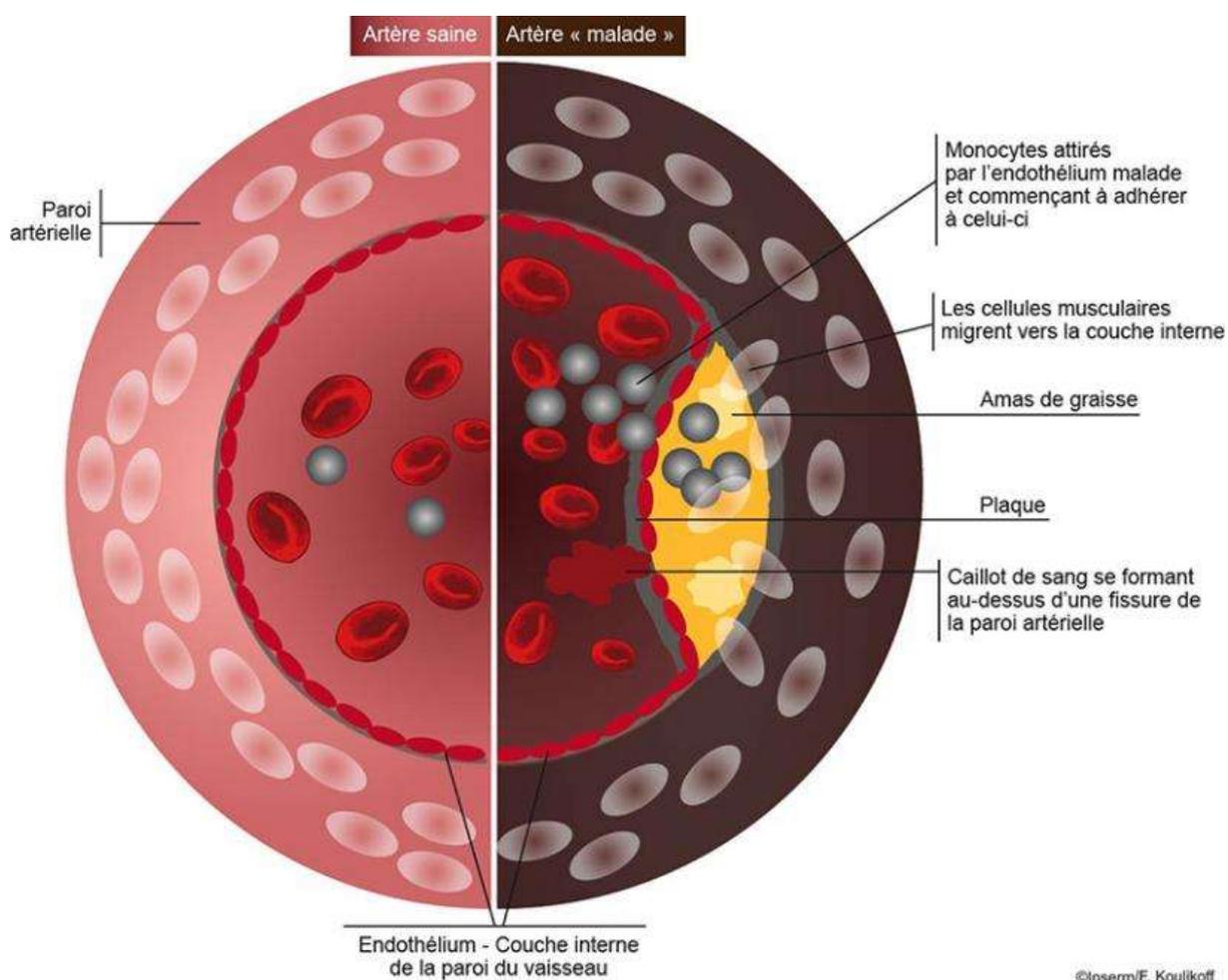


Figure 01: Coupe schématique d'une artère saine et d'une artère athéroscléreuse (12).

2. Formation et progression de la plaque d'athérome

La plaque d'athérome progresse d'une manière discontinue pendant plusieurs années, au cours desquelles le patient est couramment asymptomatique (13). L'athérosclérose débute tôt

dans la vie. Tout d'abord, par la présence de cellules spumeuses (macrophages enrichis en cholestérol) ensuite de stries lipidiques sous-endothéliales. Puis, l'athérome se développe très progressivement, avec enrichissement en lipides, en cellules musculaires lisses, en collagène, en protéoglycanes et en calcium (**Figure02**). Au cours de la dernière décennie, la composante inflammatoire des plaques d'athérosclérose a été de plus en plus documentée. En témoigne l'infiltration de macrophages et de lymphocytes T, ces cellules peuvent produire différentes cytokines pro-inflammatoires et des enzymes de type métalloprotéinase qui contribueront à rendre la plaque instable et donc plus dangereuse (**10**).

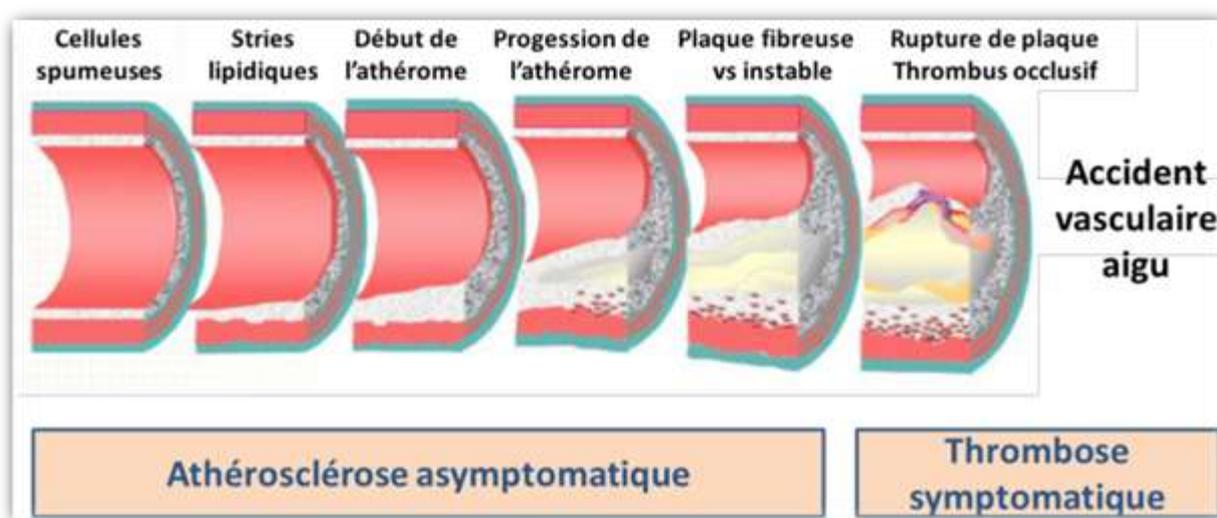


Figure 02: La progression de la plaque d'athérome (**10**).

Toutes les plaques d'athérosclérose n'ont pas la même tendance à provoquer des accidents cardiovasculaires aigus. En effet, on distingue deux grands types de plaques : d'une part, les plaques riches en collagène et en fibres musculaires lisses, avec une épaisse coque fibreuse, potentiellement calcifiées, plus ou moins pauvres en lipides ; d'autre part, les plaques riches en lipides, pas forcément très volumineuses, mais caractérisées par une grande instabilité qui amène facilement à des érosions superficielles de la monocouche endothéliale, voire des ruptures de plaque, avec survenue rapide d'un thrombus occlusif. Cependant les plaques avec une grosse coque fibreuse sont généralement stables de sorte que le risque de rupture soit faible(**14**).

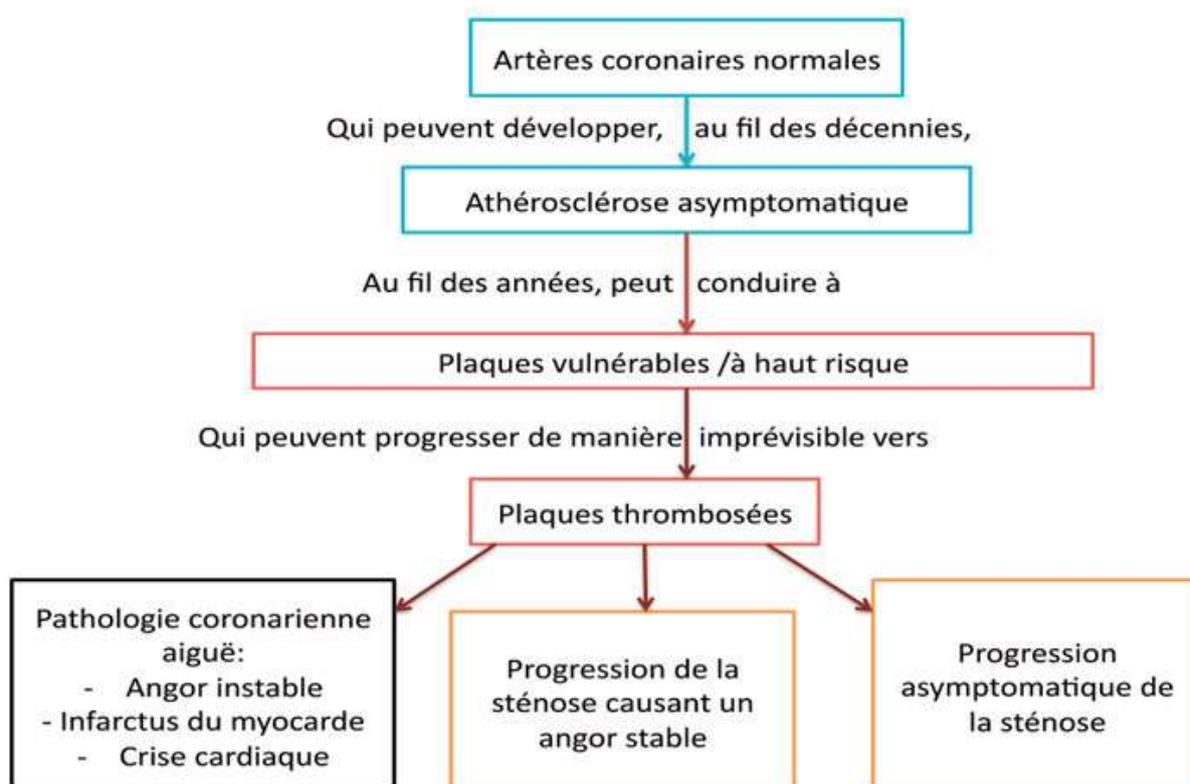


Figure 03: Les complications de l'athérosclérose (15).

3. Les facteurs de risques de l'athérosclérose

3.1. Facteurs non-modifiables

3.1.1. Age

Le risque des MCV augmente avec l'âge dans les deux sexes : plus de 50 ans chez l'homme et plus de 60 ans chez la femme (16, 17). L'âge est un FRCV de nature particulière, car il est corrélé à la durée pendant laquelle un individu est exposé aux autres FRCV (16).

3.1.2. Sexe

À âge équivalent, les hommes développent des pathologies cardiovasculaires plus que les femmes, en particulier une coronaropathie. Il existe un décalage d'environ 10 ans entre les deux sexes. Les MCV liées à l'athérosclérose sont exceptionnelles chez les femmes en période d'activité génitale. Cela peut refléter un effet protecteur direct de l'imprégnation œstrogénique. La ménopause, en particulier la ménopause précoce, s'accompagne d'une augmentation du risque cardiovasculaire (16).

3.1.3. ATCD familiaux

Les études démontrent l'existence d'une prédisposition génétique au risque cardiovasculaire. La présence d'antécédents familiaux de coronaropathie précoce : infarctus du myocarde ou mort subite touchant le père, la mère, un grand-parent ou un sujet apparenté au premier degré avant l'âge de 55 ans pour les hommes et 65 ans pour les femmes, augmente de façon majeure le risque de maladie coronaire (16).

3.2. Facteurs modifiables

3.2.1. Dyslipidémie

La dyslipidémie est une pathologie métabolique chronique caractérisée par une élévation persistante des TG, du LDL-c et une diminution du HDL, L'hypercholestérolémie pure entraîne une augmentation du cholestérol total (18). Une augmentation du LDL-c peut augmenter la possibilité de leur rétention à l'intérieur de l'intima et ainsi déclencher l'athérosclérose (19).

3.2.2. Diabète

D'une façon générale, le patient diabétique subit un risque plus élevé de MCV qu'une personne non diabétique. C'est particulièrement le cas en présence de diabète type 2 (20). Le diabète de type 2 survient lorsque la sécrétion pancréatique d'insuline devient insuffisante par rapport à la résistance des tissus cibles pour obtenir une glycémie normale (21). Des études antérieures ont montré que la résistance à l'insuline des cellules vasculaires joue un rôle important dans la progression de l'athérosclérose (19).

3.2.3. Hypertension artérielle

L'HTA est définie par une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mm Hg ; Une valeur normale se situe à une PAS de 120 mm Hg et une PAD de 80 mm Hg (22, 23). L'hypertension conduit à l'athérosclérose en agissant à différents niveaux soit au développement de la dysfonction endothéliale en favorisant le stress oxydatif et en générant des ROS, soit en participant à la formation des stries lipidiques et des plaques d'athérome précoce et à la progression de cette plaque (19).

3.2.4. Tabagisme

Parmi les différents FRCV, le tabac est, sans conteste, l'un des plus critiques. En effet, l'usage du tabac est considéré comme la principale cause évitable de morbidité et de mortalité dans le monde (24). Le tabagisme favorise et induit l'athérosclérose par plusieurs mécanismes d'actions comme le dysfonctionnement endothélial, l'inflammation, la formation de thrombose,

la modification du métabolisme lipidique, la résistance à l'insuline et l'équilibre de l'oxygène du myocarde (19).

3.2.5. Obésité

L'obésité est définie à partir de l'indice de masse corporelle (IMC), que l'on calcule en divisant le poids par le carré de la taille. Chez l'adulte, un IMC de 30 ou plus signifie que le sujet présente une obésité (25). Un IMC élevé favorise le risque d'infarctus du myocarde (IDM), d'insuffisance coronarienne et de mort subite, l'association semblant plus étroite avec la mort subite. Par conséquent, l'obésité est considérée comme FRCV modifiable majeur pour la maladie cardiaque ischémique (26).

3.2.6. Sédentarité

Un mode de vie sédentaire peut entraîner une prise de poids, une hypertension artérielle et des troubles de métabolisme glucidique et lipidique. Une activité physique régulière aide à baisser les chiffres de pression sanguine artérielle, d'élévation du cholestérol-HDL et améliore l'équilibre glycémique (16).

3.2.7. Nouveaux facteurs

De nouveaux facteurs de risques : la protéine-C réactive, l'homocystéine et le fibrinogène, font l'objet d'études d'intervention qui cherchent à évaluer les avantages potentiels de leur modification (27).

Tableau 01: Les facteurs de risque cardiovasculaires (27).

| Facteurs classiques | | « Nouveaux facteurs » |
|-------------------------|-----------------------|--|
| Modifiables | Non-modifiables | |
| Tabagisme | Age | Protéine-c réactive Homocystéine Fibrinogène |
| Hypertension artérielle | Sexe | |
| Diabète | Antécédents familiaux | |
| Dyslipidémie | | |
| Obésité | | |
| Sédentarité | | |

CHAPITRE II : MALADIE CORONARIENNE AIGUE

1. Définition :

La maladie coronarienne aigue est provoquée par le rétrécissement ou l'obstruction des artères coronaires, ce rétrécissement est dû à la formation, sur la paroi des artères, d'une plaque d'athérome, dans laquelle se produit une déchirure, une rupture ou une nécrose, ceci provoque la formation d'un caillot sanguin (thrombus) (4). Le caillot sanguin formée ralentit le flux sanguin et modifie les propriétés du sang (hypercoagulabilité) (28).

La pathologie coronarienne regroupe 3 formes :

- L'infarctus avec sus-décalage du segment ST (ST+).
- L'infarctus sans sus-décalage du segment ST (ST-).
- l'angor instable (AI) (29, 30).

2. Épidémiologie :

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de mortalité dans le monde.

Selon les chiffres de l'OMS en 2015 :17,7 millions est le nombre de décès par les MCV, soit 31% de la mortalité mondiale totale. Parmi ces décès on estime 7,4 millions qui sont dû à une cardiopathie coronarienne.

En Europe, Euro Heart Survey (EHS) a montré une réduction du pourcentage des STEMI avec 42.5% des SCA dû à une meilleure prise en charge des patients et au control des FRCV selon les auteurs (31) avec un taux de mortalité égal à 9.3% et 11.1% à un mois ; ainsi que le registre GRACE a rapporté un taux de mortalité intra-hospitalière de 7% (32).

En Algérie, le STAMI est considéré comme le premier registre établi par la Société Algérienne de Cardiologie (SAC) ; d'après une étude portée sur 327 patients admis pour STEMI dont 86% ont bénéficié d'une revascularisation au CHU Hussein-Dey un taux de mortalité de l'ordre de 9.1% et 2% pour STEMI et NSTEMI respectivement (33).

3. Classification :

La classification des SCA est basée sur l'ECG :

3.1. Les SCA sans sus-décalage du segment ST :

C'est la forme la plus fréquente du SCA, il est dû à une occlusion partielle de l'artère coronaire par un thrombus blanc plaquettaire. Cette occlusion peut évoluer vers une occlusion complète à tout moment et avoir des conséquences dramatiques qui lui sont liées (34). Deux types de SCA ST- doivent être distingués : d'un côté les infarctus sans sus-décalage du segment ST, caractérisés par l'élévation de la troponine ou de la CK-MB, d'autre l'angor instable (AI) caractérisé par l'absence de ces marqueurs biologiques (35).

Les SCA sans sus-décalage du segment ST ont des différentes présentations électrocardiographiques : sous décalage du segment ST, inversion des ondes T, modifications de l'ECG par rapport à un ECG antérieur, ou ECG normal. Par conséquent, le diagnostic est généralement difficile et nécessite une surveillance et des investigations supplémentaires. Dans la plupart des cas, ce n'est qu'au cours de cette surveillance qu'un diagnostic de SCA ST- peut être posé sur la base de ces examens supplémentaires (36).

3.2. Les SCA avec sus-décalage du segment ST :

Le SCA avec sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST+) est secondaire à une occlusion complète de l'artère coronaire par un thrombus rouge (37). Un diagnostic précoce est la clé d'un traitement précoce du SCA ST+. La présence d'une douleur ou d'une malaise thoracique durant 10 à 20 minutes doit faire suspecter un STEMI aigu chez les personnes sensibles (patients qui présentent des facteurs de risque de maladie coronarienne) (38).

En absence de revascularisation précoce le SCA ST+ évolue vers l'apparition d'une onde Q sur l'ECG (infarctus avec onde Q), signant une nécrose transmurale (35). De quelle manière qu'il est important de bien connaître les définitions et en particulier celle de l'IDM, pour ne pas confondre l'infarctus et coronaropathie aigue (36).

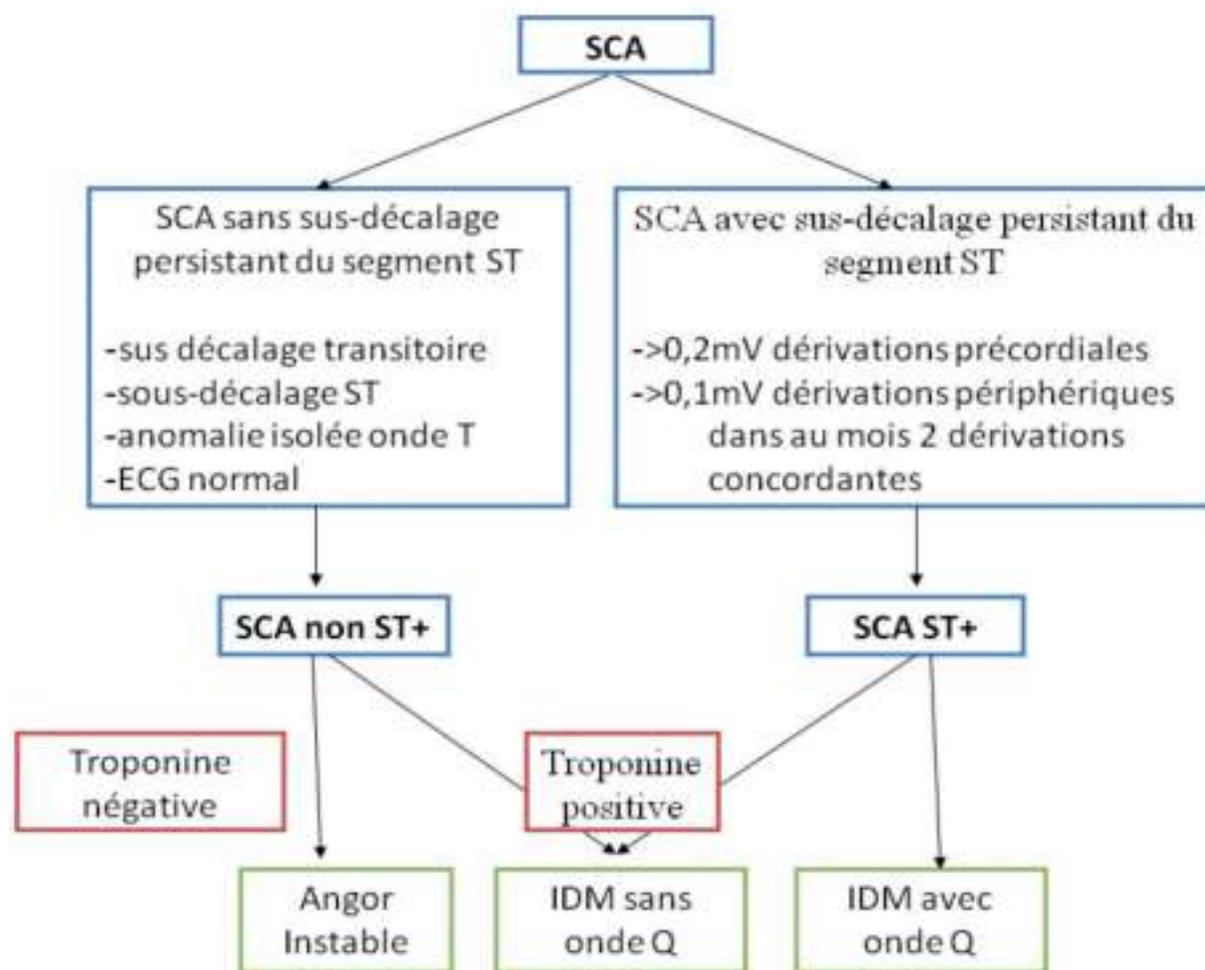


Figure 04 : Classification des syndromes coronariens aigus (36).

4. Diagnostic :

Le SCA doit faire l'objet d'un diagnostic urgent où la reconnaissance exacte et rapide est très importante ; un diagnostic inexact peut provoquer des complications chez les patients. La triade : « douleurs thoraciques, modifications de l'ECG et cinétique des biomarqueurs myocardiques » constitue la base du diagnostic du SCA (30).

Le diagnostic du SCA ST+ est généralement facile en urgence, et une revascularisation doit être réalisée rapidement. Cependant, le SCA ST- est difficilement diagnostiqué, la prise en charge est orientée en associant la démarche diagnostique et la stratification du risque pronostique (5).

4.1. Examen clinique :

La douleur thoracique est le symptôme prédominant dans les SCA ; Cependant, pas toute douleur thoracique signifie la présence d'un SCA. Il s'agit généralement d'une douleur

angineuse typique, rétrosternale, constrictive et médio thoracique irradiant dans la mâchoire, le cou ou l'un des deux bras ; associée à un des caractères suivants :

- Douleur prolongée au repos qui dure plus de 20 minutes.
- Angor récent sévère survenant pour un effort modéré (angor de novo).
- Angor chronique accéléré.

Néanmoins, elle peut être atypique chez les femmes, les sujets âgés (plus de 75ans), sujets jeunes (moins de 40 ans) et en particulier chez les diabétiques, le siège de la douleur est parfois épigastrique accompagné de troubles digestifs (5). Le clinicien doit préciser la relation de la symptomatologie avec l'effort, l'heure de son apparition et la modification de la douleur par le test à la trinitrine (39).

Les critères de mauvais pronostic sont représentés par : l'âge élevé, le diabète, l'insuffisance rénale, des comorbidités associées, les douleurs angineuses récurrentes, la présence lors de la prise en charge d'une tachycardie, d'une hypotension ou de signes d'insuffisance cardiaque. Il faut dire que la consommation de cocaïne est responsable du développement d'IDM de taille plus importante (36).

Le plus souvent le diagnostic clinique est difficile, il est donc important d'appliquer les moyens d'une surveillance appropriée de l'évolutivité clinique, électrocardiographique et biologique (40).

4.2. Électrocardiogramme :

L'ECG est un examen de première intention qu'il faut appliquer dès que le diagnostic du SCA est suspecté. En cas de douleur thoracique, La réalisation de l'ECG doit suivre les règles de l'art : position académique des électrodes, calibrage $1 \text{ mV} = 10 \text{ mm}$, filtre classique $\leq 0,05$ et $\geq 150 \text{ Hz}$, dans les dix minutes qui suivent l'examen clinique. La lecture doit être assurée par un médecin expérimenté. L'ECG peut révéler dans les SCA des anomalies caractéristiques d'une insuffisance coronaire aiguë, des anomalies non spécifiques ou, exceptionnellement, il peut être normal. Dans ces deux derniers cas, le diagnostic n'est pas exclu. Si le patient présente toujours des symptômes, il faut refaire régulièrement les enregistrements ECG, en complément des autres tests de diagnostic (41).

L'ECG 12 dériviations permet d'exclure un SCA ST+, caractérisé par un sus-décalage permanent du segment ST dans au moins deux dériviations adjacentes ($\geq 0,2 \text{ mV}$ pour V1-V3, $\geq 0,1 \text{ mV}$ pour les autres dériviations), relevant une revascularisation précoce. Le SCA ST- est

associé aux signes suivants : sous-décalage ($> 0,1$ mV dans au moins deux dérivations) ou sus-décalage transitoire du ST (angor de Prinzmetal), inversion de l'onde T ($> 0,1$ mV) dans des dérivations où prédomine une onde R. Alors qu'il existe d'authentiques SCA avec ECG précritique normal (1 à 6% d'IDM et 4% d'angor instable), l'existence de modifications du segment ST ou de l'onde T au cours de l'épisode douloureux et résolutive lors de la sédation de la douleur, est très évocatrice de maladie coronarienne sévère (35).

4.3. Examens biologiques :

4.3.1. Troponine :

Les dosages des troponines cardiaques I et T participent à l'extension de la notion d'infarctus du myocarde et permettent l'identification et la stratification des patients présentant un SCA ; dans ce cas le dosage de la troponine permet d'authentifier l'origine coronaire de la symptomatologie. Cependant l'augmentation de la troponine peut être observée dans des cas pathologiques non coronariens (La troponine T peut également être élevée dans certaines myopathies et en cas d'insuffisance rénale) (42).

La définition de l'infarctus du myocarde est étroitement liée à la détection de troponine. Il existe habituellement une relation entre les concentrations de troponine et le pronostic à court et à moyen terme, l'interprétation de ces concentrations n'est pas identique au cours des infarctus de myocarde avec et sans surélévation du segment ST. Dans les IDM ST+, elles ne font qu'approcher à valoriser la quantité de myocarde détruite à la suite d'une occlusion coronaire prolongée. Dans les IDM non ST +, elles indiquent d'abord un risque évolutif. Ce risque ne résulte pas de la destruction myocardique elle-même, généralement minimale. Dans ce cas l'augmentation des troponines indique une rupture de plaque compliquée d'un thrombus particulièrement instable volumineux et à haut risque d'occlusion complète de l'artère coronarienne (34).

Le diagnostic d'angor instable repose sur l'absence d'élévation de troponine sur deux dosages minimum réalisés à l'admission puis entre 6 à 12 heures (43).

4.3.2. CPK-MB (fraction myocardique de la créatine-kinase)

Dans les pathologies coronariennes aiguës, en cas d'incapacité de dosage de la troponine, le dosage de la CK-MB par méthode immuno-métrique peut être considéré comme une alternative raisonnable. Cependant il y a d'autres causes d'élévation des CK-MB en dehors du SCA (chirurgie, traumatisme, exercice physique extrême...). Au début, considéré comme marqueur de référence des pathologies nécrotiques cardiaques, puis le dosage de la CK-MB a été

graduellement remplacé par celui de la troponine dans le diagnostic biologique de la nécrose cardiaque (44).

4.3.3. Myoglobine :

La myoglobine est une protéine héminique non enzymatique, qui transporte et stocke l'oxygène ; elle est synthétisée dans les cellules musculaires notamment le myocarde. Après nécrose cellulaire, elle apparaît rapidement dans tous les muscles pas spécifiquement le myocarde. L'intérêt de la myoglobine réside principalement dans sa précocité d'élévation ; en outre, sa valeur prédictive négative est intéressante (une absence d'augmentation peut permettre un diagnostic d'exclusion). Cependant, son élévation ne signifie pas obligatoirement un dommage myocardique donc la spécificité diagnostique de la myoglobine est faible (44).

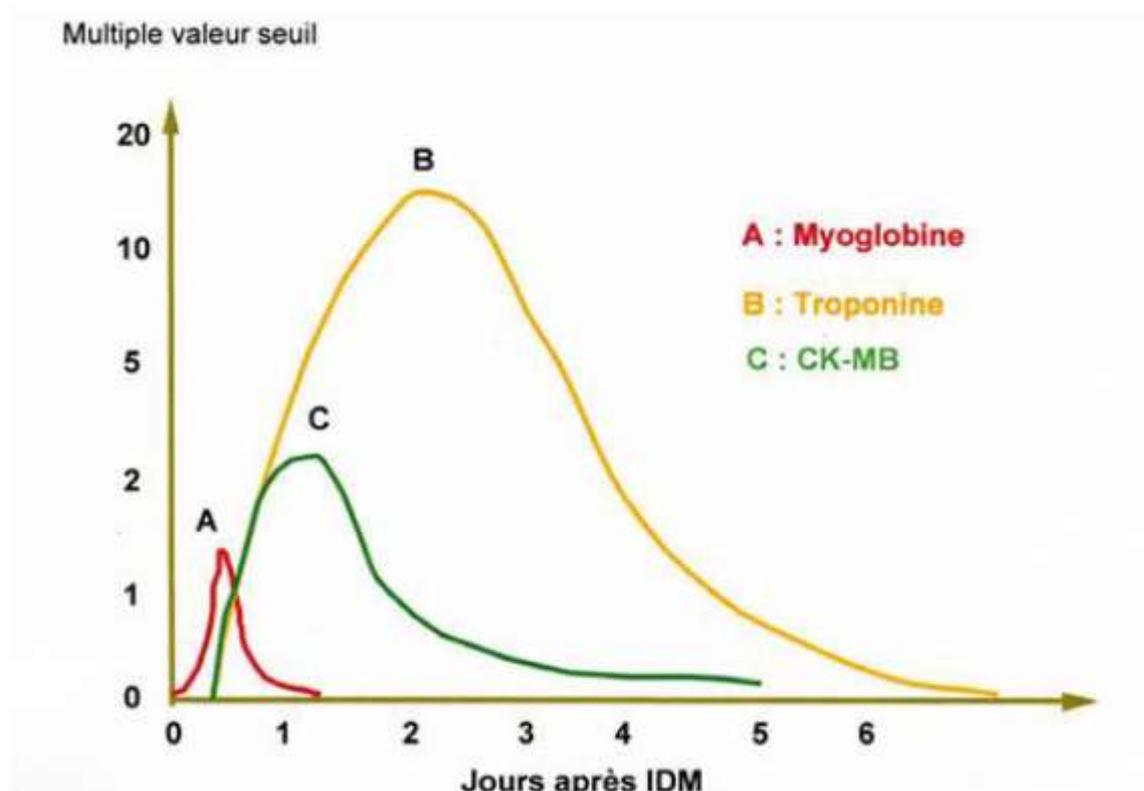


Figure 05: La cinétique des marqueurs cardiaques (44).

5. Stratification du risque :

5.1. Ischémique :

Les recommandations internationales insistent sur l'évaluation du risque ischémique des patients. Un diagnostic préalable du SCA doit être fait avant cette évaluation. En médecine d'urgence, la démarche du clinicien débute par l'évaluation de la probabilité diagnostique avant l'évaluation du pronostic. Souvent il est difficile de distinguer entre l'estimation de la

probabilité diagnostique du SCA et la stratification du risque pronostique d'autant que certains facteurs pronostiques ont une forte valeur diagnostique tel que le sous-décalage du segment ST **(36)**.

L'évaluation du risque est une étape importante dans la prise en charge précoce des patients coronariens, de sorte qu'elle conditionne la stratégie ultérieure **(43)**. Elle repose actuellement sur deux scores simples d'utilisation et performants : Le score de GRACE et le score TIMI. L'ESC a recommandé le score GRACE mais ce dernier est peu adapté en urgence et particulièrement en préhospitalier. Il peut être utilisé pour la stratification du risque des SCA ST- et des SCA ST+, On peut aussi évaluer le risque individuel du patient et sa probabilité de mortalité intra hospitalière à six mois **(45)**. Le score TIMI est plus utile en urgence, mais il est moins discriminant que le score de GRACE **(43)**.

5.2. Hémorragique :

Avant de débiter des thérapeutiques antithrombotiques il faut prendre en compte le risque hémorragique. Les facteurs qui augmentent le risque hémorragique selon le registre GRACE sont : l'âge, le sexe féminin, un petit poids, l'altération de la fonction rénale, l'anémie, les traitements invasifs récents, les doses élevées ou la durée du traitement antithrombotique, les associations d'antithrombotiques ou le changement récent d'anticoagulants. Le score CRUSADE validé pour le SCA non ST+ prédit le risque hémorragique. Il prend en considération les données suivantes : l'hématocrite, la fonction rénale, la fréquence cardiaque à l'admission, la pression artérielle systolique à l'admission, les antécédents de maladie vasculaire, de diabète, des signes d'insuffisance cardiaque à l'admission et le sexe.

Un événement hémorragique aggrave le pronostic des patients donc l'évaluation de ce risque est nécessaire **(Figure 06)**

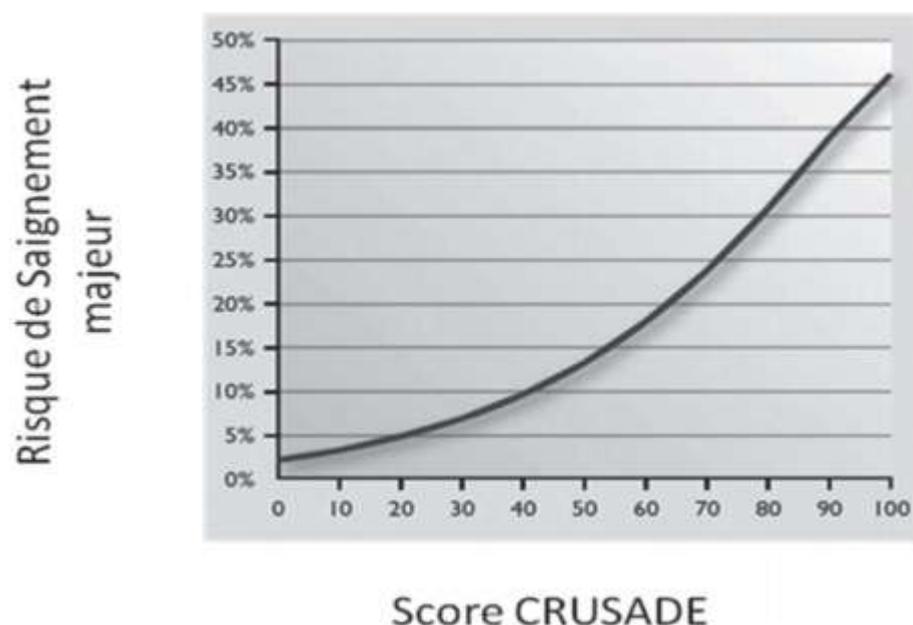


Figure 06: Score CRUSADE (36).

6. Prévention secondaire et traitement au long cours d'un syndrome coronarien aigu

Dans le cas de SCA ST+ ou bien SCA non ST+, il faut appliquer les mesures susceptibles de freiner la progression ultérieure de cette maladie. La prévention secondaire doit être commencée dès la phase hospitalière, et elle repose sur des mesures hygiéno-diététiques (régime alimentaire, arrêt du tabac, lutte contre la sédentarité,...), la correction des facteurs de risque (équilibre de l'hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie) et la prescription de médicaments ayant une efficacité de prévention secondaire documentée (40).

La prise en charge repose principalement sur : la revascularisation/reperfusion coronaire (angioplastie, fibrinolyse), les traitements anticoagulants, antiagrégants et anti-ischémiques :

- L'administration d'oxygène par voie nasale si la saturation est inférieure à 90 %.
- Un antalgique de type morphinique contre la douleur.
- Une perfusion de dérivés nitrés par voie intraveineuse, excepté le cas d'infarctus ventriculaire droit ou les patients ayant utilisé des inhibiteurs de phosphodiesterase dans les 24 heures.
- L'aspirine per os ou par voie intraveineuse (150 à 500 mg) (inhibe l'activation plaquettaire passant par la voie du thromboxane A2.
- Un inhibiteur des récepteurs P₂Y₁₂ (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) : inhibiteur de l'activation plaquettaire passant par la voie de l'ADP.
- Un anticoagulant par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

- Un bêtabloquant (BB) dès le premier jour per os ou en intraveineux en cas d'hypertension artérielle ou de tachycardie (cibler une fréquence cardiaque de 50-60 cycles/min).
- Une statine avec, comme objectif, un LDL cholestérol < 70 mg/dl.
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine sont administrés plus tardivement après l'admission.
- Un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) en association avec la bithérapie antiplaquettaire est recommandé chez les patients à haut risque hémorragique **(30)**.

CHAPITRE III : CLASSIFICATION DES ANTICOAGULANTS

1. Définition des anticoagulants :

Les anticoagulants sont des substances qui limitent le potentiel de coagulation du sang et le fluidifient afin de réduire le risque de formation d'un caillot (thrombose) dans les vaisseaux sanguins. Il existe de nombreux anticoagulants que l'on peut classer selon leur action sur l'hémostase et leurs propriétés pharmacologiques (**Figure 07**) (46).

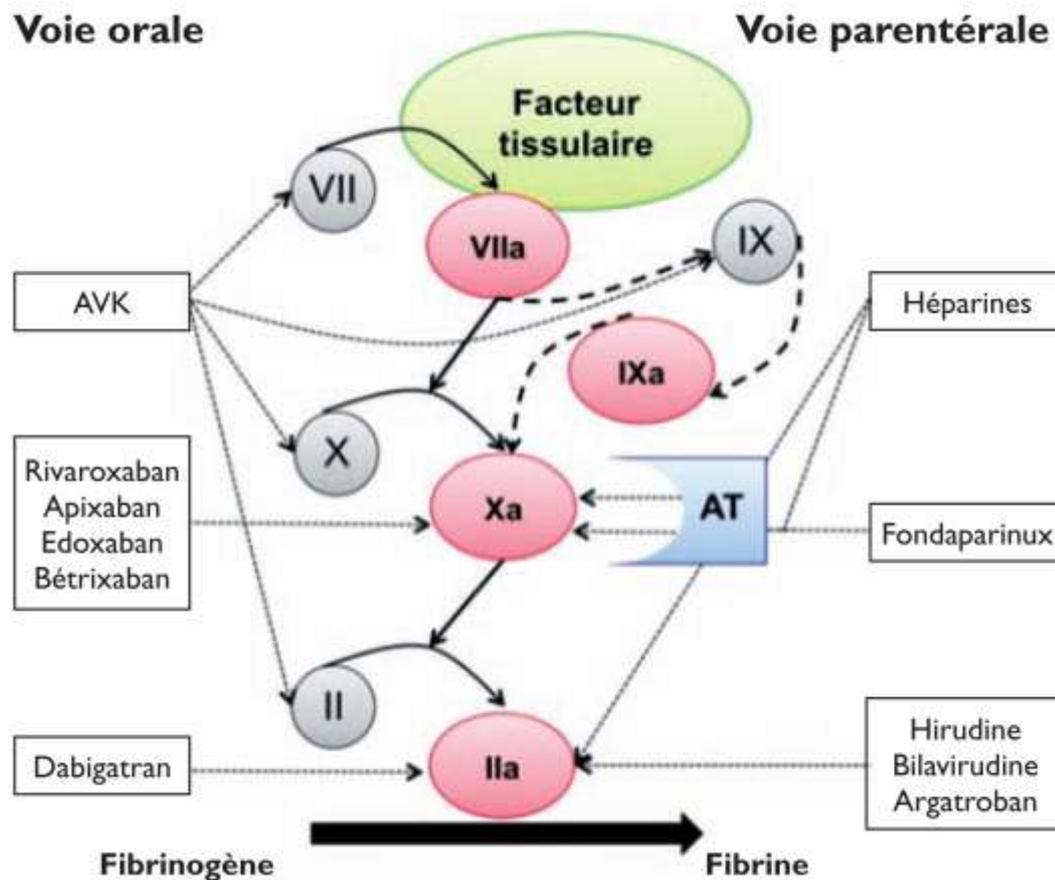


Figure 07: Les différents anticoagulants et leurs cibles pharmacologiques (47).

2. Les anticoagulants oraux

On distingue deux types d'anticoagulants oraux : les Antivitamines K (AVK) et les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) (46).

2.1. Les Antivitamines K (AVK)

Depuis plusieurs années, Ces molécules ont été utilisées comme traitement de référence pour l'anticoagulation à long terme. Cependant ces dernières font l'objet d'attention des

scientifiques attendu que tout malade sous un traitement AVK est soumis au risque hémorragique et thrombotique, car ce sont des médicaments qui possèdent une marge thérapeutique étroite. Leur mauvaise utilisation est responsable d'un grand nombre d'hospitalisation annuelle par accidents iatrogènes (48). Ce sont des molécules qu'on peut considérer imprévisibles vu leurs réponses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liés aux facteurs génétiques, pathologiques, physiologiques et environnementaux, sans oublier les interactions médicamenteuses et alimentaires qui sont dues au métabolisme des AVK par l'enzyme Cytochrome P450 qui peut être à l'origine d'interactions avec d'autres médicaments et aliments (46, 48).

Le traitement anticoagulant oral par AVK nécessite une surveillance biologique régulière par mesure de l'INR (international normalized ratio) pour éviter les accidents de sous dosage (risque de thrombose) ou de surdosage (risque hémorragique) (49).

Les AVK inhibent l'action de la vitamine K apporté par l'alimentation qui intervient dans la synthèse hépatique de quatre facteurs de coagulation (II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs (protéines C et S) en bloquant de manière irréversible la synthèse des sites de liaison des quatre facteurs à la surface des plaquettes activées, par conséquent la concentration et l'activation de ces facteurs devient impossible donc une inhibition de la génération de thrombine (50).

Il existe 2 familles d'AVK où se classent les 3 molécules reconnues à ce jour. La famille des Coumariniques est constituée de l'Acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®) et de la Warfarine (Coumadine®) et celle dérivée de l'Indanedione correspondant à la Fluindione (Préviscan®) (51).

2.1.1. Les coumariniques

2.1.1.1. L'Acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®)

C'est un AVK à demi-vie d'élimination courte (8 à 9 h), pouvant favoriser un risque d'instabilité thérapeutique. La durée de son effet anticoagulant varie de 36 à 48 heures. Il est sous forme de comprimé de 4mg pour le **Sintrom®** et de 1mg pour le **Minisintrom®** (46).

2.1.1.2. La Warfarine (Coumadine®)

D'après la HAS, c'est l'AVK le plus prescrit dans le monde. Il présente une demi-vie d'élimination longue(35à45h). La durée de son effet anticoagulant varie de 96 à 120 heures. Il se prend par comprimé de 2mg ou 5mg en fonction de la dose définie pour le patient (46).

2.1.2. Dérivé de l'Indanedione, la Fluindione (Préviscan®)

Sa forme galénique est un comprimé de 20mg avec une demi-vie d'élimination longue (30 h) et un effet anticoagulant d'environ 48 heures (46).

2.2. Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

Une nouvelle perspective avec les AOD a été développée dans le traitement des problèmes cardiovasculaire (46). Cette nouvelle génération de médicament marque une efficacité de plus en plus validée, La faible variabilité inter-individuelle en réponse au traitement, l'absence de contrôle biologique et un effet anticoagulant rapide leurs ont rapidement valu une place en première intention dans la prévention du risque d'accident ischémique cérébral dans le cadre de la fibrillation atriale non valvulaire (FANV), et dans le traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) (7, 46). Cependant il reste quelques questions non encore résolues concernant leur efficacité et sécurité chez des patients fragiles et le risque de surdosage en cas d'insuffisance rénale (7).

Ces molécules agissent de façon spécifique et directe sur les facteurs de la coagulation activés. Deux cibles font l'objet d'une inhibition : la thrombine (facteur IIa) et le facteur X activé (Xa). Leur action est rapide, leur demi-vie d'élimination est courte, et leur index thérapeutique est plus large que celui des AVK, par conséquent leur utilisation ne nécessite pas de surveillance biologique (7). Le tableau ci-dessous résume les principales différences entre les AOD et les AVK :

Tableau 2: La distinction entre les AVK et AOD (46).

| | AVK | AOD |
|--------------------------------------|---|--|
| Médicaments | -Dérivé Coumariniques : Acénocoumarol, Warfarine -Dérivé de l'Indanedione : fluindione | -Inhibiteurs directs du facteur Xa : Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban Betrixaban. -Inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa) : Dabigatran. |
| Action | Bloque la synthèse de plusieurs facteurs de coagulation | Inhibe l'action d'un seul et unique facteur de la coagulation |
| Dose | Ajustement de la dose en fonction de l'INR cible | Dose fixe en générale |
| Modalités de Prescription | Communes aux AVK (INR cible) | Différentes selon l'AOD (propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques : demi-vie |

| | | |
|---|--|--|
| | | d'élimination, élimination rénale, biodisponibilité ...) |
| Délai de l'effet Anticoagulant | Efficacité totale au bout de 3 à 5 jours | Rapide, environ 2h |
| Suivi du degré d'anticoagulation | Dosage de l'INR | Tests d'hémostase (activité anti-Xa, TCA...) n'informent pas directement sur le niveau d'anticoagulation |
| Effets Indésirables | Nombreux (interactions médicamenteuses et alimentaires, manifestations immuno-allergiques) | Moins nombreux qu'avec les AVK |
| Antidotes | Vitamine K, Concentré de Complexes prothrombiniques (PPSB) | Idarucizumab pour le Dabigatran, Andexanet pour Rivaroxaban et Apixaban |

Les AOD regroupent un inhibiteur de la thrombine (dabigatran), et quatre inhibiteurs du facteur Xa ‘‘ les -xabans’’ (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, betrixaban) (46).

2.2.1. Les anticoagulants directs thrombiniques

Actuellement, il n'existe que le Dabigatran etexilate (PRADAXA ®) comme un anticoagulant oral qui bloque directement la thrombine sans l'intervention de l'antithrombine III (facteur anticoagulant physiologique). Il s'agit d'une prodrogue, après absorption le dabigatran etexilate est converti en dabigatran par hydrolyse catalysée par une estérase dans le plasma et dans le foie (46).

Le Dabigatran possède une demi-vie d'élimination de 12 à 14 heures avec une forte élimination rénale de 80%, donc une contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère. En association modérée aux protéines plasmatiques, il peut engendrer certaines interférences avec des médicaments comme les antiarythmiques du type Vérapamil ®et Amiodarone® (46).

2.2.2. Les inhibiteurs directs et sélectifs du facteur Xa

La Dénomination Commune Internationale des anticoagulants anti-Xa est caractérisée par le suffixe « -xaban », l'inhibition du facteur Xa interfère avec les deux voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation, ce qui empêche la formation de la thrombine en amont (46).

2.2.2.1. Rivaroxaban (XARELTO®)

Le Rivaroxaban s'administre pendant le repas ce qui favorise son absorption et optimise sa biodisponibilité. Il a une élimination rénale de 33% et une demi-vie d'élimination de 7 à 11 h. Il présente certains effets indésirables comme des vertiges (46).

2.2.2.2. Apixaban (ELIQUIS®)

Son administration est indépendante de l'alimentation, son élimination est rénale de 25% et sa demi-vie d'élimination est de 8 à 15 heures. Selon la HAS et suite aux conclusions de l'étude d'ARISTOTLE : l'Apixaban représente une amélioration dans la prise en charge de fibrillation auriculaire par rapport aux AVK (46).

2.2.2.3. Edoxaban (LIXIANA®)

L'Edoxaban est rapidement absorbé après administration orale, avec un temps pour atteindre le pic de concentration plasmatique de 1 à 2 heures. La solubilité de l'Edoxaban est dépendante du pH avec des valeurs maximales à (pH 3-5), alors qu'il est légèrement soluble à pH neutre (pH 6-7), et pratiquement insoluble à un pH basique (pH8-9). Une autre caractéristique intéressante de l'Edoxaban est que la prise simultanée d'aliments a un effet cliniquement insignifiant sur son absorption, de sorte que son administration peut être indépendante des repas (52).

2.2.2.4. Betrixaban

La pharmacologie du Betrixaban est différente de celle des autres AOD, notamment la clairance rénale est plus faible et l'absence de métabolisme par les enzymes CYP (moins d'effets indésirables, moins d'interactions médicamenteuses). A une dose de 80mg le Betrixaban est rapidement absorbé et sa concentration plasmatique est maximale après 3 à 4 heures. La biodisponibilité est de 34 %, elle est abaissée s'il est pris avec des aliments gras. Sa demi vie est très longue de 19 à 27 heures (53).

Voici ci-dessous un tableau qui résume les recommandations des doses en fonction de la fonction rénale en prévention des évènements thromboemboliques après chirurgie orthopédique majeure, des AVC et embolies systémiques dans la fibrillation atriale et des maladies thromboemboliques veineuses :

Tableau 03: Recommandations des AOD (47).

| Anomalie | Événements Thrombo-emboliques après chirurgie orthopédique majeure | | | Les AVC et embolies systémiques dans la FA | | | MTEV | | |
|---|---|--------|----------------|---|---------|----------------------------------|------|--------------------------------|---|
| | D | R | A | D | R | A | D | R | A |
| Fonction rénale normale ou IR légère ClCr > 50 ml/min | 220 mg/j | 10mg/j | 2,5 mg 2x/j | 150 mg 2x/j | 20 mg/j | 5mg 2x/j | / | 15mg 2x/j puis 20mg/j | / |
| IR modérée ClCr 30 à 50 ml/min | 150 mg/j | 10mg/j | 2,5 mg 2x/j | 150 mg/j ou 10 mg 2x/j | 15 mg/j | 5mg 2x/j ou 2,5 mg 2x/j | / | 15mg 2x/j puis 15mg/j | / |
| IR sévère ClCr 15 à 30 ml/min | CI | 10mg/j | 2,5 mg 2x/j | CI | 15 mg/j | 2,5mg 2x/j | / | 15mg 2x/j puis 15mg/j | / |
| IR terminale ClCr <15 ml/min | CI | CI | CI | CI | CI | CI | / | CI | / |

D: Dabigatran; R: Rivaroxaban; A: Apixaban

3. Les anticoagulants parentéraux

3.1. Les activateurs de l'antithrombine

3.1.1. Les héparines

Les HNF sont des polysaccharides sulfatés extraits de poumon de bœuf ou d'intestin de porc et se présentent sous formes de sels calciques ou sodiques (50, 54) (Tableau 04). Elles sont constituées de plusieurs chaînes polysaccharidiques au sein desquelles un pentasaccharide leurs permet de se lier à l'AT, la liaison de l'héparine à l'AT accélère d'environ 1 000 fois l'inactivation des facteurs IIa et Xa. Elles contiennent des chaînes dont la masse moléculaire varie de 3 000 à 30 000 daltons, la dépolymérisation de ces héparines et leur fragmentation permettent d'isoler des mélanges de chaînes plus courtes appelées héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (50).

Tableau 04: Principales héparines non fractionnées (54).

| DCI | Spécialité | Présentation | Posologie | Demi-vie (h) |
|--------------------------|--------------------|--|---|--------------|
| Héparine sodique | Héparine Choay® | Sol. Inj. IV à 5 000 UI/ ml en ampoules ou 25 000 UI/5 ml en flacons | Traitement curatif : 20 UI/kg/h en IV + un bolus de 50 UI/kg pour atteindre rapidement une héparinémie efficace. La dose d'héparine sera ensuite adaptée en fonction des résultats du contrôle biologique. | 1 à 2 |
| Héparine calcique | Calciparine® | Sol. Inj. SC à 12 500 UI/0,5 ml, 20 000 UI/0,8 ml ou 25 000 UI/1 ml en ampoules ou 7 500 UI/0,3 ml ou 5 000 UI/0,2 ml en seringues préremplies unidoses | Traitement préventif : dose initiale de 500 UI/kg/24 h en SC, répartie en 2 ou 3 inj/j, en fonction du volume (une quantité supérieure à 15 000 UI, soit 0,6 ml, pourrait diminuer la résorption de l'héparine). Un bolus de 50 à 100 UI/kg d'héparine IV peut être associé au début pour atteindre une héparinémie efficace rapidement. La dose d'héparine sera ensuite adaptée en fonction des résultats du suivi biologique. Traitement curatif : 5 000 UI d'héparine SC 2 heures avant l'intervention, puis 5 000 UI/12 h pendant 10 jours au moins, après l'intervention. | 4 |

Le poids moléculaire détermine l'activité du complexe HBPM-AT : les HBPM < 5 400 Da accélèrent que l'inhibition du facteur Xa par l'AT, alors que les HBPM > 5 400 Da accélèrent l'inhibition du facteur Xa et de la thrombine. Les HNF contiennent généralement de longues chaînes, ce qui leur confère la propriété d'inhiber les deux facteurs tandis que les HBPM constituées majoritairement de chaînes courtes, ont une activité anti-Xa prédominante (50, 55).

Une différence notable entre les différentes HBPM réside dans la distribution des poids moléculaires et dans la proportion variable des chaînes dont le PM est supérieur à 5 400 Da (Tableau 05)(55).

Tableau 05: Le rapport Anti-Xa/anti-IIa des différents HBPM (55).

| DCI | Marque | Anti-Xa/anti-IIa |
|-----------------------------|--------------|------------------|
| Tinzaparine sodique | Innohep® | 1.8 |
| Daltéparine sodique | Fragmine® | 2.5 |
| Nadroparine calcique | Fraxiparine® | 3.2 |
| Réviparine sodique | Clivarine® | 3.2 |
| Énoxaparine sodique | Lovenox® | 3.6 |

Contrairement aux HBPM, l'effet biologique des HNF n'étant pas proportionnel à la dose injectée, celle-ci nécessite donc une surveillance biologique stricte, cette surveillance se fait par le temps de céphaline activée (TCA) ou par l'activité anti-Xa (héparinémie) en cas d'allongement initial du TCA(50).

Tableau 06: Traitement de la thrombose veineuse par les HBPM (55).

| DCI | Marque | Posologie (U anti-Xa) | Nombre d'injections |
|-------------------------------|--------------|-----------------------|---------------------|
| Daltéparine sodique | Fragmine® | 100 U/kg/12 h | 2 |
| Énoxaparine sodique | Lovenox® | 100 U/kg/12 h | 2 |
| Nadroparine calcique | Fraxiparine® | 85U/kg/12 h | 2 |
| Nadroparine calcique | Fraxodi® | 171U/kg/12 h | 1 |
| Réviparine sodique | Clivarine® | 71U/kg/12 h | 2 |
| Tinzaparine sodique | Innohep® | 175U/kg/12 h | 1 |
| Prévention en médecine | | | |
| Énoxaparine sodique | Lovenox® | 4000 | 1 |

3.1.2. Danaparoïde (Orgaran®)

Le Danaparoïde est un mélange de glycosaminoglycanes qui active l'antithrombine. Il est essentiellement utilisé comme traitement substitutif au HNF et HBPM chez des patients atteints ou ayant des antécédents de TIH, il est utilisé par voie IV (50).

3.1.3. Fondaparinux

Le Fondaparinux est un penta-saccharide synthétique dont le nom commercial est Arixtra[®], c'est un anticoagulant à base d'héparine qui a été utilisé pour le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire aiguë (EP) depuis 2002. Il a été démontré que le Fondaparinux a une action anticoagulante plus rapide que les héparines et une activité anti-Xa par l'antithrombine plus élevée et plus prévisible, il a une demi-vie plus longue, un risque plus faible de TIH (56).

3.2. Les inhibiteurs directs de la thrombine

3.2.1. Les hirudines

Le mot hirudine est utilisé pour une famille d'agents antithrombotiques dérivés de la protéine extraite de la salive de sangsue (*Hirudo Medicinalis*), l'hirudine qui est un polypeptide de PM de 6700 Daltons, est un inhibiteur direct et irréversible de la thrombine. Elle est indiquée chez les patients adultes atteints de TIH sans insuffisance rénale, il existe deux formes pharmaceutiques de l'hirudine à structure chimique voisine : Lepirudine ou Refludan[®] et Desirudine ou Revasc[®] (57).

3.2.2. Argatroban et Bivalirudine

Les inhibiteurs directs de la thrombine, l'argatroban et la bivalirudine, sont chimiquement et structurellement différents de l'héparine, ces agents ont été utilisés chez des patients allergiques à l'héparine et chez les patients souffrant de thrombocytopénie induite par ce dernier. Les demi-vies de ces agents sont relativement courtes (39 à 51 minutes pour l'argatroban, 25 minutes pour la bivalirudine chez des individus sains) ce qui constitue un avantage, afin que les niveaux d'équilibre puissent être atteints rapidement après le début ou l'ajustement de la perfusion en absence de maladie aiguë, inversement, l'effet anticoagulant est perdu dans les heures qui suivent l'arrêt de la perfusion. Cependant, en cas de défaillance organique significative, l'effet anticoagulant peut être prolongé pendant plusieurs jours, en particulier avec l'argatroban (58).

3.3. Inhibiteurs de facteur Xa : Otamixaban

L'otamixaban est un inhibiteur de facteur Xa synthétique parentéral, c'est un inhibiteur puissant, sélectif, à action rapide, compétitif et réversible, qui inhibe efficacement le facteur Xa libre et le facteur Xa lié à la prothrombinase (59).

CHAPITRE IV : PLACE DES ANTICOAGULANTS DANS LE TRAITEMENT DES SCA

Voici ci-dessous la table des recommandations ainsi les niveaux de preuve selon la Société Européenne de Cardiologie (ESC) :

Tableau 07: Classes de recommandations (8, 60).

| CLASSES DE RECOMMANDATIONS | DEFINITION | TERMES UTILISES |
|----------------------------|--|------------------------------------|
| CLASSE I | Preuve et/ou accord général sur le fait qu'un traitement ou une procédure sont bénéfiques, utiles, efficaces. | Est recommandé(e) / est indiqué(e) |
| CLASSE II | Preuve d'un conflit et/ou une divergence d'opinions sur l'utilité/efficacité d'un traitement ou de la procédure en question. | |
| CLASSE II a | Le poids de la preuve/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité. | Devrait être considéré(e) |
| CLASSE II b | L'utilité/efficacité est moins bien établie par la preuve/opinion. | Peut être considéré(e). |
| CLASSE III | Preuve ou accord général sur le fait que le traitement/la procédure en question n'est pas utile/efficace, et peut être nuisible dans certains cas. | N'est pas recommandé(e). |

Tableau 08: Niveaux de preuve (8, 60).

| | |
|---------------------------|--|
| Niveau de preuve A | Données issues de plusieurs essais cliniques randomisés ou de méta-analyses. |
| Niveau de preuve B | Données issues d'une seule étude clinique randomisée ou de grandes études non randomisées. |
| Niveau de preuve C | Consensus de l'opinion des experts et/ou petites études, études rétrospectives, registres. |

1. Place des anticoagulants parentéraux dans le SCA

L'anticoagulation parentérale prend une place incontournable dans le traitement des SCA et les interventions coronariennes percutanées (PCI).

Au plus du traitement antiplaquettaire, l'anticoagulation parentérale est recommandée pour tous les patients au cours d'un SCA dès le moment du diagnostic selon les recommandations de l'ESC (33, 60).

Les agents couramment utilisés sont au nombre de quatre : HNF, HBPM (énoxaparine), Fondaparinux (agent indirect) et Bivalirudine (inhibiteur direct de la thrombine).

1.1. Recommandations en cas de STEMI

1.1.1. Patients revascularisés par PCI primaire

Le tableau suivant résume les recommandations de l'ESC chez les coronariens ST+ revascularisés par PCI primaire :

Tableau0 9: Recommandations de l'ESC au cours de la PCI primaire chez les patients STEMI

| Recommandations | Classe | Niveau |
|--|--------|--------|
| L'efficacité et la sécurité de l'HNF étaient testé dans de nombreuses expériences mais aucune étude HNF vs placebo n'a été effectuée, cependant elle est recommandée au cours de la PCI seule ou en association avec un inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa en respectant les recommandations standards de la dose (33, 60). | I | C |
| L'étude ATOLL compare l'efficacité de l'énoxaparine vs l'HNF chez les coronariens ST+ traités par PCI et montre que les évènements ischémiques sont moins marqués avec de l'énoxaparine que l'HNF, sans différences significatives sur le plan des évènements hémorragiques (61) et pour cela l'utilisation de l'énoxaparine devrait être considérée (60). | IIa | C |
| L'étude OASIS-6 qui concerne l'efficacité et la sécurité du Fondaparinux trouve que ce dernier n'est pas recommandé au cours de l'angioplastie primaire (62). | III | B |
| La Bivalirudine devrait être envisagée en raison d'absence de différence significative avec l'HNF selon l'étude MATRIX (63). | IIa | A |

| | | |
|---|----------|----------|
| Chez les patients atteints de thrombocytopénie induite par l'héparine, la Bivalirudine est recommandée en préférence de l'HNF (60). | I | C |
|---|----------|----------|

L'anticoagulothérapie post-opératoire après une angioplastie primaire n'est pas indiquée sauf lorsqu'il y a présence d'une indication distincte comme : fibrillation auriculaire, thrombus intra VG ou chez les patients nécessitant un repos prolongé au lit (33, 60).

Les doses des anticoagulants chez les patients revascularisés par PCI sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 10: Doses des anticoagulants parentéraux chez les coronariens ST+ au cours de la PCI (60).

| Anticoagulant parentéral | Dose |
|--------------------------|--|
| HNF | Bolus de 70-100 UI/Kg IV en absence d'un inhibiteur de la GP IIb/IIIa |
| | Bolus de 50-70 UI/Kg IV en présence d'un inhibiteur de la GP IIb/IIIa |
| Enoxaparine | Bolus de 0.5mg/Kg IV |
| Bivalirudine | Bolus de 0.75mg/Kg IV puis 1.75mg/Kg/h pendant au plus 4h après la PCI |

1.1.2. Patients thrombolysés par les fibrinolytiques :

Le traitement par les fibrinolytiques est très important lorsque l'angioplastie primaire est impossible à temps. Il prévient 30 décès prématurés pour 1000 patients traités dans les 6h qui suivent le début des symptômes.

L'ESC rappelle les recommandations suivantes :

Tableau 11: Recommandations chez les patients ST+ traités par les fibrinolytiques

| Recommandations | Classe | Niveau |
|--|----------|----------|
| L'anticoagulation est recommandée chez les coronariens ST+ traités par les fibrinolytiques jusqu'à revascularisation (si réalisée) ou durant leur séjour à l'hôpital jusqu'à 8 jours (60). | I | A |
| L'étude ExTRACT-TIMI 25 et ASSENT-3 ont comparé une faible dose de l'Enoxaparine contre l'HNF et montrent l'efficacité de l'Enoxaparine | I | A |

| | | |
|--|------------|----------|
| en termes de réduction des mortalités et réapparition d'IDM à j30, pour cela, elle est utilisée en faveur par rapport l'HNF (60, 64). | | |
| Un bolus en IV ajusté selon le poids d'HNF est recommandé suivi d'une infusion en SC (60). | I | B |
| Le Fondaparinux prouve son efficacité contre l'HNF dans la réduction des événements cardiovasculaires et des mortalités selon l'étude OASIS-6 et est utilisé en cas de thrombolyse thérapeutique surtout chez les patients thrombolysés par la Streptokinase (60, 62). | IIa | B |

Le tableau ci-dessous résume les doses des anticoagulants utilisés lors de la thrombolyse par fibrinolytiques :

Tableau 12 : Doses des anticoagulants parentéraux chez les coronariens ST+ traités par les fibrinolytiques (60).

| Anticoagulant parentéral | Dose |
|--------------------------|---|
| HNF | Bolus de 60UI/Kg IV avec un maximum de 4000UI suivi d'une perfusion de 12UI/Kg IV avec un maximum de 1000UI/h pour 24-48h. |
| Enoxaparine | Patients >75 ans : 0.5mg/Kg en IVD suivie 15mn après par 1mg/KG en SC chaque 12h* jusqu'à revascularisation ou sortie de l'hôpital après 8 jours maximum. Patients <75 ans : Pas de dose initiale en IV, commencer par 0.75mg/Kg en SC |
| Fondaparinux | 2.5mg en IV puis 2.5mg en SC chaque 24h pour 8jours |

*Chez les patients avec une clairance rénale <30mL/min la dose SC est donnée 1x/24h

1.2. Recommandations en cas de NSTEMI

Le traitement pré-interventionnel consiste en une anticoagulothérapie pour inhiber la génération de la thrombine et son activité ; elle est recommandée chez tous les patients dans la prise en charge invasive du NSTEMI.

Tableau 13: Recommandations de l'ESC en cas de NSTEMI

| Recommandations | Classe | Niveau |
|---|------------|----------|
| L'HNF est l'anticoagulant de référence en raison de son profil bénéfique/risque favorable, elle est administrée comme un bolus IV ajusté en fonction du poids seule ou en association avec un inhibiteur de la GPIIb/IIIa (8, 65). | I | A |
| En général, la Bivalirudine peut remplacer l'HNF durant la PCI chez quelques patients selon l'étude VALIDATE-SWEDEHEART (8, 66). | IIb | A |
| Selon l'étude FUTURA/OASIS-8, les patients traités initialement par le Fondaparinux (difficulté de transférer le patient à la PCI à temps) un bolus de 85UI d'HNF est recommandé au moment de la PCI afin d'éviter la thrombose sur cathéter (8, 67). | I | B |
| L'Enoxaparine, HBPM associée à un risque plus faible de mortalité, risque hémorragique et TIH par rapport à l'HNF devrait être considérée comme un anticoagulant pour la PCI en IV chez les patients prétraités par Enoxaparine en SC (8). | IIa | B |
| L'utilisation croisées des héparines (notamment HNF et HBPM) n'est pas recommandée (8). | III | B |

Les doses de l'anticoagulothérapie sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 14: Doses des anticoagulants parentéraux traités par PCI chez les coronariens ST-(65).

| Anticoagulant parentéral | Dose |
|--------------------------|--|
| HNF | Dose initiale :60UI/Kg en IV Dose d'entretien : 12UI/Kg/h en SC pendant 48h ou jusqu'à PCI |
| Enoxaparine | 1mg/Kg 2x/ jour en SC durant toute la période d'hospitalisation ou jusqu'au moment de la PCI Réduire la dose à 1mg/Kg/jour en SC chez les patients avec CrCL<30mL/min |
| Bivalirudine | Dose initiale de 0.10mg/Kg en IV suivie de 0.25mg/Kg/h en SC jusqu'à réalisation de l'angiographie ou l'angioplastie primaire seulement. |

| | |
|---------------------|--|
| Fondaparinux | 2.5mg par jour toute la période d'hospitalisation ou jusqu'à PCI |
|---------------------|--|

2. Place des anticoagulants oraux dans le SCA

Les causes d'indication des anticoagulants oraux sont multiples telles que la fibrillation auriculaire, les maladies thrombo-emboliques veineuses et certains cas de valvulopathies cardiaques. Tenant en compte le risque hémorragique qu'induisent ces molécules, le clinicien est face à une réflexion approfondie afin d'en tirer une décision de prise en charge à long termes **(68)**.

2.1. Place des AVK selon les recommandations

Le traitement par les AVK est efficace pour la correction et la prévention des troubles thrombotiques surtout après un syndrome coronarien aigu sauf qu'ils sont à l'origine des évènements hémorragiques et donc la surveillance biologique régulière par INR est obligatoire, rendant l'utilisation des AVK peu pratique.

En termes de prévention primaire, l'efficacité de la Warfarine a été évaluée vs un placebo et a montré une réduction significative d'incidence d'IDM mais pas le cas pour les évènements hémorragiques majeurs c'est pour cela que les AVK ne sont pas recommandés dans la prévention primaire **(69)**.

En termes de prévention secondaire, compte tenu d'IDM récurrent sous aspirine seule, la combinaison AVK+ aspirine a été comparé à l'aspirine seule dans 14 essais contrôlés sur des patients ayant survécu un SCA ST+ ou ST- ; les résultats ont montré que l'ajout d'un AVK à la thérapie antiplaquettaire ne semble pas être bénéfique si l'INR est inférieure à 2,0. Cependant, lorsque l'INR est supérieure à 2,0, il y a une réduction significative des récives d'infarctus et des décès avec un profil acceptable de sécurité **(69)**.

2.2. Place des AOD selon les recommandations

La double anti agrégation plaquettaire seule n'est pas suffisante pour prévenir toutes les récives ischémiques en post SCA, d'où l'intérêt des AOD en petites doses.

L'intérêt majeur des AOD par rapport au AVK c'est qu'ils permettent un régime à dose fixe sans surveillance biologique régulière **(70)**.

De nombreuses études ont testé l'efficacité des AOD dans la prise en charges des patients coronariens sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 15: Les principales études de l'efficacité des AOD en post SCA (33, 71).

| Nom de l'étude | Molécule testée | Dose testée |
|----------------|-----------------|------------------------|
| APPRAISE 2 | Apixaban | 5mg 2fois/j |
| ATLAS ACS TIMI | Rivaroxaban | 2.5mg ou 5mg 2fois/j |
| RE-DEEM | Dabigatran | 110mg ou 150mg 2fois/j |

Dabigatran s'est accompagné d'une augmentation importante des hémorragies (x4 pour les fortes doses) dans la phase II de l'étude et donc exclu dans la phase III (72).

Quant à l'Apixaban, une augmentation dose-dépendante des événements hémorragiques a été rapportée avec diminution des complications ischémiques (72).

Les résultats de l'étude ATLAS ont montré une nette réduction du taux de mortalité, des thromboses de stent, les hémorragies non fatales. Sur la lumière de ces résultats encourageants l'ESC recommande l'association du Rivaroxaban à la dose de 2.5mg 2 fois/j en plus de l'aspirine et du clopidogrel chez les patients sans ATCD d'AIT/AVC (IIb, B) (69, 72).

3. L'anticoagulation dans les syndromes coronariens aigus en présence d'une fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente avec 20-30% des patients qui présentent un syndrome coronarien concomitant et 5%-10% qui sont revascularisés par PCI (73). Des études observationnelles ont montré que les patients coronariens avec FA sont plus susceptibles de subir des effets indésirables que les patients coronariens sans FA à cause du régime antithrombotique inapproprié (74).

La prise en charge antithrombotique repose sur la stratification du risque thrombo-embolique avec le score CHA₂DS₂-VASc et du risque hémorragique avec le score HAS-BLED.

Tableau 16: Score CHADS₂-VASc et HAS-BLED (75).

| CHADS ₂ -VASc | | HAS-BLED | |
|--------------------------|--------|---|--------|
| Caractéristique | Scores | Caractéristique | Scores |
| Insuffisance cardiaque | 1 | Hypertension artérielle (systolique ≥ 160mm Hg) | 1 |
| Hypertension artérielle | 1 | Anomalie de la fonction rénale | 1 |
| Age ≥ 75ans | 2 | Antécédent d'AVC/AIT | 1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Antécédent d'AVC/AIT ou d'embolie systémique | 2 | Antécédents d'hémorragie ou prédisposition hémorragique | 1 |
| Maladie vasculaire | 1 | INR labile | 1 |
| Age ≥ 64 ans | 1 | Age ≥ 65 ans | |
| Sexe (féminin) | 1 | Consommation d'alcool | 1 |

Les preuves ont favorisé les anticoagulants oraux directs en combinaison avec les antiagrégants plaquettaires par rapports aux AVK pour leur sécurité (en termes d'hémorragie) et leur efficacité (en termes des évènements cardiovasculaires majeurs) chez les patients sans contre-indications pour les AOD (**I, A**) et sont gérés comme suit : (**74**)

| Recommandations | Classe | Niveau |
|--|------------|----------|
| -Risque hémorragique élevé (HAS-BLED ≥ 3) Rivaroxaban 15mg 1fois/j devrait être considéré en préférence du Rivaroxaban 20mg 1fois/j en combinaison avec un ou deux antiagrégants plaquettaires (IIa, B). | IIa | B |
| -Risque hémorragique élevé (HAS-BLED ≥ 3) Dabigatran 110mg 2fois/j devrait être considéré en préférence du Dabigatran 150mg 2 fois/j. | IIa | B |
| -Au cas où les AVK sont utilisés, la dose doit être ajustée selon un INR cible qui oscille entre 2.0 et 2.5. | IIa | B |

De nombreux essais randomisés ont comparé la sécurité et l'efficacité de différents régimes antithrombotiques chez les patients coronariens avec FA non valvulaire.

Le tableau ci-dessous englobe les essais randomisés les plus importants qui ont été réalisés

Tableau 17: Les études comparant différents régimes antithrombotiques (**76**).

| Nom de l'étude | PIONEER AF-PCI | RE-DUAL PC | AUGUSTUS | ENTRUST-AF PCI |
|----------------|--|---|--|------------------------------------|
| Régime | Rivaroxaban vs AVK chez les patients déjà revascularisés par PCI | Evaluation du régime ATT double avec Dabigatran vs un régime triple avec Warfarine au cours de la PCI | Apixaban vs AVK et Aspirine vs placebo de l'Aspirine chez les patients avec FA et SCA ou PCI | Edoxaban vs AVK au cours de la PCI |

| | | | | |
|-------------------|--|--|---|--|
| Traitement | -AOD+ inhibiteur P2Y ₁₂ (R+C) | -AOD (dose faible) + inhibiteur P2Y ₁₂ (D+C ou T) | -AOD+ DAAP (Ax+A+C ou T ou P) | -AOD+ inhibiteur P2Y ₁₂ (E+C ou T ou P) |
| | -AOD+ DAAP (R+A+C) | | -AOD+ inhibiteur P2Y ₁₂ (Ax+C ou T ou P) | -AVK+ DAAP (W*+A+C ou T ou P) |
| | -AVK+ DAAP (W*+A+C) | -AOD (dose élevée) + inhibiteur P2Y ₁₂ (D+C ou T) | -AVK+ DAAP (W*+A+C ou T ou P) | |
| | | -AVK+ DAAP (W*+A+C ou T) | -AVK+ inhibiteur P2Y ₁₂ (W*+C ou T ou P) | |

R: Rivaroxaban, D: Dabigatran, Ax: Apixaban, E: Edoxaban, A: Aspirine, C: Clopidogrel, T: Ticagrelor, P: Prasugrel, W: Warfarine, *INR cible [2-3]

Les quatre essais cliniques ont rapporté une réduction significative des évènements hémorragiques majeurs par la bithérapie que par la trithérapie ainsi par les AOD que par les AVK. Sur le plan ischémique, le taux des évènements cardiovasculaires majeurs et la mortalité étaient pratiquement similaires par tous les traitements, ce qui suggère que la réduction des évènements hémorragiques est contrebalancée par un risque d'ischémie coronarienne (principalement liée au stent) par la bithérapie (74)

Chez les patients coronariens atteints de FANV, l'ESC propose les recommandations suivantes :

Tableau 18: Les principales recommandations chez les coronariens atteints de FANV (74).

| Recommandations | Classe | Niveau |
|--|------------|----------|
| L'arrêt précoce de l'aspirine (≤ 1 semaine) et la continuation de la bithérapie avec un anticoagulant oral et un inhibiteur P2Y ₁₂ (de préférence clopidogrel) pendant 12 mois maximum si le risque de thrombose est faible ou si les préoccupations concernant le risque hémorragique prévalent celles du risque de thrombose, quel que soit le type du stent utilisé. | I | B |
| La trithérapie avec de l'aspirine, clopidogrel et un anticoagulant oral pendant plus d'une semaine devrait être envisagée si le risque de | IIa | C |

thrombose du stent l'emporte sur le risque hémorragique avec une durée totale décidée en fonction de ces risques.

L'anticoagulothérapie orale doit être reprise dès que la revascularisation coronarienne est faite et l'hémorragie est contrôlée.

4. L'anticoagulation dans le SCA en présence d'un thrombus intra-ventriculaire gauche

Le thrombus intra-ventriculaire gauche (IVG) est l'une des complications du dysfonctionnement du ventricule gauche qui peut avoir comme conséquences l'embolie systémique, morbidité ou mortalité. Traditionnellement, le thrombus IVG est associé à l'infarctus du myocarde mais actuellement, avec l'évolution des thérapies médicales d'appoint l'incidence du thrombus IVG a diminué (77).

L'anticoagulation orale doit être instaurée immédiatement chez les patients diagnostiqués d'un thrombus IVG pour les six mois suivants selon l'ESC (60). Compte-tenu des risques élevés d'AVC et des thrombo-embolismes, une anticoagulothérapie parentérale devrait être envisagée jusqu'à ce qu'un INR cible (2.0-3.0) est atteint avant l'initiation d'un anticoagulant oral (78).

Jusqu'à ce jour, les patients coronariens atteints d'un thrombus IVG ont été traités par la Warfarine selon les recommandations internationales. Cependant, son utilisation est associée à certains obstacles notamment la surveillance à long-terme de l'INR (79) d'où la possibilité de remplacer la Warfarine par le Rivaroxaban qui est aussi efficace que cette dernière selon les études qui ont été élaborées (80).

En 2014 AHA/ASA introduit une nouvelle recommandation qui stipule que HBPM, Dabigatran, Rivaroxaban ou l'Apixaban peuvent être des alternatives des AVK pour thrombus IVG, anomalies des mouvements de la paroi antérieure ou apicale ou une FEVG \leq 40% chez les patients avec contre-indications aux AVK (IIb ; C) (78).

La bithérapie utilisant un inhibiteur P₂Y₁₂ en combinaison avec la Warfarine peut être préférée par rapport à la trithérapie, à la lumière de l'accumulation des preuves suggérant une réduction des événements hémorragiques par cette approche (78).

5. L'association anticoagulant-antiagrégant plaquettaire

5.1. Recommandations en cas de STEMI

L'Aspirine à faible dose (75-100mg) est recommandée à vie chez tous les patients avec un STEMI selon l'étude CURRENT-OASIS7 (81).

Les recommandations concernant l'association anticoagulant-antiagrégant plaquettaire sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 19: Principales recommandations de l'association anticoagulant-antiagrégant plaquettaire

| Recommandations | Classe | Niveau |
|---|--------|--------|
| La bithérapie composée de l'Aspirine et un inhibiteur P2Y ₁₂ (Prasugrel ou Ticagrelor ou Clopidogrel en dernier lieu) est priconisée pendant 12 mois chez les patients avec un SCA ST+ après la PCI primaire en absence de contre-indications telle qu'un risque hémorragique élevé (60, 82). | I | A |
| Chez les patients avec un risque hémorragique élevé (HAS-BLED \geq 3) l'interruption de l'inhibiteur P2Y ₁₂ après 6 mois devrait être considérée. | IIa | B |
| Cependant, la bithérapie, sous forme de Ticagrelor 60mg 2fois/j +Aspirine, peut être prolongée au-delà de 12 mois chez les patients qui l'ont toléré sans complications hémorragiques (IIb, A) (60, 82). | IIb | A |
| Chez les patients déjà sous anticoagulation orale, une trithérapie (Aspirine+ Clopidogrel+ un anticoagulant oral) devrait être considérée pendant 1-6 mois en tenant compte de la balance risque ischémique/risque hémorragique puis le relais se fait par la bithérapie en utilisant les AOD en préférence des AVK jusqu'à 12 mois | IIa | C |
| Quand le Rivaroxaban est utilisé en association avec l'Aspirine et/ou Clopidogrel une dose de 2.5mg 2 fois/j peut être considérée (60, 82, 83). | IIb | B |
| Le Ticagrelor et Prasugrel ne sont pas recommandés dans la trithérapie en combinaison avec un anticoagulant oral+ aspirine (60, 82, 83). | III | C |

5.2. Recommandations en cas de NSTEMI

L'ESC avait listé dans sa dernière version publiée des recommandations de la gestion du SCA ST- les lignes directives suivantes :

Tableau 20: Recommandations de l'association anticoagulant-antiagrégant plaquettaire en cas de NSTEMI (8).

| Recommandations | Classe | Niveau |
|--|--------|--------|
| Chez les patients atteints de SCA ST- qui ont subi une implantation coronaire du stent, la bithérapie avec un inhibiteur P2Y ₁₂ en plus de l'Aspirine est recommandée pendant 12 mois au moins qu'il n'y ait pas de contre-indications. | I | A |
| Dans le cadre d'une bithérapie prolongée, l'ajout d'un deuxième agent antithrombotique à l'aspirine devrait être envisagé chez les patients à haut risque ischémique et sans risque hémorragique majeur ou menaçant le pronostic vital. | IIa | A |
| Idem pour les patients à risque ischémique modérée. | IIb | A |
| Le Rivaroxaban 2.5mg 2fois/j devrait être considéré pour 1 an en relais de l'anticoagulation parentérale chez les coronariens sans antécédents d'AVC ou maladie thrombo-embolique et qui reçoivent de l'Aspirine + Clopidogrel. | IIb | B |

Le tableau ci-dessous résume les régimes utilisés dans la prolongation de la bithérapie en plus de l'aspirine à la dose de 75-100mg/j

Tableau 21: Différent régimes de la bithérapie prolongée

| Molécule | Dose | Indication |
|---------------------------------|---------------|--|
| Rivaroxaban (COMPASS TRIAL)(84) | 2.5mg 2fois/j | Patients atteints de SCA à risque ischémique élevé |
| Clopidogrel (DAPT TRIAL) (85) | 75mg/j | Post IDM chez les patients qui ont toléré la bithérapie pendant 12mois |

| | | |
|---|---|--|
| Prasugrel (DAPT TRIAL) (85) | 10mg/j (5mg si poids ≤ 60 kg ou age ≥ 75 ans) | Post PCI chez les patients avec IDM qui ont toléré la bithérapie pendant 12 mois |
| Ticagrelor (PEGASUS-TIMI54) (86) | 60-90mg 2fois/j | Post IDM chez les patients qui ont toléré la bithérapie pendant 12mois |

Sur la lumière de ces études on a les recommandations suivantes :

Tableau 22: Recommandations de la bithérapie prolongée (87).

| Recommandations | Classe | Niveau |
|---|------------|----------|
| Chez les patients NSTEMI avec implantation du stent et qui présentent un risque hémorragique élevé estimé par le score PRECISE-DAPT ≥ 25 , l'arrêt du traitement par l'inhibiteur P2Y ₁₂ après 3-6 mois devrait être considéré. | IIb | A |
| En se basant sur la balance risque/bénéfice, l'aspirine devrait être arrêtée après 3-6 mois d'une implantation du stent. | IIb | A |

PARTIE PRATIQUE

Problématique

Les anticoagulants occupent une place angulaire dans la prise en charge des SCA et la prévention des maladies thrombo-emboliques.

Les médicaments anti vitamine K (AVK) ont démontré leur efficacité depuis plusieurs années et sont devenus les anticoagulants de référence dans l'arsenal thérapeutique bien qu'ils sont à la tête de l'iatrogénie médicamenteuse en raison des accidents hémorragiques qu'ils peuvent générer. De plus, l'inconvénient des AVK est la surveillance biologique par INR qui se fait régulièrement.

Face à cette iatrogénie, de nouvelles molécules ont été mises sur le marché portant le nom des « anticoagulants oraux directs ». Ces médicaments, à l'inverse des précédents, ne nécessitent pas un suivi biologique du fait de leur mode d'action ; chose qui a modifié la stratégie thérapeutique de la prise en charge du SCA surtout avec l'actualisation des recommandations chaque année visant une meilleure prise en charge.

Ce travail consiste à évaluer les différents schémas thérapeutiques incluant les deux types d'anticoagulation parentérale et orale dans les différentes situations du SCA et de les confronter aux nouvelles recommandations avec comme question : la gestion du traitement anticoagulant dans les syndromes coronariens aigus obéit-elle aux dernières recommandations ?

Objectifs de l'étude

1. Principal

Déterminer les principales règles de prescription des anticoagulants parentéraux et oraux dans la prise en charge des syndromes coronariens aigus (SCA) au sein du service de cardiologie du CHU Tlemcen, et les comparer avec les données des dernières recommandations internationales.

2. Secondaires

- Dégager un aperçu sur le mécanisme d'action du traitement anticoagulant dans l'évolution du SCA.
- Évaluer la prise en charge du SCA par les AOD par rapport aux AVK dans différentes situations.

But de l'étude

Le but de cette étude est de mettre en évidence l'importance de respecter les lignes directives internationales pour les personnels de santé dans leur pratique de routine des patients coronariens, ainsi d'évaluer la faisabilité de ces recommandations en évaluant l'évolution de la maladie chez cette même population.

Protocole De L'étude

PROTOCOLE D'ETUDE

1. Type, lieu et période de l'étude

Notre étude est de type rétrospective, monocentrique, descriptive à visée évaluative réalisée sur 220 dossiers de patients atteints de SCA, elle s'est déroulée au niveau du service de cardiologie du Centre Hospitalo-Universitaire Dr. Tidjani Damerdji -Tlemcen sur une période de 3 mois (du 15 décembre 2020 au 14 mars 2021).

2. Population de l'étude

2.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans cette étude les patients chez qui le diagnostic d'un syndrome coronarien aigu est confirmé.

2.2. Critères d'exclusion

Ont été exclu tous les patients qui ne présentaient pas un SCA.

3. Recueil des données et déroulement de l'étude

Le recueil des données a été fait au niveau du service de cardiologie CHUT à partir des dossiers d'hospitalisation des patients à l'aide d'une fiche d'exploitation que nous avons élaboré et rempli (**ANNEXE I**) comportant 5 volets :

➤ **Données générales**

- L'âge et le sexe
- Les antécédents personnels et familiaux
- Les Facteurs de risque cardiovasculaires : Dyslipidémie, Obésité, Diabète, HTA, tabagisme, Sédentarité, Stress.

➤ **Données cliniques**

- Motif d'hospitalisation :
- ✓ Type de la douleur
- ✓ Type d'anomalie
- ✓ Stade Killip

➤ **Données relatives au diagnostic :**

- L'électrocardiogramme

- L'échographie transthoracique
- Marqueurs d'ischémie et de nécrose cardiaque

➤ **Données de prise en charge thérapeutique :**

- Coronarographie
- Revascularisation : angioplastie, thrombolyse.
- Traitement anticoagulant oral ou parentéral.
- Traitement antiagrégant.
- Traitement anti ischémique.
- Évolution hospitalière.

4. Analyse statistique des données

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées par le logiciel statistique SPSS 23 et Excel 2016. Les résultats sont présentés sous forme de moyennes pour les variables quantitatives et sous forme de nombres et des pourcentages pour les variables qualitatives. Le test de Khi 2 a été utilisé pour les corrélations avec un seuil de significativité fixé à $P = 0.05$.

Résultats

Résultats

1. Description de la population d'étude

Notre étude a porté sur 220 patients répartis sur une période de 2 ans et 1 mois (de janvier 2019 au février 2021). Âgés de 29 ans à 90ans ayant présenté au moins un épisode de SCA.

2. Données épidémiologiques de la population

2.1. Répartition de la population selon le sexe

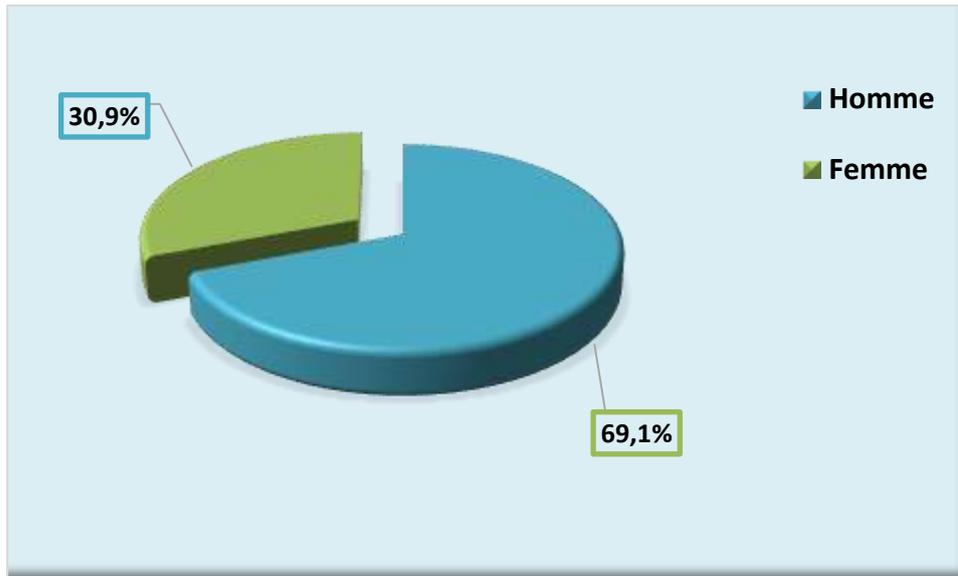


Figure 08: Répartition de la population selon le sexe

La répartition selon le sexe des patients de notre étude a montré une prédominance masculine de 69.10% (152 hommes) et 30.90% de femmes (68 femmes) avec un sexe -ratio (H/F) de 2.23.

2.2. Répartition de la population selon l'âge

Tableau 23 : Répartition de la population selon l'âge

| | N | Minimum | Maximum | Moyenne |
|----------------|-----|---------|---------|---------|
| Age du patient | 220 | 29 | 90 | 63.98 |

La moyenne d'âge des patients de notre étude était de 63.98 ± 12.93 ans avec des extrêmes allant de 29 à 90 ans.

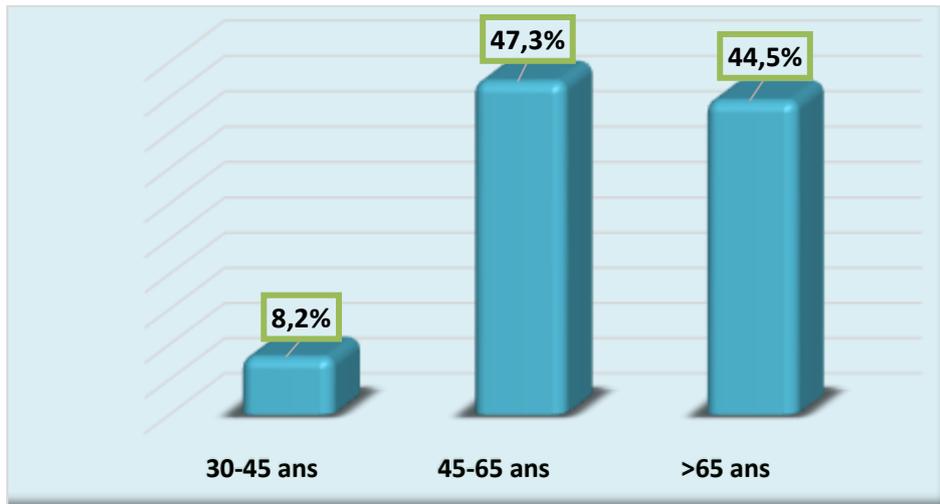


Figure 09: Répartition des patients en fonction de l'âge.

La classe d'âge la plus représentée était celle de 45 à 65ans avec un pourcentage de 47.30% (n=104) ; 8.20% des patients avaient un âge entre 30-45 ans (n=18) et 44.50% des patients avaient un âge supérieur à 65 ans (n=98).

2.3. Répartition de la population selon l'âge et le sexe

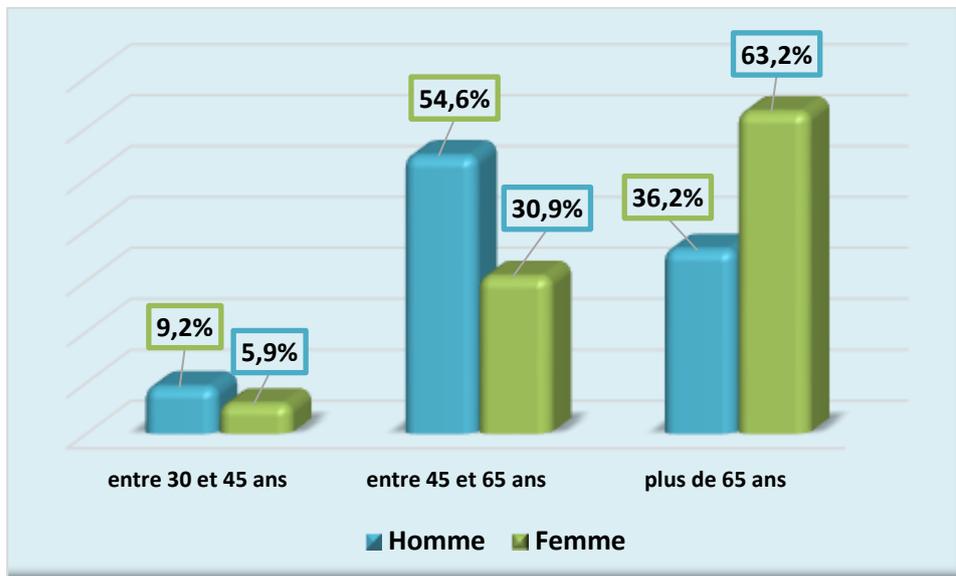


Figure 10: Répartition de la population selon l'âge et le sexe.

On remarque que chez les patients qui ont un âge inférieur à 65 ans il y avait une prédominance masculine et chez les patients qui ont un âge supérieur à 65 ans il y avait une prédominance féminine.

3. Données cliniques de la population

3.1. Répartition selon les facteurs de risques

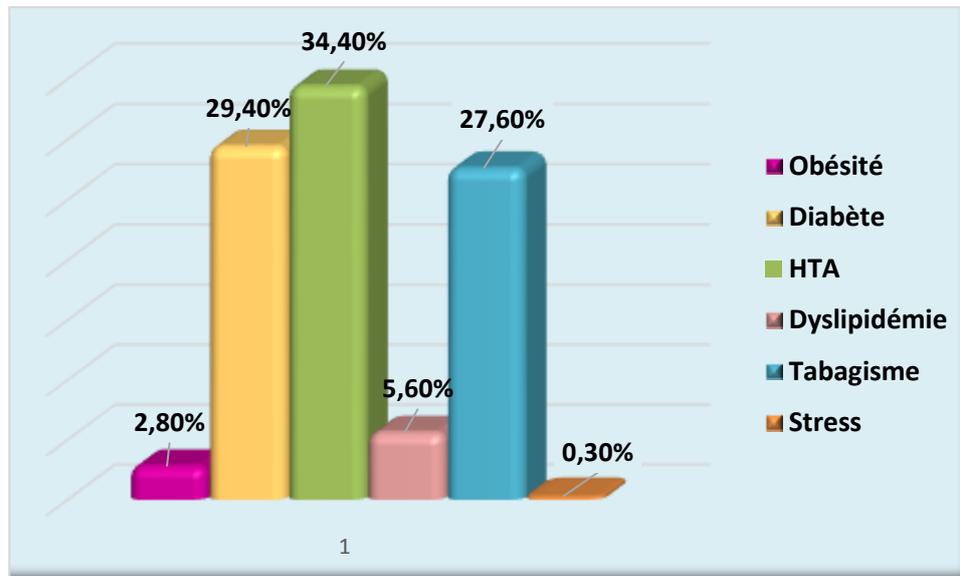


Figure 11: Répartition de la population selon les facteurs de risque modifiables

Les facteurs de risque les plus dominants chez notre population sont : HTA de 34.40% (n=111), le diabète de 29.40% (n=95) et le tabagisme de 27.60% (n=89). Les facteurs de risque moins dominants sont : la dyslipidémie de 5.60% (n=18), l'obésité de 2.80% (n=9) et le stress de 0.30% (1 seul patient).

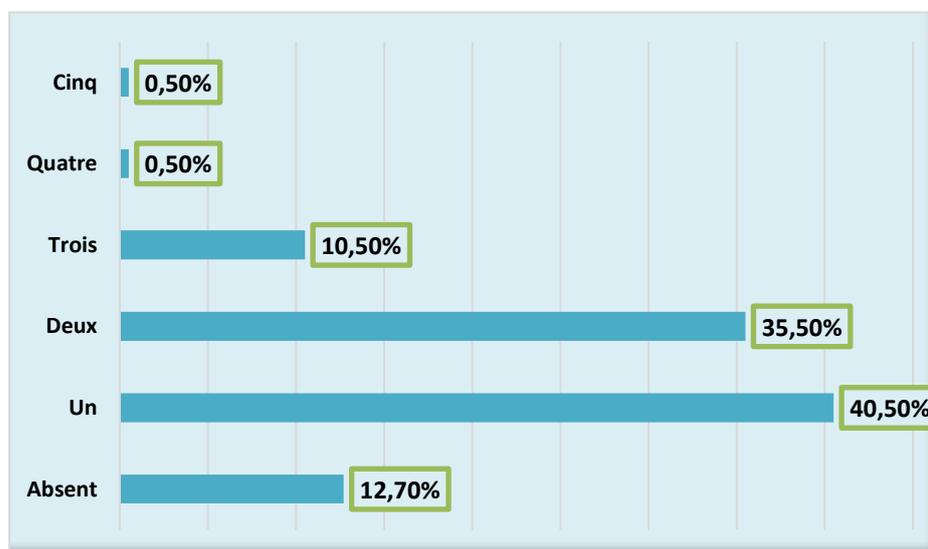


Figure 12: Association des facteurs de risque cardiovasculaires modifiables.

La majorité des patients (40,50%) avaient au moins un FRCV modifiable : 35,50% des patients en avaient deux, 10,50% des patients en avaient trois et 0,50% était partagé entre quatre et cinq FRCV modifiables.

3.2. Type de la douleur

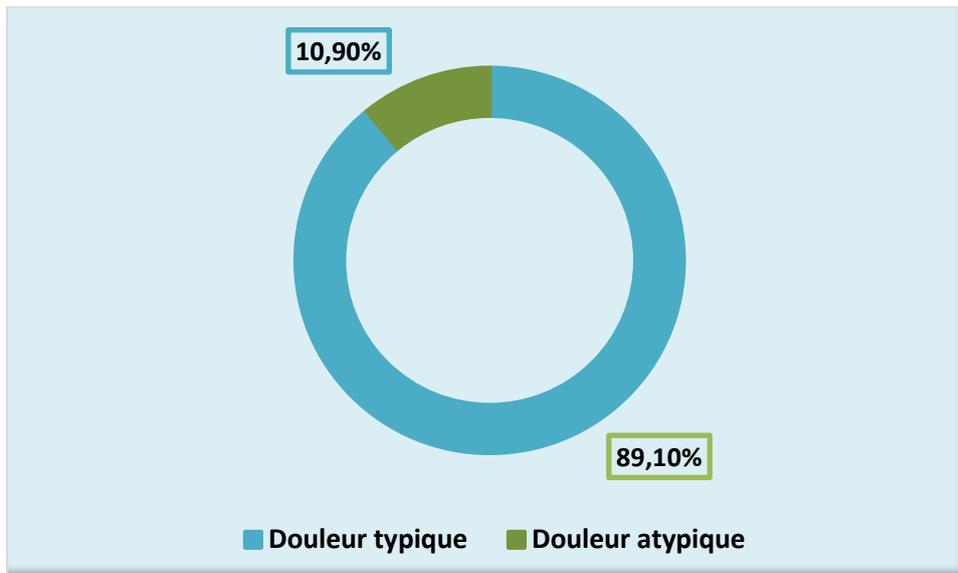


Figure 13: Type de la douleur.

On remarque que la douleur était majoritairement typique avec 89.10% des cas (n=196).

3.3. Stade Killip

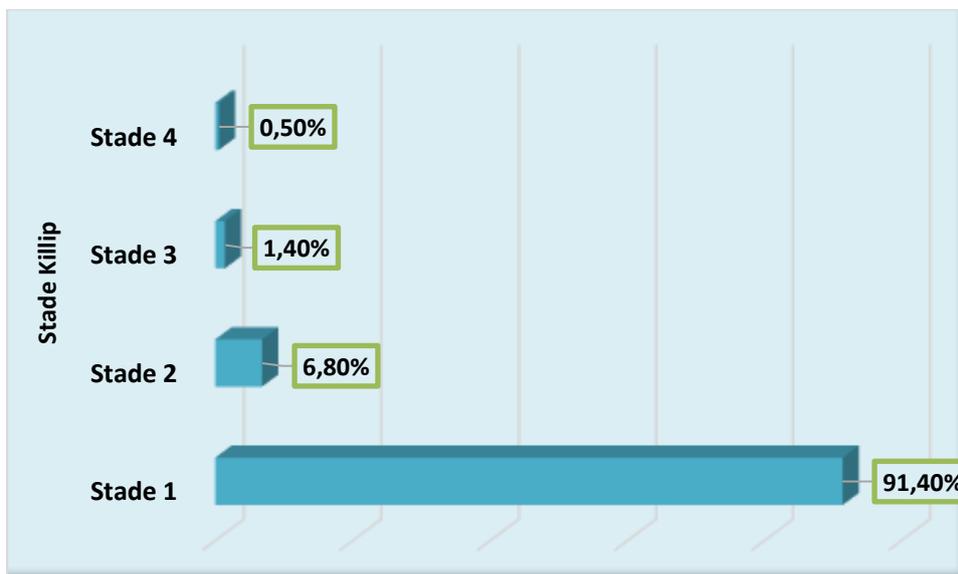


Figure 14: Répartition selon le stade Killip.

Le stade d'admission majoritaire était le stade 1 avec un pourcentage de 91.40% (n=201).

3.4. Type de maladie

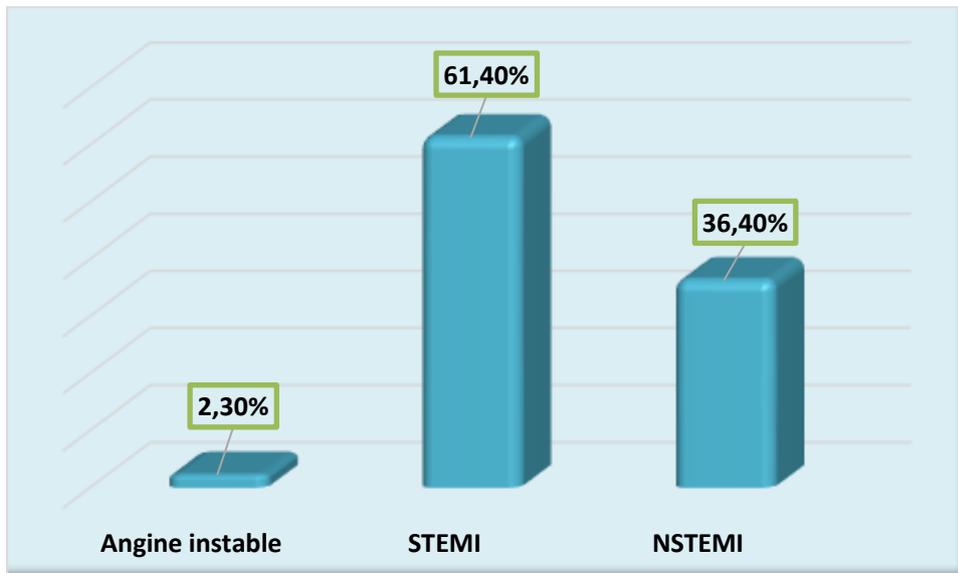


Figure 15: Répartition selon le type de la maladie.

La majorité des patients soit 61.40% (n=135) souffraient d'un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST, presque le tiers des patients 36.40% (n=80) souffraient d'un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST dont 2.30% (5 patients) souffraient d'une angine instable.

4. Données paracliniques de la population

4.1. Dosage de la troponine

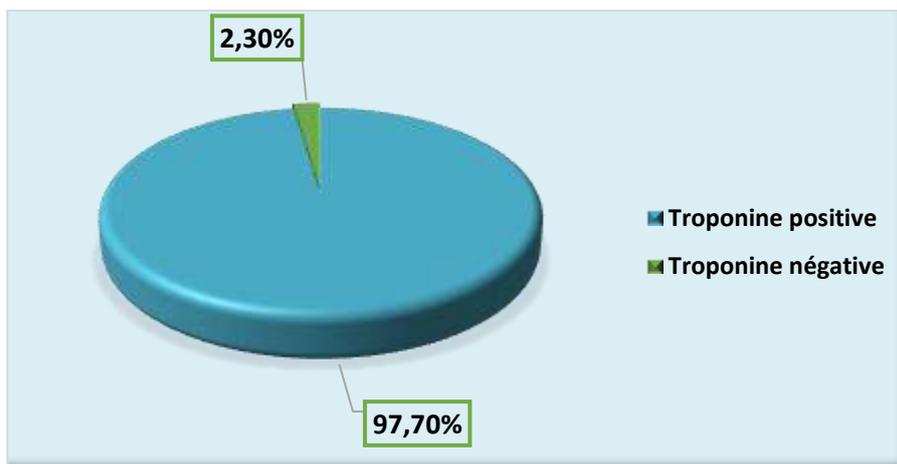


Figure 16: Dosage de la troponine.

Presque la totalité des patients 97.70% (n=215) avaient une troponine positive.

4.2. Électrocardiogramme

Tableau 24 : Répartition selon la FC

| | N | Minimum | Maximum | Moyenne |
|-----------|------------|-----------|------------|--------------|
| FC | 220 | 25 | 155 | 84.04 |

La moyenne de fréquence cardiaque des patients de notre étude était de 84.04 ± 20.68 , avec des extrêmes allant de 25 bpm à 155 bpm.

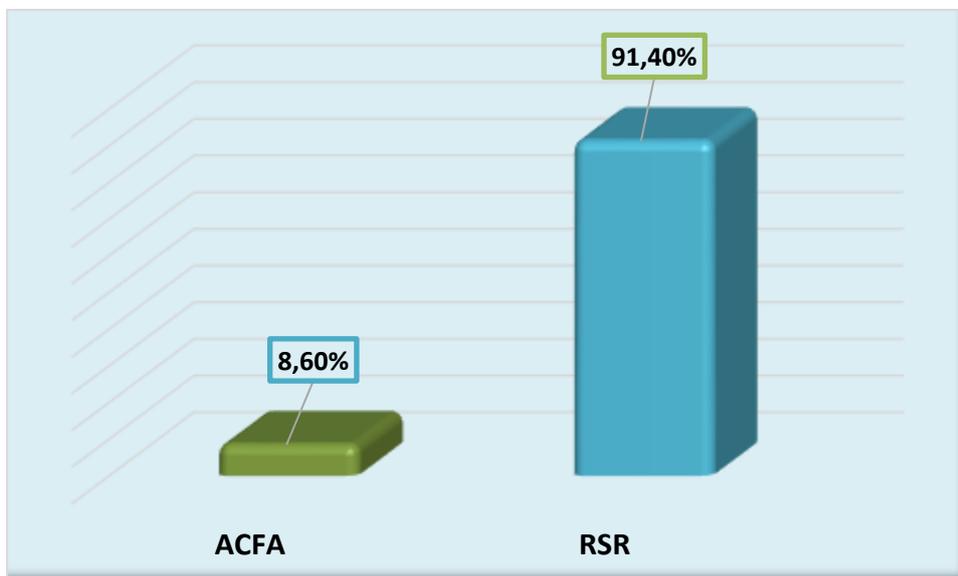


Figure 17: Rythme cardiaque.

Les résultats de l'électrocardiogramme montrent que la majorité des patients (91.40%, n=201) avaient un rythme sinusal régulier (RSR) et 8.60% des patients (n=19) présentaient une arythmie complète/fibrillation auriculaire (ACFA).

4.3. Échographie transthoracique

Tableau 25: Répartition de FEVG

| | N | Minimum | Maximum | Moyenne |
|-------------|------------|-----------|-----------|--------------|
| FEVG | 220 | 14 | 99 | 51.16 |

La moyenne de FEVG des patients de notre étude était de 51.16 ± 13.28 , avec des extrêmes allant de 14 à 99%.

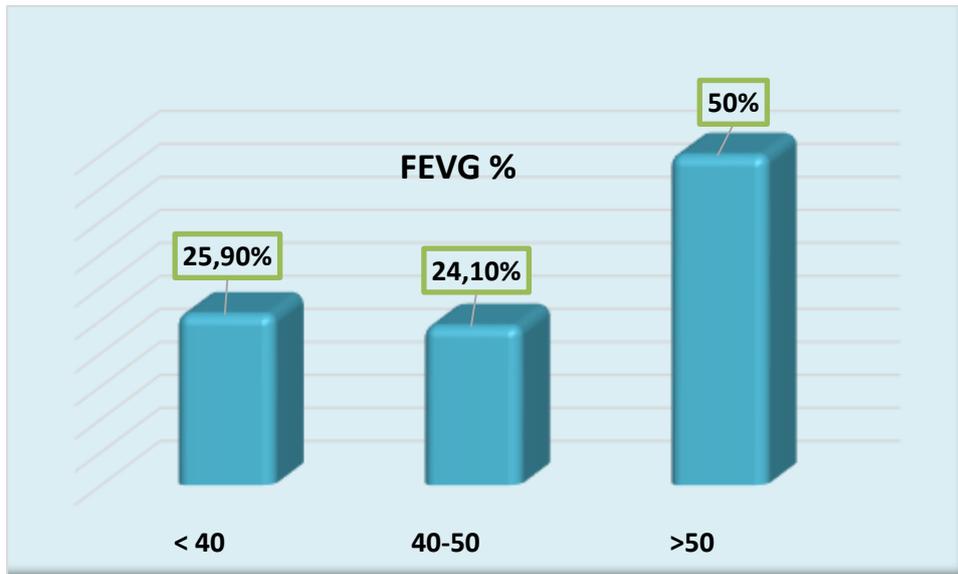


Figure 18: Fraction d'éjection ventriculaire.

La moitié des patients avaient une FEVG conservée supérieure à 50% (n=110), 24,10% des patients avaient une FEVG diminuée entre 40 et 50% et 25,90% des patients avaient une FEVG altérée inférieure à 40%.

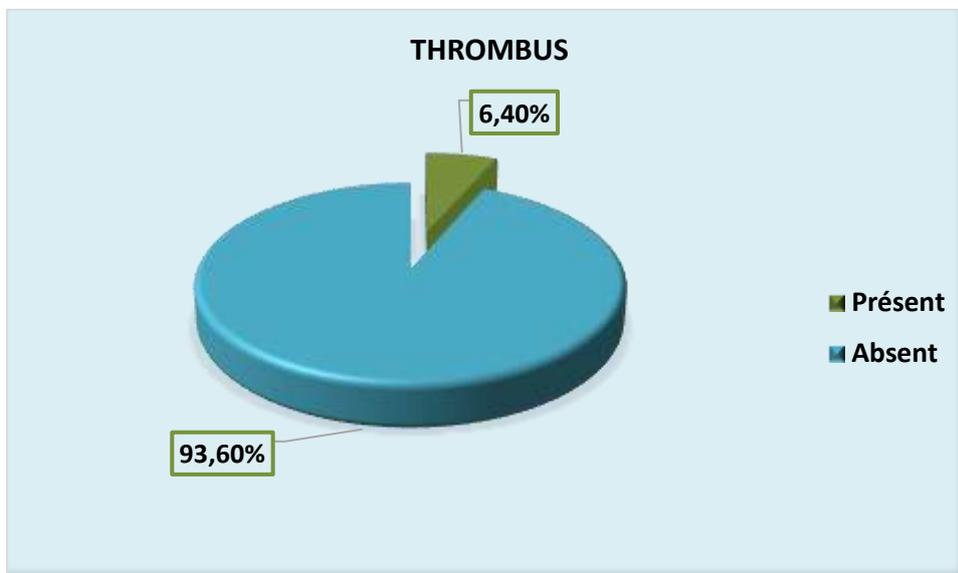


Figure 19: Répartition de la population selon la présence ou l'absence du thrombus.

6,40% des patients (n=14) ont présenté un thrombus.

4.4. Coronarographie

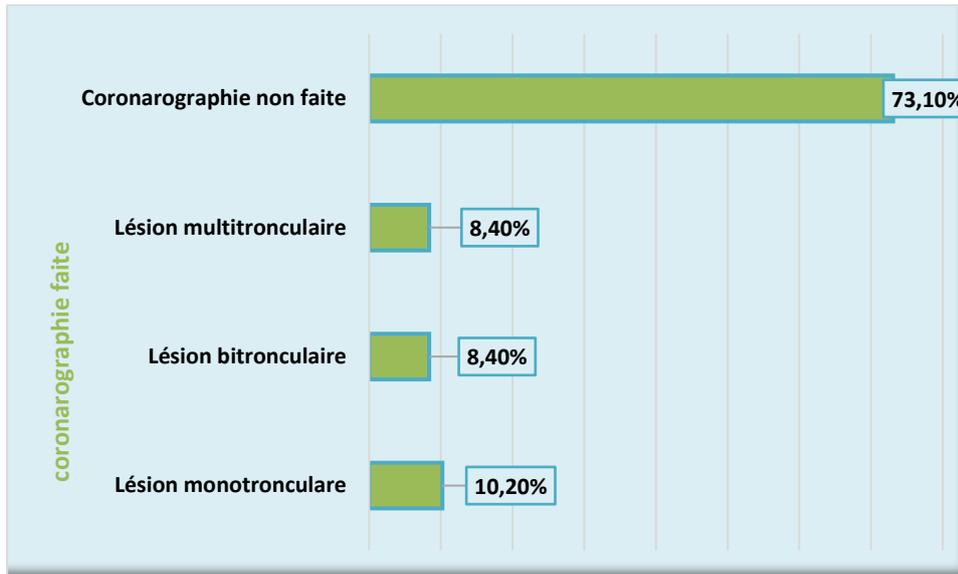


Figure 20: Coronarographie.

13 patients ont fait la coronarographie dont 10.20% avaient une lésion monotrunculaire, 8.40% avaient une lésion bitrunculaire et 8.40% avaient une lésion multitrunculaire.

5. Données thérapeutiques de la population

5.1. Traitement médical par les anticoagulants

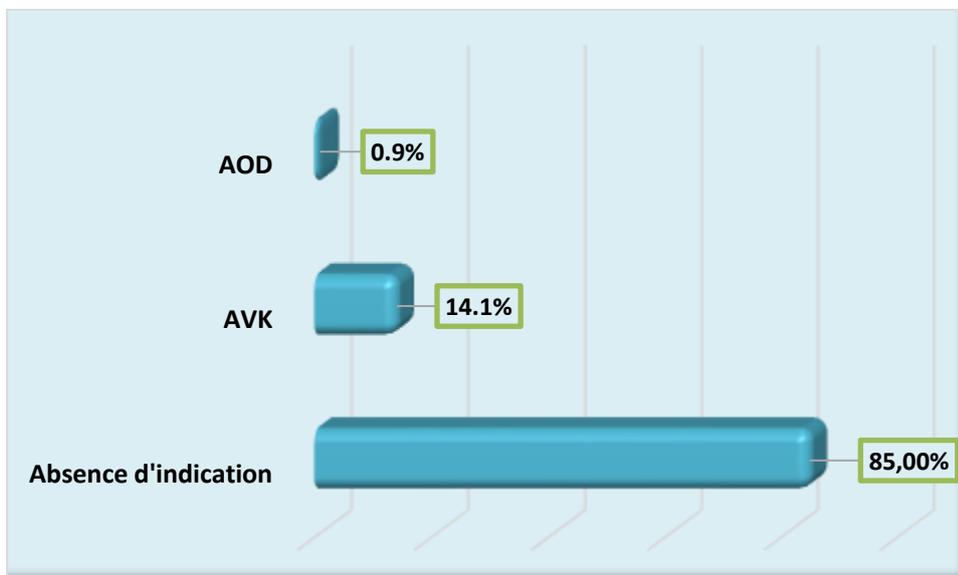


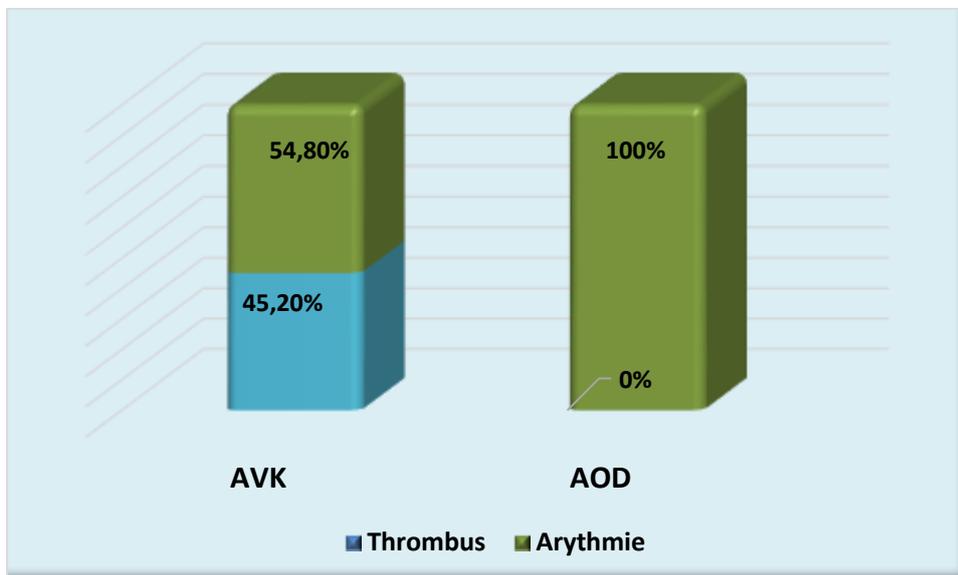
Figure 21: Indication des anticoagulants oraux.

L'anticoagulation orale était indiquée chez 33 patients soit 15% de la population dont 14.1% des patients (n=31) ont pris des AVK et 0.9 des patients (n=2) ont pris des AOD.

Tableau 26: Motifs d'indication des anticoagulants oraux.

| | | Cause d'indication | | | | P |
|-----------------------|-----|--------------------|--------|----------|--------|-------|
| | | Thrombus | | Arythmie | | |
| | | N | % | N | % | |
| Anticoagulant oral | AVK | 14 | 45.20% | 17 | 54.80% | 0.000 |
| | AOD | 0 | 0.00% | 2 | 100% | |

P : seuil de significativité des modalités de la variable (test khi2)

**Figure 22:** Répartition des anticoagulants oraux selon la cause d'indication

La cause d'indication des AOD était 100% une arythmie, et celle des AVK était l'arythmie dans 54.80% des cas et un thrombus pour 45.20% restant.

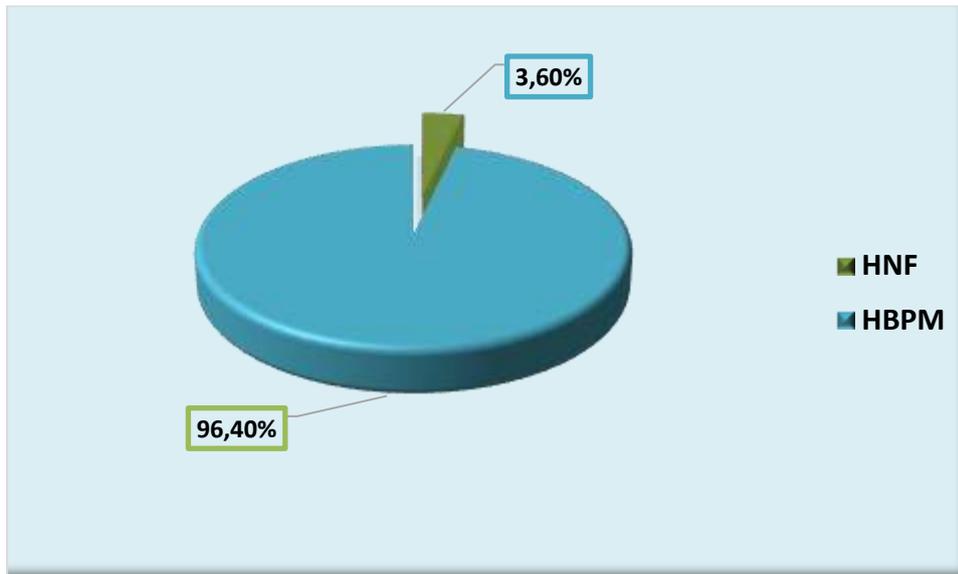


Figure 23: Répartition selon le type d'anticoagulation parentérale

L'utilisation des HBPM était majoritaire avec 96.40% de la population étudiée alors que celle de l'HNF était seulement de 3.60%.

Tableau 27: Type d'anticoagulation parentérale

| | | Anticoagulant parentéral | | | | P |
|----------|---------|--------------------------|-------|------|--------|-------|
| | | HNF | | HBPM | | |
| | | N | % | N | % | |
| Thrombus | Présent | 0 | 0.00% | 14 | 100% | 0.453 |
| | Absent | 8 | 3.90% | 198 | 96.10% | |

P : seuil de significativité des modalités de la variable (test khi2)

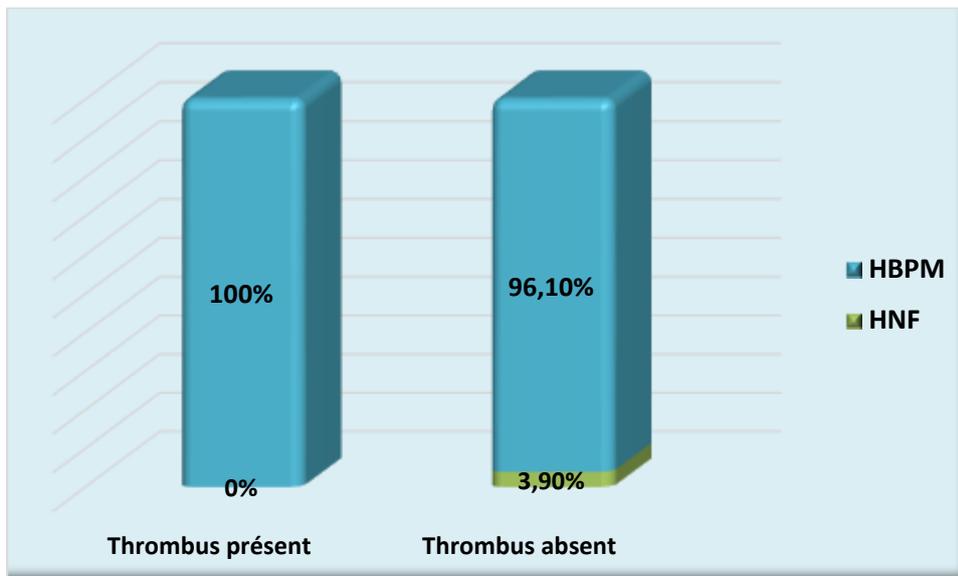


Figure 24: Répartition des anticoagulants parentéraux dans le cas d'un thrombus

En présence du thrombus l'anticoagulation parentérale était à 100% par les HBPM, tandis que son absence a réparti l'anticoagulation parentérale en 3.90% pour les HNF et 96.10% pour les HBPM.

Tableau 28: Répartition des anticoagulants parentéraux dans le cas d'une arythmie

| | | Anticoagulant parentéral | | | | P |
|----------|------|--------------------------|--------|------|--------|-------|
| | | HNF | | HBPM | | |
| | | N | % | N | % | |
| Arythmie | RSR | 5 | 2.50% | 196 | 97.50% | 0.003 |
| | ACFA | 3 | 15.80% | 16 | 84.20% | |

P : seuil de significativité des modalités de la variable (test khi2)



Figure 25: Répartition des anticoagulants parentéraux dans le cas d'une arythmie.

Dans le cas d'un RSR, l'anticoagulation parentérale par les HBPM était presque totale avec 97.50% contre 2.50% par HNF

Dans le cas d'une ACFA, l'anticoagulation parentérale par les HBPM était 84.20% et celle par les HNF était 15.80%.

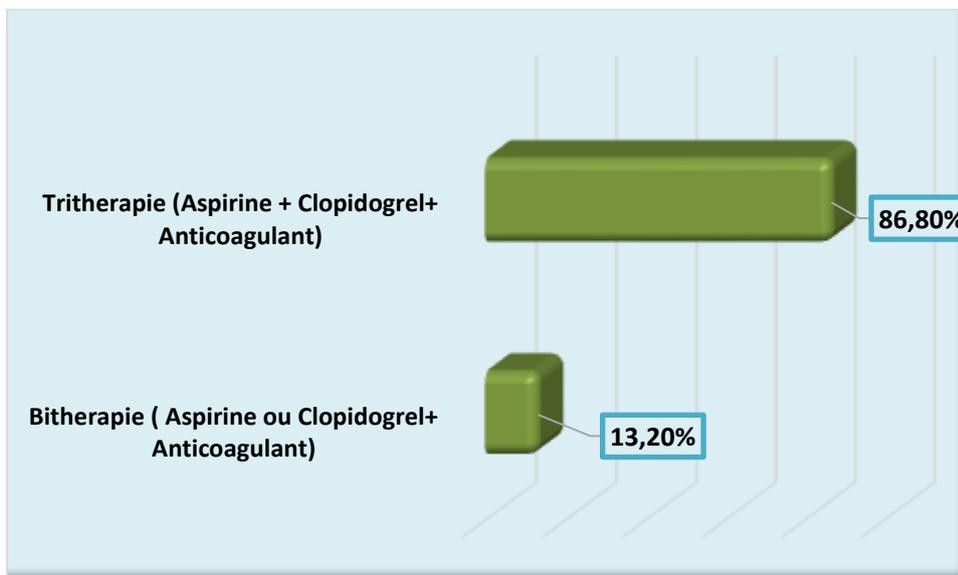


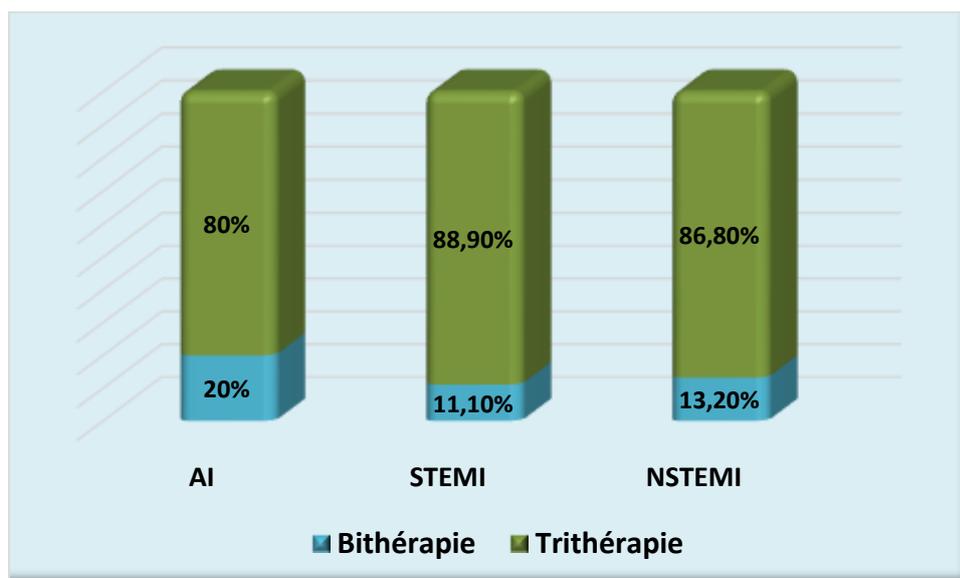
Figure 26 : Répartition selon l'association anticoagulant/antiagrégant.

La trithérapie était faite chez 86.80% des patients (n=191) et 13.20% des patients ont été traités par une bithérapie.

Tableau 29: L'association : anticoagulant/ antiagrégant dans les différentes anomalies

| Anticoagulant + Antiagrégant | | | | | | P |
|------------------------------|--------|------------|--------|-------------|--------|-------|
| | | Bithérapie | | Trithérapie | | |
| | | N | % | N | % | |
| Diagnostic | AI | 1 | 20% | 4 | 80% | 0.505 |
| | STEMI | 15 | 11.10% | 120 | 88.90% | |
| | NSTEMI | 13 | 16.30% | 67 | 83.70% | |

P : seuil de significativité des modalités de la variable (test khi2)

**Figure 27:** L'association anticoagulant/ antiagrégant dans les différentes anomalies.

On remarque une prédominance de la trithérapie dans les trois cas de figures, pour les patients présentant un AI, 80% ont subi une trithérapie et 20% ont subi une bithérapie ; dans le cas de STEMI et NSTEMI, la trithérapie a été utilisée chez 88.90% et 86.80% des patients respectivement tandis que la bithérapie n'était considérée que chez 11.10% des patients atteints de STEMI et 13.20% chez les coronariens ST-.

5.2. Geste de revascularisation

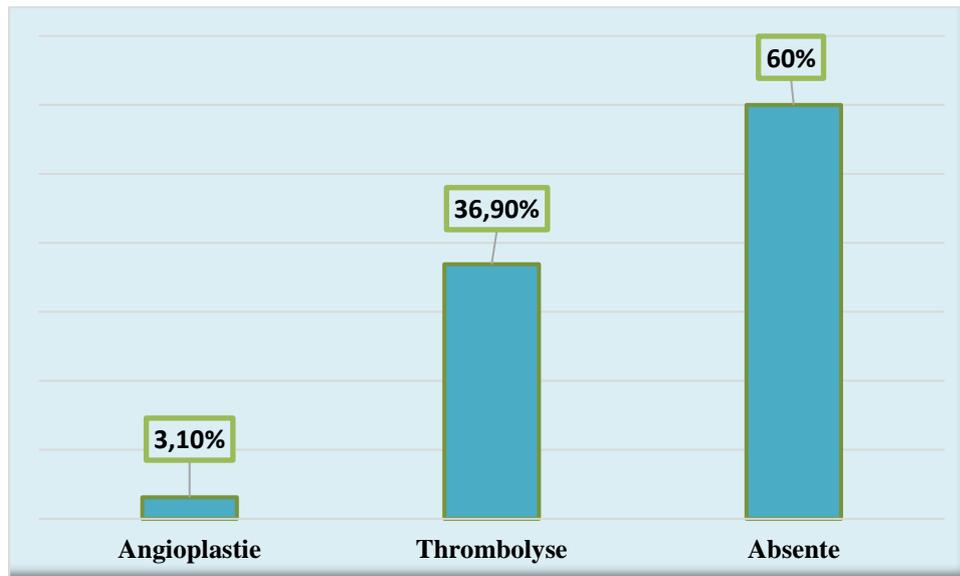


Figure 28: Geste de revascularisation.

La revascularisation était absente dans 60% des cas, 36.9% (n=82) des patients ont été revascularisés par la thrombolyse et seulement 3.1% (n=6) ont subi une angioplastie primaire.

5.3. Complications

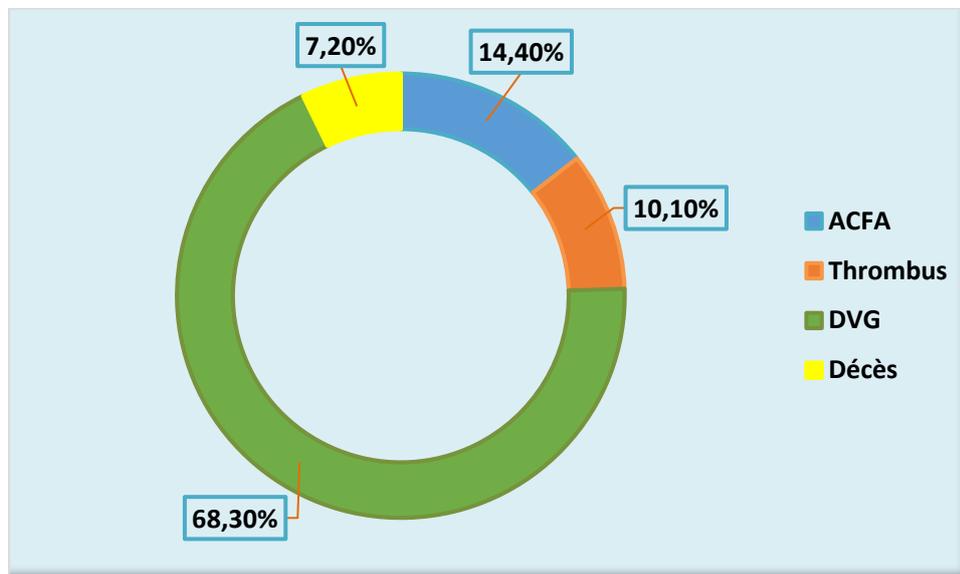


Figure 29: Complications.

Les complications dans notre population ont été répartis comme suit : 68.30% pour la DVG, 10.10% pour le thrombus, 14.40% pour l'ACFA et 7.20% sont décédés.

DÍSCUSSION

DISCUSSION

Dans notre étude on a noté qu'il y avait une prédominance masculine de 69.10%, avec un sexe ratio de 2.23. Cette représentation majoritaire des hommes est conforme aux données de la littérature et aux résultats trouvés dans l'étude descriptive portée sur un échantillon constitué de 114 patients avec un syndrome coronarien aigu au niveau de CHU du Point G (Mali) du 1^{er} Janvier 2015 au 31 Décembre 2017, qui ont trouvé un sexe ratio de 1.5 en faveur des hommes **(88)**. Cela pourrait s'expliquer par le rôle protecteur des œstrogènes et une moindre exposition aux facteurs de risque cardiovasculaires chez la femme avant la ménopause **(17)**.

Les tranches d'âge les plus touchées dans notre population étaient de 45 à 65 ans et plus de 60 ans avec de 47.3% et 44.5% de l'effectif respectivement, des extrêmes de 29 et 90 ans et un âge moyen de 63.98 ± 12.93 ans, ce qui est comparable avec l'étude sus-décrite où les tranches d'âge les plus touchées étaient celles de 50-59 ans et 60-69 ans (31.6% et 29.0%) avec un âge moyen de 58.8 ± 24 ans et des extrêmes de 29 et 89 ans **(88)**. D'autres études ont été menées au sein du service d'accueil des urgences SAU du centre hospitalier de Kénitra -Maroc ayant trouvé un âge moyen de 60.8 **(89)**. L'âge moyen de survenue des syndromes coronariens aigus est moins élevé ; cela est expliqué par l'absence de programmes efficaces de lutte contre les facteurs de risque cardio-vasculaire en Afrique.

Dans notre série on a observé que les facteurs de risque les plus dominants chez notre population étaient l'HTA de 34.40% (n=111), le diabète de 29.40% (n=95) et le tabagisme de 27.60% (n=89).

Les mêmes facteurs étaient dominants dans l'étude réalisée au service d'Aide Médicale Urgente du centre Est Tunisien où le tabagisme, l'HTA et le diabète étaient présents dans 64.9%, 42% et 38% respectivement **(90)**. La même chose était observée dans l'étude réalisée au sein du centre hospitalier de Kénitra où l'HTA, le diabète et le tabagisme étaient présents avec des pourcentages de 47.9%, 41.6% et 18.5% respectivement **(89)**; l'obésité et la dyslipidémie étaient des facteurs de risque les moins dominants dans notre population : 2.8% des patients étaient obèses et 5.6% avaient une dyslipidémie.

Aussi, l'étude réalisée au niveau du CHU du point G et de SAU du centre hospitalier du Kénitra, ont trouvé 15.4% d'obésité, 4.4% de dyslipidémie et 10.4% d'obésité, 13.5% de dyslipidémie successivement **(88, 89)**. On remarque que le pourcentage de l'obésité dans notre

population était très bas par rapport aux autres études, il faut noter que l'obésité est sous-estimée chez nos patients car elle n'a pas été évaluée de façon objective par le calcul de l'IMC et la mesure du tour de taille. La majorité de nos patients voire 40.50% avaient au moins un FRCV modifiable, 35.5% en avaient 2 FRCV, 10.3% en avaient 3, un patient en avait 4 et un autre avait 5 FRCV. L'association des facteurs de risque augmente considérablement le risque d'infarctus du myocarde.

On a noté que 89.10% de nos patients avaient une douleur angineuse typique et 10.90% avaient une douleur atypique, également, la douleur thoracique typique était le maître symptôme dans 73% de la population d'étude déroulée au niveau des urgences de l'hôpital militaire Avicenne et 26% de la douleur était atypique **(91)** c'est ce que nous avons trouvé en théorie où la douleur thoracique est le symptôme prédominant dans les SCA (5).

Nos résultats ont montré que le stade Killip majoritaire est le stade 1 avec un pourcentage de 91.40%, ce dernier était aussi majoritaire dans l'étude réalisée au niveau du CHU du point G ainsi que celle réalisée au niveau de service d'Aide Médicale Urgente du centre Est Tunisien avec des pourcentages 87% et 75.89% successivement **(88, 90)**. Cela veut dire que la majorité des patients dans notre étude ne présentent pas d'insuffisance cardiaque et sont moins susceptibles à la mort subite.

La présentation clinique dans notre service était dominée par les SCA ST+ (61.40%). Des résultats similaires étaient retrouvés au niveau de CHU point G et au niveau du service des urgences marocains, mais dans des proportions plus élevées, de 70.2% et 77.70% respectivement **(88, 92)**.

La troponine était négative chez 2.3% de nos patients (n=5) caractérisant tous un angor instable, cette observation était également notée au sein de CHU point G et aux urgences de l'hôpital militaire Avicenne avec des pourcentages plus élevés de 21% et 15% successivement **(88, 91)**.

L'échantillon qu'on a pris que la majorité de nos patients avaient un rythme sinusal régulier avec un taux de 91,40% du nombre total avec une fréquence cardiaque qui varie de 25bpm à 155bpm et une moyenne de 84,04bpm ; tandis que l'arythmie complète par fibrillation atriale ne représente que 8,60% restant. Ce taux est légèrement élevé par rapport à celui de l'étude malienne qui présente un taux d'ACFA de 6,1% ; cela peut être expliqué par la présence

d'antécédents personnels soit d'origine cardiaque tels que : l'HTA, des anomalies du muscle cardiaque, soit d'origine non cardiaque tels que l'hyperthyroïdie **(88)**.

Nos résultats ont montré que la fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était de $51.16 \pm 13.28\%$ avec des extrêmes allant de 14 à 99% ce qui est comparable avec l'étude réalisée au niveau du SAMU 03 où la FEVG moyenne était de 53 ± 11 avec des extrêmes allant de 20 à 80% **(90)** ; la FEVG était altérée chez 25.90% de nos patients , cette dernière était altérée avec une proportion plus élevée de 38.2% au niveau de CHU point G **(88)**.

L'échographie a montré que 6.40% voir 14 patients présentaient un thrombus intraventriculaire gauche ce qui est comparable avec l'étude déroulée aux urgences de l'hôpital militaire Avicenne dont 9 % des patients présentaient un thrombus **(91)**.

La coronarographie était réalisée seulement chez 26.9 % dans notre étude, cependant elle a été réalisée chez 71.4 % de la population dans l'étude SAMU03 **(90)** et chez 88.2 % de la population dans l'étude FAST-MI Tunisie **(93)**. Cette différence est expliquée par le manque de kits au niveau de notre service, ce qui oriente les patients vers les services privés et donc l'absence de la fiche de coronarographie au niveau des dossiers d'hospitalisation.

Nos patients ayant bénéficiés d'un geste de revascularisation en urgence représentaient 40% de l'effectif total, cette revascularisation a été faite essentiellement par thrombolyse dans 36.90% contre 3.10% par angioplastie primaire. Cependant la revascularisation en urgence n'a pas été indiquée dans 60% des cas, un pourcentage rapproché du notre a été remarqué dans l'étude réalisée par l'équipe du SAMU 03 dont avec 55.90% des patients, parmi les 44.10% qui reste, 28.6% ont été revascularisés par thrombolyse et 15.50% ont été revascularisés par angioplastie primaire **(90)**. Les causes d'absence de la revascularisation dans notre étude par un pourcentage élevé peuvent être : la reperfusion spontanée, délais tardifs, patients à risque hémorragique, décédés avant reperfusion.

Le taux de mortalité hospitalière dans notre étude était de 7.20% sur l'ensemble de la population ce taux est superposable à celui retrouvé au CHU du point G (7%) ; la complication majoritaire dans notre étude était le DVG cela est expliqué par l'absence de l'angioplastie primaire dans les premières heures qui suivent l'IDM.

La prise en charge médicamenteuse du SCA dans le service était souvent superposable aux recommandations de l'ESC, cette bonne adhérence pourrait être expliquée par le fait que le service suit les renouvellements de ces recommandations une fois mises à jour.

Parmi les 220 patients de notre population d'étude, 15% (n=33) présentaient une ACFA ou un thrombus IVG, ces patients-là ont tous bénéficié d'une anticoagulation orale conformément aux recommandations de l'ESC répartie en 14,1% pour les AVK et 0,9% pour les AOD avec comme principale indication : la prévention de l'accident vasculaire cérébral et l'embolie pulmonaire dans le contexte de la FA.

Dans notre cas, les AVK étant le traitement de référence sont utilisés dans 45.20% des cas(33) chez les patients avec un thrombus IVG tandis que l'arythmie prend sa part avec 54.80% du même traitement. Ces taux-là peuvent être expliqués par la disponibilité des AVK sur le marché et même la disponibilité de leur antidote (vitamine K) ainsi leur cout abordable sur le plan économique. En contrepartie, les AOD notamment le Rivaroxaban ont été consacrés aux patients atteint d'une ACFA concomitante à un SCA, chose qui est confirmé par les recommandations de l'ESC concernant la prise en charge de cette population (**74**) ainsi les études APPRAISE, ATLAS ACS TIMI et RE-DEEM (**33**). Le faible taux d'utilisation des AOD revient à la non disponibilité permanente du produit ainsi que leur cout élevé.

Dans l'étude qu'on a faite, presque tous les patients ont reçu de l'HBPM notamment l'Enoxaparine avec 96,40% (n=212) vs 3,60% (n=8) pour l'HNF. L'utilisation majoritaire de l'HBPM est associée aux nombreux avantages que possède cette classe principalement une administration facile à un effet rapide, une moindre incidence de thrombocytopénies induites et une meilleure biodisponibilité. Parmi les huit patients traités par HNF, deux avaient une insuffisance rénale ce qui concorde aux lignes directives de l'ESC et les études prouvant l'efficacité de l'HNF chez les IR (**8, 60**). Tous les patients revascularisés par thrombolyse ont reçu l'Enoxaparine suivant les résultats des études ExTRACT-TIMI 25 et ASSENT-3 (**64**)

Dans l'échantillon qu'on a pris, la trithérapie a été adoptée dans 86,80% des cas incluant les trois types de SCA entre autres les patients atteints fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) et les patients subissant une angioplastie ce qui est conforme aux recommandations de l'ESC et plusieurs études à travers le globe qui suggèrent une période d'une semaine au plus de trithérapie (Aspirine+ Clopidogrel+ ACO) chez les patients avec faible risque de thrombose(**8, 60, 74, 83**). La bithérapie adoptée dans 13,20% des cas peut être expliquée par la présence de contre-indications chez les patients telles qu'un risque hémorragique élevé, âge supérieur à 80ans, l'insuffisance rénale, allergie à l'un des médicaments ou bien un problème gastrique.

Biais de l'étude

L'étude qu'on a réalisée avait des limites la rendant moins fiable, citons quelques-uns :

- Échantillon de petite taille : 220 patients étalés sur une période de 2 ans rendant la représentativité moins fiable.
- Étude rétrospective : on travaillait uniquement sur des dossiers qui sont parfois mal remplis ou manquait de données.
- Étude monocentrique : l'élimination du secteur privé met en question les résultats trouvés ci-dessus
- Notre étude ne focalisait que sur la période d'hospitalisation des patients, or un suivi à une durée ultérieure pourrait changer nos résultats.

conclusion

CONCLUSION

Le syndrome coronarien aigu constitue le profil le plus émergent des MCV qui témoigne un progrès substantiel en matière de prise en charge ces dernières années. Le traitement adjuvant par les anticoagulants constitue, entre autres, un pilier incontournable dans cette prise en charge.

Après avoir analysé différentes situations ainsi que différents types d'anticoagulants dans ce modeste travail qu'on a fait, les résultats obtenus témoignent que les recommandations citées dans la partie théorique étaient respectées dans la majorité des cas. La phase aigüe était gérée principalement par HNF ou HBPM, de l'aspirine associé au clopidogrel en absence de contre-indications.

La médication à long terme étant médiée par les ACO : AVK ou AOD nécessite un suivi périodique des patients.

L'évolution marquée pendant la période de notre étude nous amène à la même conclusion disant que la gestion des anticoagulants dans le service de cardiologie du CHU Tlemcen respecte les recommandations internationales dans les limites des capacités matérielles et personnelles.

Cette conclusion est valable jusqu'à nouvelle actualisation des recommandations internationales selon les essais cliniques en cours. Toutefois, des efforts doivent être menés dans le cadre d'une meilleure prise en charge par :

- L'approvisionnement permanent des différents types des anticoagulants surtout les AOD.
- Education des patients sur la nécessité du suivi médical et la démarche thérapeutique afin d'évaluer leur évolution.
- Instaurer un système de dossiers informatisés pour faciliter et harmoniser la prise charge.

Les futures perspectives qui enrichissent cette étude englobe un échantillon plus large des patients, inclusion des patients du secteur privé et prendre en considération les résultats des essais cliniques en cours.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Santos-Eggimann PB. Maladies cardiovasculaires. Rev Med Suisse. 2006;2:653-7.
2. Van Camp G. Cardiovascular disease prevention. Acta clinica Belgica. 2014;69(6):407-11.
3. KICHOU B. des syndromes coronaires aigus.
4. Non O, Killip I. Syndrome coronarien aigu.
5. Charpentier S, Lauque D. Douleur thoracique et syndromes coronariens aigus: stratégie diagnostique. Annales françaises de médecine d'urgence. 2011:1-5.
6. Lafuente-Lafuente C, Oasi C, Belmin J. [Treatment with oral anticoagulants in older patients: Should warfarin still be prescribed?]. Presse medicale (Paris, France : 1983). 2019;48(2):154-64.
7. Hoffmann C, Leven C, Le Mao R, De Moreuil C, Lacut K. Anticoagulants oraux directs: dans quelles indications? Lequel prescrire? Pour ou contre chez les personnes fragiles et dans les situations atypiques? Quelle surveillance et gestion des accidents hémorragiques? La Revue de Médecine Interne. 2020;41(9):598-606.
8. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European heart journal. 2021;42(14):1289-367.
9. Bonnet J. Athérosclérose. EMC-Cardiologie-Angéiologie. 2005;2(4):436-58.
10. Scheen A. De l'athérosclérose à l'athérombose: D'une pathologie chronique silencieuse à un accident aigu critique. Revue Médicale de Liège. 2018;73(5-6):224-8.
11. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(8, Supplement):C7-C12.
12. Tedgui A. Athérosclérose | Inserm - La science pour la santé. 2018.
13. Lépori LR. syndrome coronarien aigu. 1 ed2013.
14. Antoniadis AP, Stone PH. Evolving understanding of the heterogeneous natural history of individual coronary artery plaques and the role of local endothelial shear stress. Current opinion in cardiology. 2017;32(6):748-54.
15. SMIRANI R. Implication des parodontites dans L'athérosclérose.
16. Bongard V, Ferrières J. Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention. La revue du praticien. 2006;56(1):79-87.
17. Baudin B, Cohen A, Berthelot-Garcias E, Meuleman C, Dufaitre G, Ederhy S, et al. Données épidémiologiques des maladies cardiovasculaires et prise en charge des accidents cardiovasculaires. Revue francophone des laboratoires. 2009;2009(409):27-39.
18. Thiombiano L, Mbaye A, Sarr S, Ngaïde A, Kane A, Diao M, et al., editors. Prévalence de la dyslipidémie dans la population rurale de Guéoul (Sénégal). Annales de Cardiologie et d'Angéiologie; 2016: Elsevier.
19. Guertin J. Impact de la lipoprotéine (a) sur les maladies cardiovasculaires en fonction du sexe. 2020.
20. Scheen A, RADERMECKER R, PHILIPS J-C, RORIVE M, DE FLINES J, Paquot N. Recommandations européennes pour la prise en charge du diabète, du pré-diabète et des maladies cardio-vasculaire. 1ere partie. Gestion du diabète et des facteurs de risque cardio-vasculaire. Revue medicale de Liège. 2013;68(11):585-92.
21. Rorive M, Letiexhe M, Scheen A, Ziegler O. Obésité et diabète de type 2. Revue Médicale de Liège. 2005;60(5-6):374-82.
22. Perrine A, Lecoffre C, Blacher J, Olié V. L'hypertension artérielle en France: prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006. Revue de Biologie Médicale. 2019;347.
23. Wilkins K, Campbell NR, Joffres MR, McAlister FA, Nichol M, Quach S, et al. Tension artérielle des adultes au Canada. Rapports sur la santé. 2010;21(1):1-11.
24. Gisle L, Demarest S. La consommation de tabac. Enquête de santé. 2013.

25. Vincelet C, Galli J, Grémy I. Surpoids et obésité en Ile-de-France. Observatoire Régional de Santé d'Île-de-France. 2006.
26. Poirier P, Després J-P. Obésité et maladies cardiovasculaires. *M/S: médecine sciences*. 2003;19(10):943-9.
27. Essiambre R. Maladie coronarienne et athéromatose périphérique.
28. Hermans C, Dessomme B, Lambert C, Deneys V, editors. Malformations veineuses et coagulopathie. *Annales de chirurgie plastique esthétique*; 2006: Elsevier.
29. Signes E. Syndrome coronarien aigu.
30. Revol B, Chittaro C, Frey P, Ferrando S, Guérin F, Pineau-Blondel E, et al. Syndrome coronarien aigu associé au dronabinol. *Thérapies*. 2020;75(3):309-11.
31. Lorgis L, Zeller M, Beer JC, Lagrost AC, Buffet P, L'Huillier I, et al. Épidémiologie du syndrome coronaire aigu en Europe. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2007;56:S2-S7.
32. Bonnefoy É, Kirkorian G. La mortalité des syndromes coronariens aigus. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2011;60(6):311-6.
33. Pop C, Matei C, Petris A. Anticoagulation in Acute Coronary Syndrome: Review of Major Therapeutic Advances. *American Journal of Therapeutics*. 2019;26(2):e184-e97.
34. Bonnefoy E, Sanchez I. Syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST en médecine d'urgence. *EMC-Anesthésie-Réanimation*. 2005;2(4):205-18.
35. Batard E, Trewick D, Gueffet J, Le Conte P, Potel G. Le syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST aux urgences. *Réanimation*. 2004;13(8):507-15.
36. Charpentier S, Dehours E, Pereira A, Lauque D. Stratification du risque des syndromes coronariens aigus (ST+ et non ST+). *Textes du 6e Congrès de la Société Française de Médecine Urgence SFMU Paris*. 2012.
37. Juliard J-M. Prise en charge pharmacologique (antiagrégants, anticoagulants) du syndrome coronarien aigu. *Réanimation*. 2010;19(2):95-102.
38. Daga LC, Kaul U, Mansoor A. Approach to STEMI and NSTEMI. *J Assoc Physicians India*. 2011;59(Suppl 12):19-25.
39. La Combe B, Borie R. Douleurs thoraciques. 2012.
40. Bensouda C, Otel I, Danchin N. Aspects cliniques des syndromes coronariens aigus. *médecine/sciences*. 2004;20(4):402-7.
41. Taboulet P. Diagnostic ECG du syndrome coronarien aigu. Partie 1. L'ECG normal, les variantes et anomalies fréquentes. *Annales françaises de médecine d'urgence*. 2013;3(1):20-7.
42. Zeller M, Cottin Y. Les troponines. *BioTribune Magazine*. 2004;11(1):30-2.
43. DELAI U. Syndromes coronariens aigus: quel score de risque (TIMI, GRACE, PURSUIT) choisir?
44. Lefèvre G, Laperche T. Marqueurs biochimiques du syndrome coronarien aigu (SCA). *Revue francophone des laboratoires*. 2009;2009(409):51-7.
45. Charpentier S, Dehours É, Pereira A, Lauque D. Prise en charge des syndromes coronariens aigus non ST+: du diagnostic à la prise en charge thérapeutique aux urgences. *Médecine thérapeutique*. 2012;18(2):79-88.
46. Bonnet P. Prise en charge des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) avec l'évaluation du risque hémorragique général et local en odontologie: Université Toulouse III-Paul Sabatier; 2020.
47. Delavenne X, Laporte S, Mismetti P. Nouveaux anticoagulants. *Rev Med Suisse*. 2014;10:319-24.
48. EL YOUSOUFI Y. LES AVK: PLACE ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE 2020.
49. Brionne-Francois M, Le Querrec A, Lasne D, editors. Mesure délocalisée de l'INR pour la surveillance des traitements par antivitamine K. *Annales de Biologie Clinique*; 2013.
50. LES ANTIVITAMINES K. Cibles des traitements anticoagulants.
51. Magnan C. MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES.
52. Corsini A, Ferri N, Proietti M, Boriani G. Edoxaban and the Issue of drug-drug interactions: from pharmacology to clinical practice. *Drugs*. 2020;80:1065-83.

53. Huisman MV, Klok FA. Pharmacological properties of betrixaban. *European Heart Journal Supplements*. 2018;20(suppl_E):E12-E5.
54. Faure S. Héparines non fractionnées. *Actualités Pharmaceutiques*. 2013;52(522):53-5.
55. MOLÉCULAIRE HDBP. Les héparines de bas poids moléculaire.
56. Dey S, Lo H-J, Wong C-H. Programmable One-Pot Synthesis of Heparin Pentasaccharide Fondaparinux. *Organic Letters*. 2020;22(12):4638-42.
57. Meddahi S, Samama M. Les inhibiteurs directs de la thrombine, l'hirudine, la bivalirudine, l'argatroban, et le dabigatran etexilate. *Journal des maladies vasculaires*. 2011;36(1):24-32.
58. Van Cott EM, Roberts AJ, Dager WE, editors. *Laboratory monitoring of parenteral direct thrombin inhibitors*. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2017: Thieme Medical Publishers.
59. Guertin KR, Choi Y-M. The discovery of the Factor Xa inhibitor otamixaban: from lead identification to clinical development. *Current medicinal chemistry*. 2007;14(23):2471-81.
60. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018;39(2):119-77.
61. Silvain J, O'Connor SA, Yan Y, Kerneis M, Hauguel-Moreau M, Zeitouni M, et al. Biomarkers of Thrombosis in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Substudy of the ATOLL Trial Comparing Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. 2018;18(6):503-11.
62. Schiele F. Fondaparinux and acute coronary syndromes: update on the OASIS 5-6 studies. *Vascular health and risk management*. 2010;6:179-87.
63. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbühler M, Gagnor A, Calabrò P, et al. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*. 2015;373(11):997-1009.
64. Thomas D, Giugliano RP. ExTRACT-TIMI 25 in perspective: key lessons regarding enoxaparin as an adjunct to fibrinolytic therapy. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2009;27(1):1-10.
65. Hedayati T, Yadav N, Khanagavi J. Non-ST-Segment Acute Coronary Syndromes. *Cardiology clinics*. 2018;36(1):37-52.
66. Erlinge D, Koul S, Omerovic E, Fröbert O, Linder R, Danielewicz M, et al. Bivalirudin versus heparin monotherapy in non-ST-segment elevation myocardial infarction. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2019;8(6):492-501.
67. Steg PG, Mehta S, Jolly S, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, et al. Fondaparinux with Unfractionated heparin during Revascularization in Acute coronary syndromes (FUTURA/OASIS 8): a randomized trial of intravenous unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes initially treated with fondaparinux. *American heart journal*. 2010;160(6):1029-34, 34.e1.
68. Robert-Ebadi H, Boehlen F. Anticoagulation orale au long cours: indications et problèmes. *Revue médicale suisse*. 2008(143):343-9.
69. Caterina RD, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Oral anticoagulants in coronary heart disease (Section IV) Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*. 2016;115(04):685-711.
70. Altiok E, Marx N. Oral Anticoagulation. *Deutsches Arzteblatt international*. 2018;115(46):776-83.
71. PETRONI T. En dehors de la FA, quelles sont les autres indications validées ou à venir?
72. Cayla G, Leclercq F, Cornillet L, Ledermann B, Schmutz L, Lattuca B. Les anticoagulants oraux directs dans la maladie coronaire. *La Presse Médicale*. 2017;46(7, Part 1):714-8.
73. Lopes RD, Vora AN, Liaw D, Granger CB, Darius H, Goodman SG, et al. An open-Label, 2 × 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or

percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. *American heart journal*. 2018;200:17-23.

74. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal*. 2021;42(5):373-498.

75. Lip GY. Implications of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *The American journal of medicine*. 2011;124(2):111-4.

76. Khan SU, Osman M, Khan MU, Khan MS, Zhao D, Mamas MA, et al. Dual Versus Triple Therapy for Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2020;172(7):474-83.

77. McCarthy CP, Murphy S, Venkateswaran RV, Singh A, Chang LL, Joice MG, et al. Left Ventricular Thrombus: Contemporary Etiologies, Treatment Strategies, and Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(15):2007-9.

78. McCarthy CP, Vaduganathan M, McCarthy KJ, Januzzi JL, Jr., Bhatt DL, McEvoy JW. Left Ventricular Thrombus After Acute Myocardial Infarction: Screening, Prevention, and Treatment. *JAMA cardiology*. 2018;3(7):642-9.

79. Yassin AS, Abubakar H, Mishra T, Adam O, Hartman M, Pahuja M, et al. Rivaroxaban for Left Ventricular Thrombus. *Am J Ther*. 2019;26(4):e511-e5.

80. Albabtain MA, Alhebaishi Y, Al-Yafi O, Kheirallah H, Othman A, Alghosoon H, et al. Rivaroxaban versus warfarin for the management of left ventricle thrombus. *The Egyptian heart journal : (EHJ) : official bulletin of the Egyptian Society of Cardiology*. 2021;73(1):41.

81. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2010;363(10):930-42.

82. Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, Valgimigli M, Angiolillo DJ. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Dual Antiplatelet Therapy: JACC Guideline Comparison. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(23 Pt A):2915-31.

83. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10127):1274-84.

84. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, Bosch J, Neumann C, Widimsky P, et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(25):3271-80.

85. Kedhi E, Fabris E, van der Ent M, Buszman P, von Birgelen C, Roolvink V, et al. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;363:k3793.

86. Dellborg M, Bonaca MP, Storey RF, Steg PG, Im KA, Cohen M, et al. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy*. 2019;5(4):200-6.

87. Costa F, van Klaveren D, Colombo A, Feres F, Räber L, Pilgrim T, et al. A 4-item PRECISE-DAPT score for dual antiplatelet therapy duration decision-making. *American heart journal*. 2020;223:44-7.

88. Coulibaly S, Diall I, Menta I, Diakité M, Ba H, Diallo N, et al. Le Syndrome Coronarien Aigu dans le Service de Cardiologie du CHU du Point G: Prévalence, Clinique, Thérapeutique et Évolution. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE*. 2018;19(3).

89. MARBOUH M. Prise en charge du syndrome coronarien aigu au centre hospitalier provincial de Kénitra 2017.

90. Hamouda A. LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME CORONARIEN AIGU AVEC SUS DÉCALAGE DE ST DANS LA RÉGION DU CENTRE EST DE LA TUNISIE DÈS LA PHASE PRE-HOSPITALIÈRE: Faculté de Medecine de Sousse; 2017.
91. ELFIKRI M, QAMOUISS Y. 4TPrise en charge du syndrome coronarien 4TAigu aux urgences de l'hôpital militaire 4TAvicenne (à propos de 30 cas).
92. BERECHID K. Les syndromes coronariens aigus ST+ et ST-troponine+ dans un service des urgences Marocain 2012.
93. Addad F, Gouider J, Boughzela E, Kamoun S, Boujenah R, Haouala H, et al., editors. Prise en charge de l'infarctus du myocarde en Tunisie: résultats préliminaires du registre FAST-MI Tunisie de la Société tunisienne de cardiologie et de chirurgie cardiovasculaire. Annales de cardiologie et d'angiologie; 2015: Elsevier.

Annexes

ANNEXE I

Fiche d'exploitation

-Age : 30-45

45-65

>65

-Sexe : Homme Femme

-ATCD : Personnels :

Familiaux :

-Facteurs de risque modifiables :

- Dyslipidémie
- Obésité
- Diabète
- HTA
- Tabagisme
- Sédentarité
- Stress

-Motif d'hospitalisation :

Douleurs thoraciques : typique atypique

-Maladie :

- Angine de poitrine instable
- SCA avec sus-décalage du segment ST (STEMI)
- SCA sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI)

Stade Killip :

-Examens de diagnostic :

- ECG :
Arythmie : FC :
Type d'anomalie :
 - Ischémie
 - LésionTerritoire :
- ETI :
-FEVG :
-cinétique :
-thrombus : oui non
- Marqueurs d'ischémie et de nécrose cardiaque :

Résumé :

Objectifs. — Déterminer les principales règles de prescription des anticoagulants parentéraux et oraux dans la prise en charge des syndromes coronariens aigus (SCA) au sein de service de cardiologie du CHUT et les comparer avec les données des dernières recommandations internationales.

Matériels et méthodes. — Nous avons mené une étude rétrospective, descriptive a visée évaluative réalisée sur 220 dossiers des patients atteints de SCA au sein de service de cardiologie du CHUT, entre Janvier 2019 et Février 2021.

Résultats. — Dans notre étude l'âge moyen était de 63.98 ± 12.93 ans avec une prédominance masculine, tous les patients présentant une Arythmie complète par Fibrillation Auriculaire (ACFA) ou un thrombus intra vg ont bénéficié d'une anticoagulation orale répartie en 14.1% pour les AVK et 0.9% pour les AOD, 54,8% des patients avec thrombus prenaient les AVK comme traitement de référence, tandis que les patients avec ACFA recevaient 45,20 % du même traitement, l'anticoagulation parentérale notamment l'énoxaparine était utilisé chez 96.40% des cas vs 3.6% pour HNF, la trithérapie a été adoptée dans 86.80% des cas incluant les 3 types de SCA entre autres les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) et les patients subissant une angioplastie.

Conclusion. — l'analyse de différentes situations dans notre étude nous a mené à conclure que la gestion des anticoagulants dans le service de cardiologie du CHUT respecte les recommandations internationales.

Mots clés : SCA, anticoagulant, dernières recommandations, ACFA, thrombus.

Summary:

Objectives. — To determine the main rules for prescribing parenteral and oral anticoagulants in the management of acute coronary syndromes (ACS) in the cardiology department of University Hospital Tlemcen and to compare them with the latest international recommendations.

Materials and methods. — We achieved a retrospective, descriptive, evaluative study of 220 records of patients with ACS in the cardiology department of CHUT, between January 2019 and February 2021.

Results. — In our study the mean age was 63.98 ± 12.93 years with a male predominance, all patients with complete Atrial Fibrillation Arrhythmia (CAFA) or thrombus received oral anticoagulation divided into 14.1% for antivitamin k and 0.9% for direct oral anticoagulant, 54.8% of patients with thrombus were taking antivitamin k as reference treatment, while patients with complete Atrial Fibrillation Arrhythmia were receiving 45.20% of the same treatment, parenteral anticoagulation, notably enoxaparin, was used in 96.40% of cases vs. 3.6% for UFH, triple therapy was adopted in 86.80% of cases, including the 3 types of ACS, among others patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf) and patients undergoing angioplasty

Conclusion. — The analysis of different situations in our study led us to conclude that the management of anticoagulants in the cardiology department of University Hospital Tlemcen respects international recommendations.

Key words: ACS, anticoagulant, latest recommendations, CAFA, thrombus.

ملخص:

الاهداف: تحديد القواعد الرئيسية لوصف مضادات التخثر الوريدية والفموية في علاج متلازمات الشريان التاجي الحادة في قسم أمراض القلب في مستشفى جامعة تلمسان ومقارنتها بالبيانات الواردة من أحدث التوصيات الدولية.

الوسائل والطرق: أجرينا دراسة رجعية، وصفية وتقييمية أجريت على 220 ملفاً لمرضى يعانون من متلازمة الشريان التاجي الحاد في قسم أمراض القلب في مستشفى جامعة تلمسان، بين يناير 2019 وفبراير 2021.

النتائج: في دراستنا، كان متوسط العمر 63.98 ± 12.93 عاماً مع أغلبية الذكور، استفاد جميع المرضى الذين يعانون من عدم انتظام ضربات القلب الكامل للرجفان الأذيني أو تخثر داخل البطين الأيسر من مضادات التخثر الفموية الموزعة في 14.1% لـ مضادات الفيتامين ك و 0.9% لـ مضادات التخثر الفموية المباشرة، 54.8% من المرضى الذين يعانون من تخثر داخل البطين الأيسر يأخذون مضادات الفيتامين ك كعلاج قياسي، بينما تلقى المرضى الذين يعانون من عدم انتظام ضربات القلب الكامل للرجفان الأذيني 45.20% من نفس العلاج، تم استخدام مضادات التخثر بالحقن بما في ذلك enoxaparin في 96.40% من الحالات مقابل 3.6% للهيبارين الغير مجزأ، وتم تكييف العلاج الثلاثي في 86.80% من الحالات بما في ذلك جميع أنواع متلازمات الشريان التاجي الحادة و المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني غير الصمامي والذين يخضعون لعملية رأب الأوعية.

الخاتمة: قادنا تحليل المواقف المختلفة في دراستنا إلى استنتاج أن إدارة مضادات التخثر في قسم أمراض القلب في مستشفى جامعة تلمسان يتوافق مع التوصيات الدولية.

الكلمات الرئيسية: متلازمة الشريان التاجي الحاد، مضاد للتخثر، أحدث التوصيات، عدم انتظام ضربات القلب الكامل للرجفان، تخثر داخل البطين الأيسر.

