

INTRODUCTION..... 21

1. GENERALITES SUR LA MALADIE CORONARIENNE 22

1.1. <u>Définition</u>	22
1.1.1. Syndrome coronarien stable.....	22
1.1.2. Syndrome coronarien aigu	22
1.1.2.1. Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST	22
1.1.2.2. Syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment S	23
1.2. <u>Epidémiologie</u>	24
1.3. <u>Physiopathologie de la maladie coronarienne</u>	25
1.3.1. Etiologie athérosclérotique	25
1.3.2. Etiologie non athérosclérotique	29
1.4. <u>Facteurs de risque</u>	30
1.4.1. Facteurs de risque non modifiables.....	30
1.4.1.1. Age	30
1.4.1.2. Sexe	30
1.4.1.3. Hérité coronarienne	31
1.4.2. Facteurs de risque modifiables.....	31
1.4.2.1. Tabagisme	31
1.4.2.2. Hypertension artérielle	32
1.4.2.3. Diabète	33
1.4.2.4. Dyslipidémies.....	33
1.4.2.5. Surpoids/ obésité	34
1.4.2.6. Sédentarité.....	35
1.4.3. Calcul du risque cardiovasculaire global	36
1.5. Diagnostic.....	37
1.5.1. Syndrome coronarien stable.....	37
1.5.1.1. Signes fonctionnels	37
1.5.1.2. Probabilité pré-test	37

1.5.1.3.	Explorations non invasives	39
1.5.1.4.	Coronarographie.....	41
1.5.2.	Syndrome coronarien aigu	42
1.5.2.1.	Signes fonctionnels	42
1.5.2.2.	Explorations non invasives	42
1.5.2.3.	Coronarographie.....	46
1.5.3.	Vers un nouveau mode de dépistage des maladies coronariennes.....	46
1.6.	Pronostic	47
1.6.1.	Syndrome coronarien stable.....	47
1.6.2.	Syndrome coronarien aigu	49
1.6.2.1.	Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST	49
1.6.2.2.	Syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST.....	50
2.	TRAITEMENT MEDICAMENTEUX	51
2.1.	<u>Traitement de crise</u>	52
2.1.1.	Agents vasodilatateurs	52
2.1.2.	Reperfusion coronaire	53
2.1.2.1.	Angioplastie transluminale.....	53
2.1.2.2.	Fibrinolyse.....	53
2.1.2.3.	Pontage aortocoronarien.....	58
2.2.	<u>Traitement de fond</u>	59
2.2.1.	Anti ischémique	59
2.2.1.1.	Bêtabloquants	59
2.2.1.2.	Inhibiteurs des canaux calciques	64
2.2.1.3.	Inhibiteur du courant pacemaker IF	67
2.2.1.4.	Dérivés nitrés	69
2.2.1.5.	Autres vasodilatateurs	70
2.2.2.	Anti agrégant plaquettaire	73
2.2.2.1.	Aspirine	73

2.2.2.2.	Inhibiteurs des récepteurs P2Y12.....	74
2.2.2.3.	Anti- GP IIb/IIIa.....	76
2.2.3.	Hypolipémiant.....	79
2.2.3.1.	Inhibiteurs de la HMG CoA reductase.....	79
2.2.3.2.	Ezetimibe.....	82
2.2.4.	Bloqueurs du système rénine – angiotensine – aldostérone.....	83
2.2.4.1.	Inhibiteur de l’enzyme de conversion	83
2.2.4.2.	Antagoniste du récepteur à l’angiotensine II	86
2.2.4.3.	Anti aldostérone	87
2.2.5.	Anticoagulant.....	88
2.2.5.1.	Inhibiteurs indirects de la cascade de coagulation	88
2.2.5.2.	Inhibiteurs directs du facteur de Stuart	91
2.2.5.3.	Inhibiteurs directs de la thrombine.....	92
2.2.6.	Traitement des autres facteurs de risque	93
2.2.7.	Vaccin contre la grippe	94

3. EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT CORONARIEN ... 95

3.1.	<u>Suivi du patient atteint d’une maladie coronarienne</u>	95
3.1.1.	Réadaptation cardiovasculaire chez l’adulte.....	95
3.1.2.	Différents acteurs de santé	96
3.1.2.1.	Cardiologue	96
3.1.2.2.	Médecin généraliste	97
3.1.2.3.	Pharmacien.....	97
3.1.2.4.	Autres	98
3.1.3.	Arrêt de travail	98
3.2.	<u>Gestion du traitement</u>	99
3.2.1.	Comprendre les objectifs thérapeutiques	99
3.2.1.1.	Soulager les symptômes.....	99
3.2.1.2.	Prévenir l’apparition d’événements cardiovasculaires.....	100
3.2.2.	Amélioration de l’observance	100

3.2.2.1.	Gestion des oublis	100
3.2.2.2.	Gestion des interactions médicamenteuses	101
3.2.2.3.	Problèmes liés aux voyages	102
3.2.3.	Amélioration de l'autonomie du patient	104
3.2.3.1.	Automédication du patient	104
3.2.3.2.	Gestion des effets indésirables de chaque médicament	105
3.2.3.3.	Education à l'autosurveillance	109
3.2.3.4.	Comprendre la nécessité de faire des bilans biologiques.....	111
3.2.3.5.	Repérer les signes d'un syndrome coronarien aigu.....	112
3.2.3.6.	Impliquer l'entourage.....	112
3.3.	<u>Alimentation</u>	113
3.3.1.	Conséquences d'une mauvaise alimentation sur les maladies coronariennes.....	113
3.3.2.	Caractéristiques d'une alimentation cardioprotectrice.....	113
3.3.3.	Bénéfices et risques de la consommation d'alcool	115
3.4.	<u>Activité physique</u>	116
3.4.1.	Rôle de l'activité physique sur l'athérosclérose	116
3.4.2.	Bénéfices et risques de la pratique d'une activité physique.....	116
3.4.3.	Réadaptation à l'effort	118
3.5.	<u>Tabac</u>	120
3.5.1.	Rôle du tabac sur l'athérosclérose	120
3.5.2.	Aide au sevrage.....	120
3.5.2.1.	Substituts et médicaments	120
3.5.2.2.	Consultation de tabacologie	122
3.5.2.3.	Prise en charge sécurité sociale.....	123
3.6.	<u>Répercussions psychologiques</u>	124
CONCLUSION		126

Liste des tableaux :

Tableau 1. Tableau de correspondance entre les facteurs de risque cardiovasculaires et l'objectif thérapeutique. (AFSSAPS, 2005) -----	34
Tableau 2. Tableau d'estimation de la probabilité pré-test en fonction de l'âge, du sexe et du type de douleur thoracique. (Montalescot G. et al, 2013) -----	38
Tableau 3. Tableau de synthèse des « fonctions disponibles pour chaque type d'imagerie cardiaque. » (HAS, Mars 2015) -----	46
Tableau 4. Tableau de posologie des dérivés nitrés ayant une AMM dans le SCS. -----	52
Tableau 5. Traitement médicamenteux suivant l'angioplastie. (ANSM, 2012) -----	55
Tableau 6. Tableau de posologie des fibrinolytiques possédant l'AMM dans le SCA. -----	56
Tableau 7. Traitement médicamenteux suivant le pontage aorto-coronarien. (ANSM, 2012)	58
Tableau 8. Caractéristiques des différents bêta-bloquants. -----	61
Tableau 9. Tableau de posologie des bêta-bloquants possédant une AMM dans le traitement du SCS. -----	61
Tableau 10. Tableau de posologie des bêta-bloquants possédant une AMM dans le traitement du SCA. -----	62
Tableau 11. Tableau de posologie des IC possédant une AMM dans le traitement du SCS.-	65
Tableau 12. Tableau de posologie des IC possédant une AMM dans le traitement du SCA ST-. -----	65
Tableau 13. Tableau de posologie des IC possédant une AMM dans le traitement du SCA ST+. -----	66
Tableau 14. Tableau de posologie de l'ivabradine dans le traitement du SCS.-----	68
Tableau 15. Tableau de posologie des dérivés nitrés dans le traitement du SCS.-----	69
Tableau 16. Tableau de posologie des dérivés nitrés dans le traitement du SCA. -----	70
Tableau 17. Tableau de posologie du nicorandil dans le traitement du SCS.-----	71
Tableau 18. Tableau de posologie du molsidomine dans le traitement du SCS. -----	72
Tableau 19. Tableau de posologie du molsidomine dans le traitement de l'angor instable.--	72
Tableau 20. Spécialités d'aspirine présentant une AMM dans le traitement du SCS. -----	73
Tableau 21. Spécialités d'aspirine présentant une AMM dans le traitement du SCA. -----	73
Tableau 22. Tableau de posologie du clopidogrel, utilisé en 2 ^{ème} intention dans le SCS. ----	75

Tableau 23. Tableau de posologie des inhibiteurs des récepteurs P2Y12 ayant une AMMA dans le SCA. -----	75
Tableau 24. Tableau de posologie des anti- CP IIb/IIIa dans le traitement du SCA ST-, -----	77
Tableau 25. Tableau de posologie des anti- GP IIb/IIIa dans le traitement du SCA ST+, -----	78
Tableau 26. Tableau de posologie des statines présentant une AMM dans le traitement du SCS et du SCA. -----	80
Tableau 27. Tableau de posologie des spécialités comprenant l'ézetimibe utilisées dans la prévention secondaire du SCA. -----	82
Tableau 28. Tableau de posologie des IEC possédant une AMM dans le SCA ST+, -----	84
Tableau 29. Tableau de posologie des sartans présentant une AMM dans le SCA ST+, -----	86
Tableau 30. Tableau de posologie de l'éplerenone utilisé dans le traitement du SCA ST+, -	87
Tableau 31. Tableau de posologie des inhibiteurs indirects de la coagulation présentant une AMM dans le SCA ST-, -----	89
Tableau 32. Tableau de posologie des inhibiteurs indirects de la coagulation présentant une AMM dans le SCA ST+, -----	90
Tableau 33. Tableau de posologie du fondaparinux utilisé dans le SCA. -----	91
Tableau 34. Tableau de posologie du bivalirubine dans le traitement du SCA ST-, -----	92
Tableau 35. Tableau de posologie du bivalirubine dans le traitement du SCA ST+, -----	93
Tableau 36. Durée de l'arrêt de travail suite à une angioplastie ou un pontage en fonction de la profession. (HAS, 2011) -----	98
Tableau 37. Durée de l'arrêt de travail post-infarctus en fonction de la profession. (HAS, 2011) -----	99
Tableau 38. Recommandations concernant les apports alimentaires en macronutriments. (ANSES, décembre 2016) -----	113

Liste des figures :

Figure 1. Graphique représentant la prévalence de la maladie coronarienne en fonction de l'âge et du sexe. (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Décembre 2015)

----- 25

Figure 2. Dessin de synthèse montrant les différents stades de l'athérosclérose. ----- 29

Figure 3. Stratégie de reperfusion d'un SCA ST+ non compliqué avant la cardiologie. (HAS, 2006) ----- 57

Figure 4. Pyramide du régime méditerranéen. (Thierrysouccar.com, consulté le 25 avril 2017)

-----114

Figure 5. Correspondance d'un verre selon les alcools utilisés. (INPES, 2004)-----115

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AVC : Accident vasculaire cérébral

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ASI : Activité sympathomimétique intrinsèque

BNP : Peptide natriurétique cérébral

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CPK : Créatines phosphokinases

DHP : Dihydropyridines

ECG : Electrocardiogramme

FDR : Facteur de risque

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

HDL : Lipoprotéine de haute densité

HTA : Hypertension artérielle

IC : Inhibiteurs calciques

ICP : Intervention coronarienne percutanée

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IDM : Infarctus du myocarde

LDL : Lipoprotéine de basse densité

MET : Metabolic Equivalent Task

NO : Monoxyde d'azote

PA : Pression artérielle

PAS : Pression artérielle systolique

PAD : Pression artérielle diastolique

PPT : Probabilité pré-test

SCS : Syndrome coronarien stable

SCA : Syndrome coronarien aigu

ST- : Sans sus décalage du segment ST

ST+ : Avec sus décalage du segment ST

TG : Triglycérides

TNS : Traitement nicotinique de substitution

Introduction

Les maladies cardiovasculaires représentent la **première cause de mortalité chez l'adulte dans le monde** (OMS, Janvier 2015), ainsi que la deuxième cause en France. (Aouba A. et al, 2011) Malgré les avancées dans la prise en charge de ces maladies, celles-ci restent un enjeu majeur de santé publique.

Parmi les maladies cardiovasculaires, cette thèse portera sur les **maladies coronariennes**. Pour rappel, les artères coronaires ont pour rôle de perfuser le myocarde. Au repos, celles-ci sont programmées afin d'apporter, sans modification de leur morphologie, de l'oxygène et des nutriments au cœur. A l'effort, leur rôle est de se dilater afin de répondre aux nouveaux besoins en oxygène du myocarde.

En situation pathologique, une diminution voire une interruption du flux coronarien s'installe progressivement, limitant la perfusion myocardique. A cet instant, une cascade d'événement s'enclenche passant par des perturbations métaboliques, puis des dysfonctions ventriculaires diastoliques et systoliques et enfin, des modifications électriques. Le tout à l'origine de la douleur thoracique. On s'intéresse dans ce travail à l'ensemble des maladies coronariennes regroupées sous les noms de **syndrome coronarien stable** et **syndrome coronarien aigu**.

Cette thèse a pour vocation de faire une synthèse bibliographique concernant la prise en charge thérapeutique et éducative du patient coronarien et de mettre l'accent sur le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement de celui-ci.

Dans une première partie, nous présenterons les généralités sur les maladies coronariennes. Puis, nous développerons, dans une deuxième partie, les traitements médicamenteux utilisés aujourd'hui en France. Enfin, dans la troisième et dernière partie, nous introduirons la notion d'éducation thérapeutique du patient coronarien ainsi que le rôle du pharmacien d'officine dans celle-ci. Ces différents thèmes permettront de définir le **pharmacien d'officine comme acteur de santé** et maillon clé dans la prise en charge des maladies coronariennes.

1. GENERALITES SUR LA MALADIE CORONARIENNE

1.1. Définition

1.1.1. Syndrome coronarien stable

Le syndrome coronarien stable (SCS) correspond à un déséquilibre entre les apports et la consommation en oxygène du myocarde, lié à une ischémie myocardique transitoire ou hypoxie. (Montalescot G. et all, 2013)

L'angor typique réunit trois critères principaux :

- Une douleur thoracique dans la région sternale : douleur qualifiée comme constrictive (sensation de serrement, d'écrasement ou d'étau) et irradiante vers la mâchoire, le bras (gauche principalement), la région cervicale et l'épigastre.
- Survient lors d'un effort : exercice physique, émotion intense ou tout autre stress.
- Cède habituellement : au repos et/ou par un dérivé nitré en quelques minutes.

Certaines formes atypiques peuvent cependant apparaître lorsque deux des trois critères précédents sont présents. Certaines douleurs angineuses peuvent survenir spontanément ou se caractériser par un essoufflement, des malaises, des brûlures, de la fatigue, des nausées, de l'agitation. (Montalescot G. et all, 2013)

1.1.2. Syndrome coronarien aigu

Le syndrome coronarien aigu (SCA) est une coronaropathie se traduisant par une ischémie myocardique aigue. Contrairement au SCS, la sténose coronaire se retrouve également au repos, en étant soit complète, soit subtotale.

1.1.2.1. Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST

Les SCA, sans sus-décalage du segment ST (ST-) traduisent une insuffisance du débit coronaire s'exprimant par une symptomatologie douloureuse habituellement spontanée et transitoire. Ce

syndrome coronarien n'est pas systématiquement lié à une élévation de la troponinémie. Il peut correspondre à un angor instable ou à un infarctus du myocarde (IDM) sans décalage du segment ST.

Le SCA ST- typique réunit plusieurs critères :

- Une douleur ou une pression dans la région rétrosternale : cette douleur irradie vers le bras gauche, la mâchoire et le cou.
- Douleur intermittente (durant plusieurs minutes) ou persistante.
- Plus ou moins associé à d'autres symptômes tels que de l'hypersudation, des nausées, des douleurs abdominales, une dyspnée ou une syncope.

(Hamm C.W. et all, 2011)

Des présentations atypiques peuvent cependant apparaître et se présenter comme des douleurs épigastriques, une indigestion, des douleurs thoraciques à type de coups de couteaux, des douleurs thoraciques avec fonctionnalités pleurétiques ou une augmentation de la dyspnée. (Hamm C. W. et all, 2011)

1.1.2.2. Syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST

Les SCA, avec sus- décalage du segment ST (ST+) traduisent une occlusion coronaire aigüe s'exprimant par une symptomatologie douloureuse persistante, une anomalie électrocardiographique caractérisée par le sus- décalage du segment ST, ainsi que par une élévation de la troponinémie. (Thygesen K. et all, 2007) Ces données cliniques sont révélatrices d'une nécrose du tissu myocardique et sont donc à l'origine de l'IDM.

Il existe cinq types d'IDM selon leur manifestation clinique et leur prise en charge : (Thygesen K. et all, 2012)

Type 1 : IDM spontané est représenté par une cascade d'événements commençant par une érosion, une rupture, une ulcération, une fissuration ou une dissection de plaque. S'ensuit la formation d'un thrombus dans une ou plusieurs artères coronaires, ceci est à l'origine d'une ischémie générant au final une nécrose des myocytes.

Type 2 : IDM secondaire à un déséquilibre entre l'offre et la demande en oxygène. Ce déséquilibre peut être le résultat d'un dysfonctionnement endothélial, d'un spasme coronaire, d'une embolie coronaire, d'une anémie, d'un trouble du rythme cardiaque (bradycardie/ tachycardie/ arythmie), d'une tension perturbée (hypotension/ hypertension) ou d'une insuffisance respiratoire.

Type 3 : décès à la suite de symptômes évoquant un IDM dont les valeurs des biomarqueurs ne sont pas disponibles.

Type 4a : IDM associé une angioplastie.

Type 4b : thrombose de stent documentée. (Angioplastie, autopsie)

Type 5 : IDM associé à un pontage aorto-coronarien.

Un IDM typique présente plusieurs critères spécifiques :

- Une douleur thoracique dans la région sternale, semblable à celle d'une crise d'angor. C'est-à-dire constrictive et irradiante vers le bras, la mâchoire et la région cervicale.
- Survient spontanément et se prolonge plus de 20 minutes.
- Ne cède pas sous l'action d'un dérivé nitré.

Cette douleur peut être accompagnée d'angoisse, de nausées, de sueurs, de vomissements ou d'un essoufflement. (Steg G. et al., 2012 ; Hamm C.W. et al., 2011)

1.2. Épidémiologie

Les maladies coronariennes sont considérées comme des affections de longue durée. (Article D322-1, code de la sécurité sociale, 27 avril 2002) (Décret n° 2011-77, 19 janvier 2011)

Au 31 décembre 2015, 1 127 060 personnes étaient en affection de longue durée 13 « maladie coronarienne » avec une prévalence plus importante chez les hommes (71% d'hommes vs 29% de femmes) et augmentant avec l'âge (âge moyen à 72 ans). (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Décembre 2015)

Concernant le syndrome SCA ST-, on compte environ 250 000 cas par an en France ; dont une mortalité à 30 jours qui est passée de 10.9% en 1995 à 3% en 2010. (Danchin N. et al, 2014)

Pour le syndrome SCA ST+, on compte environ 100 000 cas par an en France (HAS, 2008-2013) ; dont une mortalité à 30 jours qui est passée de 13.7% en 1995 à 4.4% en 2010. (Danchin N. et al, 2014)

Ces chiffres peuvent s'expliquer par une amélioration de la prise en charge du patient coronarien, notamment grâce aux progrès thérapeutiques, à la vitesse d'intervention du SAMU ou encore, à la disponibilité des unités de cardiologie (7/7j et 24/24h).

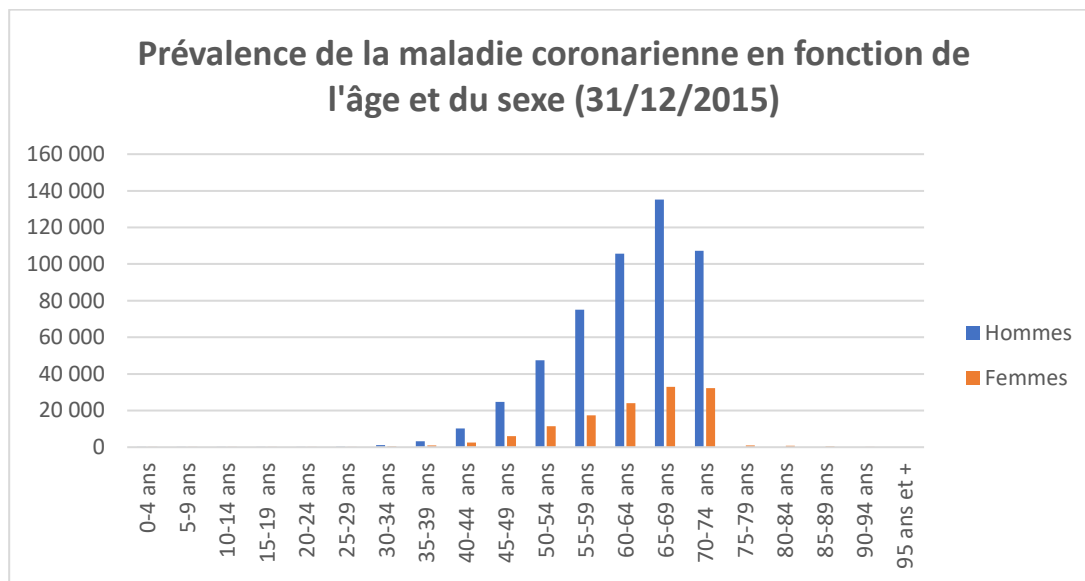


Figure 1. Graphique représentant la prévalence de la maladie coronarienne en fonction de l'âge et du sexe. (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Décembre 2015)

1.3. Physiopathologie de la maladie coronarienne

1.3.1. Étiologie athérosclérotique

Dans la majorité des cas, les maladies coronariennes présentent une étiologie athérosclérotique, c'est-à-dire qu'elles sont le résultat d'un rétrécissement de l'artère coronaire suite au développement d'une plaque d'athérome. La formation de cette plaque est un processus lent qui peut prendre plusieurs années. En effet, l'athérosclérose évolue selon plusieurs stades. (Stary et al, 1995)

La définition de l'OMS en 1954 en était la suivante :

"L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la media." (OMS, 1954)

Avant de développer les différents stades de l'athérosclérose, parlons du déclencheur de l'athérosclérose : le dysfonctionnement endothélial. L'endothélium de l'artère coronaire est composé de cellules épithéliales pavimenteuses qui reposent sur une couche de tissu conjonctif ; le tout forme l'intima. C'est la tunique la plus interne de l'artère, elle est donc en contact direct avec le sang.

L'endothélium présente plusieurs fonctions :

- Perméabilité vasculaire sélective, notamment aux lipoprotéines.
- Vasomotricité, d'où sa capacité à contrôler la vasodilatation artérielle par la production du monoxyde d'azote (NO) sous l'action de la NO synthase.
- Maintien de l'hémostase, notamment par le contrôle de la coagulation sanguine, grâce à l'inhibition de l'adhésion des thrombocytes (agrégation plaquettaire) et des leucocytes.
- Inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses, par la production de NO.

Le dysfonctionnement endothélial provoque donc un déséquilibre des fonctions homéostatiques artérielle, altère la biodisponibilité du NO d'où une diminution de la vasomotricité, une diminution de la coagulation et une augmentation de la prolifération des cellules musculaires lisses. Tout ceci concourt à la progression de l'athérome. (Bonnet J., 2001)

La première étape de l'athérosclérose consiste en la pénétration et l'augmentation des lipoprotéines de basse densité (LDL- cholestérol) dans l'intima de l'artère. Une concentration importante en LDL cholestérol joue donc un rôle majeur dans la formation de la plaque. S'ensuit une oxydation de ces LDL, à partir de mécanismes enzymatiques ou non. Ces LDL oxydées sont ensuite internalisées par les macrophages formant des cellules spumeuses qui restent isolées à ce stade, ce sont les lésions initiales (stade I).

La deuxième étape consiste en la formation de la strie lipidique (stade II), c'est-à-dire l'accumulation des cellules spumeuses par le recrutement de monocytes, qui seront par la suite transformés en macrophage. Ces cellules spumeuses se regroupent alors en amas. En plus des macrophages, on retrouve également des cellules musculaires lisses contenant aussi des dépôts lipidiques. De même, quelques lymphocytes sont également détectés lors de ce stade. Cette étape est encore réversible.

Une fois ces étapes passées, le préathérome (stade III) commence à se former. Il se compose de ce qu'on appelle les gouttelettes lipidiques, c'est-à-dire des lipides extracellulaires se regroupant en agrégats. Ceux-ci s'ajoutent aux cellules spumeuses déjà formées. Cette étape est irréversible.

L'étape suivante, la formation de l'athérome (stade IV), est l'étape clé constituant le cœur lipidique. De nombreux pools de vésicules lipidiques se forment et s'agglutinent. La multiplication de ces pools forme alors le cœur lipidique.

Par la suite se forme la plaque athéromateuse (stade V) qui se compose du cœur lipidique entouré par la chape fibreuse. L'association de ces deux éléments constitue les lésions fibro athéromateuses. Ce tissu fibreux qui isole le cœur lipidique est riche en protéines de matrice extracellulaire (collagène, élastine et protéoglycanes) et en cellules musculaires lisses.

La dernière étape est la formation de la plaque compliquée (stade VI), c'est une étape clé dans l'évolution vers la sténose artérielle, à l'origine d'événements aigus. Elle correspond à une rupture de la plaque d'athérome évoluant vers des phénomènes thrombotiques. Les lésions de cette plaque feront des dégâts proportionnellement importants à la profondeur des fissures. Elles pourront être superficielles avec pour conséquence l'érosion des plaques à leur surface ou plus profonde et toucher le cœur lipidique avec pour conséquence un relargage des gouttelettes lipidiques. (Davies, 1996&1997) (Virmani et al, 2000) Qu'elles soient superficielles ou profondes, ces lésions auront des répercussions négatives entraînant soit des hémorragies ou des occlusions d'artères.

Lors de la rupture de la plaque athéromateuse, l'agrégation plaquettaire au niveau de la zone lésée produit un caillot, plusieurs cas sont alors possibles :

- Soit le caillot se réintègre à l'intérieur de la plaque athéromateuse et concoure ainsi à réduire la lumière vasculaire, sans conséquence clinique immédiate, on parle alors d'angor stable.
- Soit le caillot obstrue brutalement mais partiellement la lumière de l'artère, on parle alors d'angor instable.
- Soit le caillot se fragmente et embolise formant des foyers nécrotiques en aval de l'artère vers les capillaires, on parle alors de SCA ST-.
- Enfin, le caillot peut obstruer totalement et brutalement l'artère coronaire provoquant une ischémie myocardique en aval de l'occlusion, on parle alors de SCA ST+.

Au début, les artères coronaires compenseront d'elles même ce phénomène, c'est ce qu'on appelle le remodelage vasculaire ou élargissement compensateur. En effet, le but de ce remodelage est d'augmenter le diamètre de l'artère afin de retarder la survenue d'une sténose. En revanche, lorsque l'artère a atteint sa capacité maximale de remodelage, toute augmentation de la plaque ne sera plus compensée. (Glagov S. et al, 1987)

Avec une réduction de 50 à 70% de l'artère, l'ischémie apparaît principalement à l'effort. Avec une réduction de plus de 90%, l'ischémie peut apparaître également au repos. (Brasselet C., 2002)

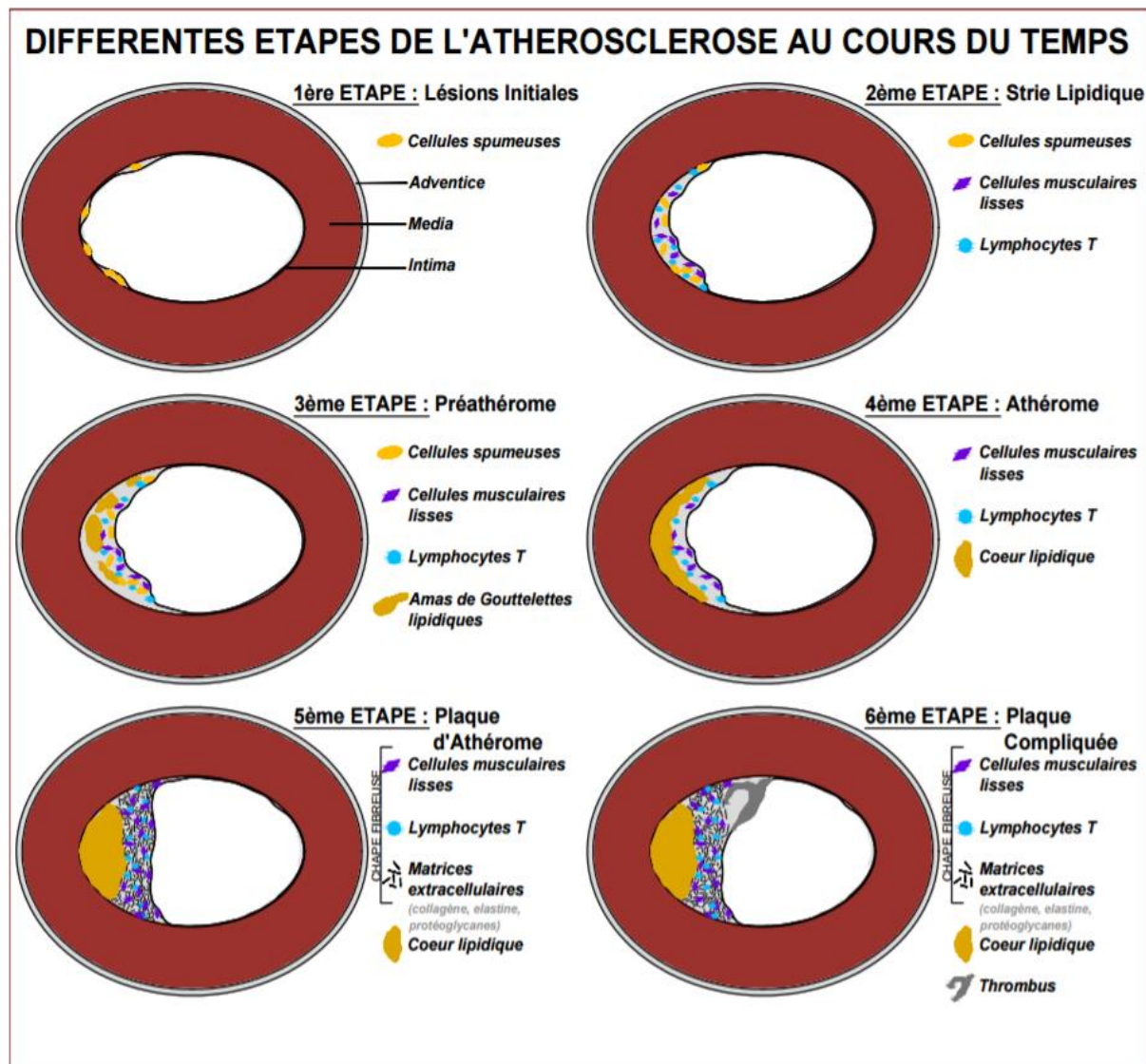


Figure 2. Dessin de synthèse montrant les différents stades de l'athérosclérose.

1.3.2. Étiologie non athérosclérotique

Les maladies coronariennes peuvent également être la conséquence d'une altération fonctionnelle stable des vaisseaux épicaudiques ou de la microcirculation (Vasospasme coronaire, sténose de la valve aortique, anomalie congénitale des artères coronaires...) ou encore de certains traitements médicamenteux (anticancéreux tel que le 5-fluoro-uracile ou radiothérapie médiastinale). (Montalescot G. et al, 2013)

1.4. Facteurs de risque

1.4.1. Facteurs de risque non modifiables

1.4.1.1. Âge

L'âge est considéré comme un facteur de risque (FDR) de maladies cardiovasculaires lorsqu'il dépasse 50 ans chez les hommes et 60 ans chez les femmes. Ce risque augmente avec le vieillissement physiologique des artères. (Assurance maladie, Octobre 2009)

Chez les hommes comme chez les femmes, le pic de prévalence des maladies coronariennes est atteint entre 65 et 69 ans. (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Décembre 2015)

Les principaux effets de l'âge sur le cœur et les artères sont les suivants :

(Swynghedauw B., 2009)

- Rigidification, épaissement et perte d'élasticité de la paroi artérielle.
- Altération de la fonction vasomotrice de l'artère.
- Une des causes de la dysfonction endothéliale.

La conséquence directe de ces effets est une augmentation de la pression artérielle systolique (PAS).

- Epaissement des parois du cœur, hypertrophie du ventricule gauche.
- Diminution des cellules musculaires cardiaques et hypertrophie des myocytes restants.

La conséquence de ces deux derniers effets est une altération des fonctions inotrope et chronotrope du cœur.

1.4.1.2. Sexe

Les hommes sont plus à risque de maladies coronariennes que les femmes. Comme vu précédemment, l'âge d'apparition de la maladie est retardé d'environ 10 ans chez les femmes. (Assurance maladie, Octobre 2009)

De plus, parmi les patients atteints de maladie coronarienne, 71% sont des hommes. (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Décembre 2015)

1.4.1.3. Hérité coronarienne

L'hérité coronarienne concerne les IDM ou mort subite survenus avant 55 ans chez le père ou un parent du 1^{er} degré de sexe masculin ou survenus avant 65 ans chez la mère ou un parent du 1^{er} degré de sexe féminin. (Assurance maladie, Octobre 2009)

1.4.2. Facteurs de risque modifiables

1.4.2.1. Tabagisme

Le tabac représente un FDR cardiovasculaire pour les consommateurs actuels ou sevrés depuis moins de 3 ans. (Assurance maladie, Octobre 2009) 36% des IDM seraient imputables au tabac. (Yusuf, 2004)

Le tabac représente le 2^{ème} FDR cardiovasculaire, derrière le l'hypercholestérolémie. (Yusuf et al, 2004), c'est par ailleurs le principal FDR du patient coronarien jeune. Au-delà du phénomène de dépendance physique provoqué par la nicotine, le tabac est particulièrement dangereux du fait des milliers (environ 4000) de substances nocives qui constituent sa fumée. Notamment le monoxyde de carbone ! A chaque bouffée inspirée, le monoxyde de carbone entre en compétition avec l'oxygène pour se fixer sur l'hémoglobine. Ce mécanisme est à l'origine d'un dérèglement physiologique, par diminution de l'oxygénation des tissus et des différents phénomènes compensatoires pour y palier.

Les principaux effets du tabagisme sur les artères et le cœur sont les suivants :

- Diminution de l'oxygénation des tissus, par baisse de la concentration en oxygène dans le sang.
- Spasmes artériels, par vasoconstriction brutale des artères. Dans de rares cas, une interruption de la circulation sanguine peut se produire par occlusion totale de la paroi, c'est l'angor spastique. (Non développé dans cette thèse)
- Formation des caillots, par agrégation plaquettaire, augmentation de la viscosité du sang (augmentation des globules rouges et blancs) et élévation du taux de fibrinogène.

- Déstabilisation des plaques d'athérome, par inflammation des vaisseaux sanguins à l'origine de rupture de plaques.
- Diminution du taux de lipoprotéine de haute densité (HDL-cholestérol), empêchant le transport du cholestérol des artères vers le foie afin de se faire éliminer.
- Augmentation de l'hypertension artérielle (HTA) et de la fréquence cardiaque, afin de compenser la diminution de l'oxygène dans le sang.

(Fédération française de cardiologie, consulté le 22 mars 2017), (Mesures d'éducation thérapeutique appliquées au stress en cardiologie, Les facteurs de risque cardiovasculaires, consulté le 22 mars 2017)

Le risque est proportionnel à la consommation. Cependant, il est important de noter qu'il n'existe pas de seuil pour lequel la cigarette n'est pas dangereuse niveau cardiovasculaire, y compris pour le tabagisme passif. Le cœur exige une tolérance zéro en matière de tabac ! (Fédération française de cardiologie, consulté le 22 mars 2017)

1.4.2.2. Hypertension artérielle

L'HTA correspond à une augmentation de la pression du sang sur la paroi des artères. La pression artérielle (PA) est considérée comme un FDR lorsqu'elle dépasse 140 (PAS) /90 (PAD) mmHg, qu'elle soit traitée ou non. (HAS, 2016) 23% des IDM seraient attribuables à l'HTA. (Yusuf et al, 2004)

Les principaux effets de l'HTA sur le cœur et les artères sont les suivants :

- Rigidification et épaissements de la paroi artérielle, du fait de l'hyperpression exercée sur les artères. La conséquence en est le rétrécissement du vaisseau.
- Formation ou aggravation des plaques d'athéromes.
- Augmentation de l'activité contractile du cœur pour maintenir un débit sanguin constant, à l'origine d'une hypertrophie du ventricule gauche et d'une diminution de l'inotropisme cardiaque. Cet effet indésirable peut être la cause d'une insuffisance cardiaque. (Non abordé dans cette thèse)

L'HTA accroît donc de manière significative le risque de développer une maladie cardiovasculaire. La prise en charge de cette maladie permet de réduire l'incidence des complications cardiovasculaires. Cependant, en France, le diagnostic en est souvent tardif ou réalisé de manière fortuite, lors d'un examen médical de routine. On dénombre environ 50 % d'hypertendus non diagnostiqués. (Blacher J. et al, 2013)

1.4.2.3. Diabète

Le diagnostic du diabète peut être établi par trois critères indépendants :

- Soit par une glycémie $\geq 1.26\text{g/l}$ (7 mmol/l) après un jeûne de 8h et vérifiée à 2 reprises.
- Soit par une glycémie $\geq 2\text{ g/l}$ (11.1 mmol/l) avec la présence de symptômes tel qu'une polyurie, une polydipsie ou un amaigrissement.
- Soit par une glycémie $\geq 2\text{ g/l}$ (11.1 mmol/l) deux heures après une charge orale de 75 g de glucose.

(HAS, mars 2014)

Les complications du cœur et des artères sont 2 à 3 fois plus importantes chez les diabétiques par rapport au reste de la population. (Fédération française des diabétiques, consulté le 23 mars 2017)

Le diabète est à l'origine de la macroangiopathie définie par deux phénomènes sur les vaisseaux de moyen et gros calibres comme l'artère coronaire :

- L'athérosclérose d'où une augmentation de la plaque d'athérome.
- L'arthérosclérose qui correspond à une calcification progressive des tissus de la media, autrement appelé médiacalcosse. Ceci touche plus souvent les artères de moyen calibre.

1.4.2.4. Dyslipidémies

Les dyslipidémies correspondent à une anomalie qualitative ou quantitative du taux de lipide dans le sang, que ce soit le cholestérol total, le LDL cholestérol, le HDL cholestérol ou les triglycérides (TG).

On considère que le patient présente un FDR cardiovasculaire lorsqu'une des conditions suivantes est remplie : (AFSSAPS, 2005)

- LDL cholestérol ≥ 1.60 g/l (4.1 mmol/l)
- HDL cholestérol < 0.40 g/l (1 mmol/l)
- TG ≥ 1.50 g/l (1.7 mmol/l)

Une valeur de HDL cholestérol > 0.60 g/l est au contraire un facteur protecteur. Les objectifs thérapeutiques se basent alors sur le taux de mauvais cholestérol, c'est-à-dire de LDL cholestérol ainsi que sur le nombre de facteurs de risque. (cf tableau suivant)

Tableau 1. Tableau de correspondance entre les facteurs de risque cardiovasculaires et l'objectif thérapeutique. (AFSSAPS, 2005)

FDR cardiovasculaire	Objectif thérapeutique
Absence de FDR	LDL cholestérol < 2.20 g/l (5.7 mmol/l)
1 FDR	LDL cholesterol < 1.90 g/l (4.9 mmol/l)
2 FDR	LDL cholesterol < 1.60 g/l (4.1 mmol/l)
Plus de 2 FDR	LDL cholesterol < 1.30 g/l (3.4 mmol/l)
Antécédent de maladie cardiovasculaire, diabète de type 2 avec atteinte rénale, ou diabète de type 2 associé à deux autres FDR	LDL cholesterol < 1 g/l (2.6 mmol/l)

Tout comme vu précédemment dans le paragraphe sur l'athérosclérose, le LDL cholestérol joue un rôle important dans le développement de la plaque d'athérome. Une prise en charge de ce FDR selon les cibles thérapeutiques est donc déterminante pour éviter la survenue d'une maladie coronarienne.

1.4.2.5. Surpoids/ obésité

L'obésité est définie en fonction de l'indice de masse corporelle qui correspond au rapport entre le poids (en kilogrammes) et la taille au carré (en mètres²).

Le résultat ainsi obtenu permet de distinguer différentes catégories d'individu (OMS, 2003) :

- $< 18,5$: insuffisance pondérale
- 18,5-24.9 : poids normal

- 25-29.9 : surpoids
- 30-40 : obésité
- > 40 : obésité morbide

A partir de 25 kg/m², le patient présente un risque cardiovasculaire.

Par ailleurs, l'obésité abdominale est définie par un périmètre abdominal supérieur à 94cm chez l'homme et 80 cm chez la femme (IDF, 2006). L'excès de graisse abdominale participe également au développement des complications métaboliques et vasculaires de l'obésité.

Aujourd'hui, en France, plus d'une personne sur dix est obèse et presque 50% de la population est en surpoids ou obèse ! (ObEpi, 2012 ; Matta J. et al., 2016) Ces chiffres ne cessent de croître depuis plusieurs années et pourraient encore augmenter dans les années à venir si des mesures préventives efficaces ne sont pas mis en œuvre pour stopper ce fléau national.

1.4.2.6. Sédentarité

La définition de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) est la suivante :

« La sédentarité est définie par une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique faible (inférieure à 1,6 metabolic equivalent task) en position assise ou allongée. La sédentarité (ou comportement sédentaire) est donc définie et considérée distinctement de l'inactivité physique, avec ses effets propres sur la santé. » (ANSES, 2016)

L'unité de l'intensité de l'activité physique est représentée par le MET, c'est à dire Metabolic Equivalent Task, il correspond au rapport entre la dépense énergétique liée à une activité et le métabolisme de repos. (INPES, 2008) La sédentarité se différencie d'ailleurs de l'inactivité physique puisqu'elle ne correspond pas à des activités nulles mais plutôt à un ensemble d'activité dont la dépense énergétique s'approche de zéro.

On estime qu'il existe cinq classes d'activité physique en fonction de leur intensité :

- Sédentarité : Intensité < 1.6 MET
- Activité physique d'intensité faible : 1.6 MET ≤ Intensité < 3 MET

- Activité physique d'intensité modérée : $3 \text{ MET} \leq \text{Intensité} < 6 \text{ MET}$
- Activité physique d'intensité élevée : $6 \text{ MET} \leq \text{Intensité} < 9 \text{ MET}$
- Activité physique d'intensité très élevée : $\text{Intensité} \geq 9 \text{ MET}$

Les données qui ressortent sur la sédentarité sont les suivantes :

Concernant les enquêtes de l'INVS et de l'AFSSA, la sédentarité est corrélée au temps passé devant un écran en dehors du temps de travail. En 2007, nous passions en moyenne 3h30 devant un écran. (INVS, 2007) (AFSSA, 2006-2007) Aujourd'hui, en vue de l'avancée des nouvelles technologies, nous passons 4h par jour devant un écran (télévision, ordinateur, portable, tablette) et 1h38 par jour sur internet (ordinateur, tablette, portable.) (Mediamétrie, décembre 2016)

Concernant l'enquête de l'INPES, la sédentarité est mesurée par le temps passé assis ou allongé dans une journée, temps de travail compris. Le temps sédentaire quotidien est estimé à 4h38 minutes, avec un taux de sédentarité plus importante chez les hommes que chez les femmes. (INPES, 2008)

Les données qui ressortent sur l'activité physique sont les suivantes :

Plus d'un tiers de la population française présentent un niveau d'activité physique en dessous des recommandations nationales. (INPES, 2008) (INVS, 2006-2007)

1.4.3. Calcul du risque cardiovasculaire global

Le calcul du risque cardiovasculaire global repose soit sur la « sommation des facteurs de risque » (évaluation binaire basée sur la présence ou l'absence d'un FDR et ayant un poids identique), soit sur une « modélisation statistique » considérant la valeur réelle de chacun des FDR. (ANAES, 2004)

Si on se base sur la sommation des FDR, plus un sujet présente de FDR et plus il a une probabilité importante de développer une maladie cardiovasculaire.

Concernant la modélisation statistique du risque cardiovasculaire global, le modèle de Framingham (Anderson K.M. et al, 1991) (Wilson et al, 1998) et le modèle SCORE (Conroy et al, 2003) ont permis d'établir une relation entre ces différents FDR et la survenue d'évènements

cardiovasculaires. L'étude de Framingham permet d'évaluer le risque de morbidité cardiovasculaire (coronarienne et vasculaire cérébrale) à 5 ou 10 ans tandis que le modèle de SCORE évalue le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans. Ces modèles permettent une estimation « quantifiée » du RCV global, « précise », « reproductible » et « sans perte d'information » sur les différents facteurs de risque. Ils ont cependant peu été utilisés sur la population française.

Les recommandations françaises préconisent donc la méthode par sommation des FDR, même s'il n'y a pas de consensus au niveau international.

1.5. Diagnostic

1.5.1. Syndrome coronarien stable

1.5.1.1. Signes fonctionnels

Comme dit dans la définition, un angor typique est caractérisé par les trois caractéristiques suivantes :

- Une douleur rétrosternale de nature et durée significative.
- Déclenchée par un effort ou une émotion.
- Cédant au repos et/ou sous l'action d'un dérivé nitré.

Un angor atypique présente deux de ces trois caractéristiques.

Une douleur non angineuse n'est pas déclenchée par l'effort et ne cède pas sous trinitrine. (Montalescot G. et al, 2013)

1.5.1.2. Probabilité pré-test

Avant d'établir un diagnostic de maladie coronarienne en se basant sur des examens complémentaires, il est possible d'évaluer la probabilité pré-test (PPT), c'est-à-dire le « risque à priori » de développer une maladie coronarienne.

Cette probabilité est à évaluer en l'absence de tout contexte d'urgence (SCA). En effet, un retard diagnostic et donc thérapeutique d'un SCA représente une perte de chance pour le patient.

La PPT peut être évaluée selon deux méthodes différentes :

- Soit en fonction de l'âge, du sexe et du type de douleur thoracique d'après le tableau suivant :

Tableau 2. Tableau d'estimation de la PPT en fonction de l'âge, du sexe et du type de douleur thoracique. (Montalescot G. et al., 2013)

PPT (%) chez des patients présentant des douleurs thoraciques non urgentes						
Âge (ans)	Angor typique		Angor atypique		Douleurs non angineuses	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	15	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
≥ 80	93	76	78	47	65	32

Les cases blanches correspondent à une probabilité faible ($\leq 15\%$) d'avoir une maladie coronarienne. Dans ce cas, les examens complémentaires ne sont pas obligatoires.

Les cases bleues correspondent à une probabilité intermédiaire basse (entre 15 et 65 %) d'avoir une maladie coronarienne. Des examens complémentaires sont possibles, reposant sur l'imagerie non-invasive ou l'électrocardiogramme d'effort.

Les cases roses correspondent à une probabilité intermédiaire haute (entre 66 et 85%) d'avoir une maladie coronarienne. Des examens complémentaires sont possibles, reposant sur l'imagerie non-invasive.

Les cases rouges correspondent à une probabilité élevée ($> 85\%$) d'avoir une maladie coronarienne. La coronarographie est directement utilisée afin d'évaluer le pronostic de la maladie.

- Soit en fonction du score de Marburg

Les médecins généralistes peuvent utiliser ce score afin d'évaluer la probabilité chez leur patient d'avoir une maladie coronarienne.

Ce score repose sur un système binaire avec la présence ou l'absence des 5 paramètres suivants :

- L'âge : femme ≥ 65 ans ou homme ≥ 55 ans
- Antécédents personnels de pathologie cardiovasculaire
- Origine de la douleur cardiaque selon le patient
- Douleur plus forte à l'effort
- Douleur non reproductible à la palpation

Une probabilité faible est comprise entre 0 et 2 points, une probabilité intermédiaire est à 3 points et une probabilité élevée est comprise entre 4 et 5 points.

1.5.1.3. Explorations non-invasives

Certains examens non invasifs peuvent être prescrits en ambulatoire par le médecin généraliste lors d'une suspicion de syndrome coronarien, il s'agit de :

- Examens biologiques
- Electrocardiogramme (ECG) de repos
- Radiographie thoracique

(HAS, septembre 2016)

Les examens biologiques reposent sur :

- Un hémogramme afin de vérifier s'il y a une anémie.
- Mesure de la glycémie à jeun dans le but de découvrir un diabète de type 2.
- Mesure de la créatinine dans le sang et estimation du débit de filtration glomérulaire par la clairance à la créatinine.
- Evaluation du profil lipidique (Cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol et TG).
- Evaluation des troubles de la fonction thyroïdienne.
- Mesure de la troponine si le patient asymptomatique consulte pour une douleur thoracique > 72 h, dont on suspecte une SCA et dont l'ECG ne révèle rien d'anormal.
- Mesure de l'hémoglobine glyquée pour le suivi du diabète. En France, cette mesure n'est pas recommandée ni remboursée pour diagnostiquer un diabète dans cette indication.
- Mesure du BNP/NT-proBNP si suspicion d'insuffisance cardiaque associée.

(Montalescot G. et al, 2013)

Un ECG de repos est recommandé chez tous les patients présentant une douleur thoracique suspecte. Un ECG normal n'exclut pas une maladie coronarienne, c'est donc un examen diagnostique de référence mais à compléter avec d'autres tests. Il permet de mettre en évidence des modifications électriques (segment ST), une onde Q pathologique, un bloc de branche gauche ou encore des troubles de conduction, ce qui permet de déduire l'origine de la douleur, de faire d'autres examens complémentaires ou d'adapter le traitement. L'ECG est envoyé par le généraliste au cardiologue pour une relecture, il sera conservé afin de servir de référence pour les prochains ECG. (Montalescot G. et al, 2013)

La radiographie thoracique est recommandée dans certaines situations, lorsque le patient présente un tableau clinique atypique, ou évoquant une maladie pulmonaire, ou une insuffisance cardiaque. (Montalescot G. et al, 2013)

D'autres examens non invasifs sont pratiqués ou prescrits lors de la consultation chez le cardiologue, il s'agit de :

- Echocardiographie doppler transthoracique
- Epreuve d'effort
- Imagerie de stress

(HAS, septembre 2016)

Ces examens ne sont réalisés que pour les patients présentant une PPT intermédiaire (entre 15 et 85%).

L'échographie doppler transthoracique est recommandée chez tous les patients lors du bilan initial. (HAS, 2012) En effet, elle a différents objectifs :

- Permet d'écarter d'autres causes de douleur thoracique telles qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.
- Evaluer la fonction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), ce qui sera utile pour le pronostic.
- Déterminer la fonction diastolique.

En l'absence de changement clinique, elle n'est pas recommandée par la suite.

L'épreuve d'effort permet de confirmer le diagnostic lors du bilan initial. Elle est pratiquée si la FEVG est supérieure ou égale à 50%. (Montalescot G. et al, 2013)

L'imagerie de stress regroupe trois examens, l'échocardiographie de stress, la scintigraphie de stress ou l'imagerie par résonnance magnétique de stress. Ces méthodes seront détaillées dans le chapitre sur le diagnostic du SCA.

Elle a plusieurs objectifs :

- Permet de diagnostiquer un SCS si la PPT est comprise entre 66 et 85% ou si la FEVG est inférieure à 50% chez des patients sans angor typique.
- Permet l'estimation de la sévérité fonctionnelle des lésions intermédiaires à la coronarographie
- Permet le suivi des patients symptomatiques revascularisés.

(Montalescot G. et al, 2013)

1.5.1.4. Coronarographie

Les explorations non-invasives permettent d'établir la probabilité de maladie coronarienne obstructive de manière relativement fiable. Par conséquent, la coronarographie n'est pas recommandée chez tous les patients coronariens.

La coronarographie consiste à administrer un cathéter dans les artères coronaires en passant soit par voie fémorale, soit par voie radiale et ceci, sous anesthésie locale. La visualisation des artères coronaires par radiographie est alors possible grâce à l'injection d'un produit de contraste iodé. C'est donc un examen invasif, un consentement en deux exemplaires est demandé pour le réaliser (un pour le patient et un pour son dossier). Cette technique est indolore et dure environ 15 à 20 minutes.

Celle-ci est justifiée que dans les cas suivants :

- Chez les patients ne pouvant pas bénéficier d'une imagerie de stress.
- Chez les patients angoreux typiques ayant une FEVG inférieure à 50%.
- Chez des personnes ayant des métiers justifiant par leurs réglementations une coronarographie (exemple des pilotes).
- Afin de motiver un recours aux techniques de revascularisation.

En revanche, elle n'est pas recommandée dans les situations ci-après :

- Chez les patients ne souhaitant pas d'examens invasifs.
- Chez les patients ne souhaitant pas avoir une revascularisation.
- Chez les patients qui ne sont pas candidats à une angioplastie ou à un pontage coronarien.
- Ou encore chez les patients pour lesquelles une revascularisation n'améliorera pas, à priori, leur état fonctionnel ou leur qualité de vie.

1.5.2. Syndrome coronarien aigu

Le premier symptôme du syndrome coronarien est une douleur thoracique typique. Pour différencier le SCA ST- du SCA ST+, on analysera l'électrocardiogramme. Pour différencier l'angor instable de l'IDM, on analysera les marqueurs biologiques, notamment l'élévation de la troponine : une augmentation des troponines orientera vers un IDM non ST+. Un angor stable sera, quant à lui, caractéristique d'une non élévation des troponines cardiaques.

1.5.2.1. Signes fonctionnels

Un SCA se traduit par les caractéristiques suivantes :

- Une douleur retrosternale et irradiante vers le bras, la mâchoire ou le cou.
- Cette douleur est d'apparition spontanée.
- Elle dure plus de 20 minutes.
- Elle ne cède pas au repos et/ ou sous l'action d'un dérivé nitré (douleur nitrorésistante).

Cette évaluation des signes fonctionnels constitue l'étape initiale, elle repose sur l'interrogatoire du patient. Elle peut éventuellement être pratiquée dans un cadre non hospitalier.

(Hamm C. W., 2011) (Steg G. et al, 2012)

1.5.2.2. Explorations non-invasives

L'ECG est le premier examen à pratiquer lors d'une suspicion de SCA, il doit être réalisé dans les dix minutes suivant le premier contact médical. Cet examen peut révéler soit une dépression

du segment ST, soit une élévation transitoire du segment ST suggérant un IDM avec élévation du segment ST d'où la mise en place d'un traitement, soit un changement de l'onde T.

L'ECG sert donc à qualifier le SCA en fonction de la représentation du segment ST sur l'ECG :

- Une sus-élévation du segment ST orientera vers un SCA ST+
- Sans sus-élévation du segment ST, le diagnostic s'orientera vers un SCA ST-.

(Hamm C. W et all, 2011)

L'enregistrement de l'ECG doit être répété dans les 6 à 9h puis 24h après la première mesure si aucune récurrence de douleur thoracique ou irradiante est notée. Si douleur, un nouvel ECG est immédiatement pratiqué.

Attention, un ECG normal n'exclut pas le diagnostic de SCA ST- ! En effet, environ 2/3 de l'ensemble des épisodes ischémiques dans la phase d'instabilité sont cliniquement silencieux, et sont donc peu perceptibles par un simple ECG. (Hamm C. W et all, 2011)

De même que l'interrogatoire, l'ECG de repos constitue l'étape initiale, il peut être pratiqué en dehors du cadre hospitalier.

La mesure des troponines joue un rôle central dans la réalisation du diagnostic. En effet, après un IDM, le taux de troponines augmente (environ 4h après les symptômes) et traduit un dommage de nature myocardique.

Cette mesure permet donc de stratifier le risque d'évènements futurs (pronostic) et de préciser la nature du SCA ST-, en différenciant l'angor instable de l'IDM ST-.

Cependant, un dosage élevé en troponines n'est pas systématiquement la conséquence d'une ischémie, il faut comparer ces résultats avec les examens complémentaires pour permettre le diagnostic. Si deux dosages de troponine sont normaux, le diagnostic d'IDM est écarté faisant place à un possible angor instable, en fonction des résultats de l'étape initiale. Le dosage des troponines est en effet répété 6h après le premier dosage, si ce dernier est normal et si la douleur thoracique est de moins de 6h.

Cette mesure est plus sensible que celle des autres marqueurs cardiaques tels que la créatine kinase, son isoenzyme MB et la myoglobine. (Hamm C. W et al, 2011)

Par ailleurs, même s'il ne fait pas parti des recommandations, le dosage de la troponine ultrasensible représente aujourd'hui un marqueur de choix pour détecter un infarctus myocardique de manière précoce, du fait d'un seuil de détection bas et d'une élévation sanguine rapide après la douleur thoracique (2h après). Ce dosage repose sur deux prélèvements à 3 heures d'intervalle, l'interprétation du résultat ne doit pas reposer que sur un seul dosage, en raison d'une baisse de spécificité. (Boukili, 2012)

Parmi les techniques d'imagerie cardiaque à disposition pour le diagnostic du SCA, on note :

- L'échographie
- Le scanner cardiaque ou coroscanner
- L'imagerie par résonnance magnétique
- La scintigraphie de repos ou de stress
- L'angiographie par tomodensitométrie ou angioscanner

L'échographie est aujourd'hui largement utilisée par sa disponibilité et sa simplicité de réalisation. Cet examen permet notamment d'évaluer la fonction ventriculaire gauche, indicateur important de pronostic chez les patients coronariens. Par ailleurs, l'échographie permet de déterminer une altération de la cinétique segmentaire, soit une hypokinésie soit une akinésie, représentée par un infarcissement de la paroi et une diminution de flux. Elle peut permettre également de préciser le diagnostic, c'est-à-dire de différencier une dissection aortique, une embolie pulmonaire, une péricardite ou une myo-péricardite. (Hamm C. W et al, 2011) (Cheitlin MD et al, 2003)

Le scanner cardiaque ou coroscanner est une technique d'imagerie non-invasive et irradiante qui se sert des rayons X pour visualiser la morphologie du cœur. Sans injection de produit de contraste iodé, le scanner cardiaque est capable de mesurer le degré de calcification au niveau des lésions athéromateuses. L'absence de calcification ne permet cependant pas d'affirmer qu'il n'existe pas de lésions athéromateuses. Ce score calcique est un bon marqueur de pronostic, plus il est élevé et plus le risque d'événements futurs est important. Avec injection de produit de

contraste iodé (coroscaner), l'objectif est de visionner les artères coronaires. Le coroscaner est capable de différencier la composition des plaques (calcifiées, non calcifiées et mixtes), évaluer le volume ventriculaire et la fonction d'éjection du ventricule gauche, déterminer une altération de la cinétique segmentaire, évaluer la perfusion myocardique et la viabilité myocardique. (HAS, 2015)

L'imagerie par résonnance magnétique est une technique non-invasive et non irradiante, elle repose sur la résonnance magnétique nucléaire. En effet, elle consiste à faire vibrer l'atome d'hydrogène (c'est-à-dire un proton). Ces atomes émettent alors des signaux électriques par phénomène d'induction électromagnétique, qui seront par la suite convertis en image. Ces données permettent d'étudier précisément la morphologie du tissu cicatriciel.

Le recours à des produits de contraste tel que les chélates de gadolinium donne des informations plus approfondies tel que la perfusion myocardique, la cinétique myocardique ou la viabilité myocardite. L'injection de dobutamine, quant à elle, renseignera sur l'ischémie myocardique ainsi que la contraction myocardique du ventricule gauche. (Kwong RY, 2003 ; Hamm C. W, 2011 ; Vignaux O., 2009)

La scintigraphie de repos ou de stress met en évidence l'irrigation myocardique suite à l'injection d'un isotope radioactif (le ^{99m}Tc Technétium-sestamibi, le ^{99m}Tc Technétium-tétrofosmine ou le chlorure de ^{201}Tl Thallium) à l'effort et au repos. Cette technique fait ressortir les endroits potentiellement ischémiés par leur difficulté de perfusion. De plus, elle permet d'évaluer la viabilité myocardique.

En revanche, cette seule technique ne peut affirmer la cause coronarienne de l'ischémie, elle doit être prise en compte avec les examens complémentaires expliqués dans les paragraphes ci-dessus. (Hamm C. W, 2011)

L'angiographie par tomодensitométrie ou angioscanner est utilisée pour détecter une anomalie des vaisseaux. C'est une technique d'imagerie non-invasive qui utilise les rayons X après une injection de produits de contraste iodé opaque. Cet examen offre une visualisation directe des artères coronaires et permet donc d'exclure ou non la maladie coronarienne. (Hamm C. W, 2011)

1.5.2.3. Coronarographie

La coronarographie reste l'examen le plus fiable pour identifier la présence d'un rétrécissement artériel et évaluer la gravité de la maladie coronarienne. Elle permet d'identifier la localisation, le type et le nombre de lésions athéromateuses. Cet examen est pratiqué avant et après l'administration intracoronarienne de vasodilatateurs qui ont pour fonction d'atténuer la vasoconstriction du SCA.

La coronarographie permet de trier les patients ayant besoin d'une revascularisation des artères. Effectivement, elle peut localiser précisément la lésion et en déduire le type de revascularisation à utiliser (angioplastie et/ou pontage).

Par ailleurs, l'acte par lequel est réalisé la coronarographie est aussi utile pour pratiquer une angioplastie avec ou sans pose de stent.

Tableau 3. Tableau de synthèse des « fonctions disponibles pour chaque type d'imagerie cardiaque » (HAS, Mars 2015)

Fonction	Technologies à évaluer		Technologies plus anciennes		
	Coroscaner	IRM	ETT de stress	Scintigraphie 201Tl ou 99mTc	Coronarographi e technique de référence
Visualisation des artères coronaires	OUI	OUI mais difficile	NON	NON	OUI
Perfusion myocardique	POSSIBLE*	OUI	POSSIBLE si utilisation d'un produit de contraste	OUI	OUI si FFR#
Cinétique segmentaire myocardique	POSSIBLE*	OUI	OUI	OUI	NON
Viabilité myocardique	POSSIBLE* sur acquisitions tardives	OUI	OUI	OUI	NON
Mesures de la FE et des volumes VG	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI si ventriculographi e associée

1.5.3. Vers un nouveau mode de dépistage des maladies coronariennes

Une étude de cohorte publiée par le journal The Lancet en octobre 2015 évaluait une méthode pour réduire le nombre d'admission pour IDM à l'hôpital. Les chercheurs sont arrivés à la conclusion qu'une faible concentration en troponine I (< à 5 ng/L) correspondrait à des patients à faible risques d'événements cardiaques et chez qui l'hospitalisation prolongée ne serait pas

nécessaire. (Shah et al, 2015) A l'avenir, un dépistage reposant sur le dosage des troponines I pourrait donc être intéressant afin de désengorger les urgences hospitalières.

1.6. Pronostic

Le pronostic correspond à la stratification du risque ischémique. Celui-ci aura pour but d'informer sur la durée, le développement et le dénouement de la maladie. L'évaluation de ce pronostic permettra une prise en charge plus personnalisée pour le patient.

1.6.1. Syndrome coronarien stable

Contrairement à la PPT, il n'y a pas de score pour évaluer le pronostic de SCS. L'évaluation du pronostic permet en partie de sélectionner les patients qui bénéficieront d'une revascularisation. La probabilité de développer des événements futurs est représentée par la mortalité annuelle, selon les critères suivants :

- Faible risque : mortalité annuelle $< 1\%$
- Risque intermédiaire : $1\% < \text{Mortalité annuelle} < 3\%$
- Haut risque : Mortalité annuelle $> 3\%$

Dans un premier temps, les premiers signes de la maladie coronarienne jouent un rôle important dans l'évolution de la maladie. En effet, l'apparition de manifestations microvasculaires et/ou de dysfonctionnement de la fonction endothéliale sont évocateurs de mauvais pronostic. (Montalescot, 2013)

Dans un second temps, le pronostic d'une personne peut également varier en fonction des caractéristiques cliniques, fonctionnelles et anatomiques de la maladie. Il est donc important de définir dès le début la sévérité de la maladie. En effet, la sévérité et l'évolution de la maladie en fonction des traitements mis en place détermineront la suite de la prise en charge, notamment justifiera le recours à une intervention coronarienne percutanée (ICP) ou à une revascularisation. (Montalescot, 2013)

Dans un troisième temps, les principaux facteurs de risque :

- L'âge
- L'HTA
- Les dyslipidémies
- Le diabète
- Le tabagisme
- Les antécédents coronariens
- L'insuffisance rénale chronique
- Une maladie vasculaire périphérique
- Symptômes et signes de l'insuffisance cardiaque

Ont une incidence néfaste sur le pronostic des patients coronariens, notamment à cause de leur rôle dans le développement de l'athérosclérose. D'où le recours à des traitements pour chaque FDR ainsi qu'une éducation thérapeutique pour améliorer le mode de vie des patients. (Montalescot, 2013)

Par ailleurs, il a été prouvé qu'une fréquence cardiaque élevée au repos était indicatif de mauvais pronostic. (Heush G, Schultz R., 2007)

Enfin et dernier point, la fraction d'éjection ventriculaire gauche joue un rôle important dans l'évolution de la maladie. (Montalescot, 2013)

La Société canadienne de cardiologie propose un classement en fonction du degré de sévérité de l'angor :

Classe 1 : Les activités physiques quotidiennes ne sont pas limitées. (Exemple de la marche ou des escaliers) L'angor apparaît pendant un effort intense, bref ou prolongé.

Classe 2 : Les activités physiques quotidiennes sont légèrement limitées. Il est possible de marcher plus de 100 à 200 mètres en terrain plat et de monter plus d'un étage d'escalier dans des conditions normales et à une vitesse normale.

Classe 3 : Les activités physiques quotidiennes sont fortement limitées. Il est impossible de marcher 100 à 200 mètres en terrain plat et de monter un étage d'escalier dans des conditions normales et à une vitesse normale.

Classe 4 : L'activité physique est impossible sans éprouver une douleur.

Globalement, le taux de mortalité des maladies coronariennes baisse, contrairement à leur prévalence qui a tendance à augmenter. Ceci suppose une optimisation dans leur prise en charge grâce à un meilleur encadrement des risques d'événements coronariens aigus et d'une amélioration dans la maîtrise des facteurs de risques cardiovasculaires.

1.6.2. Syndrome coronarien aigu

1.6.2.1. SCA sans sus-décalage du segment ST

Dans un premier temps, la symptomatologie clinique initiale joue un rôle important dans le pronostic clinique. Par ailleurs, les symptômes apparaissant au repos ont un plus mauvais pronostic que les symptômes provoqués par l'effort physique. L'association de tachycardie, d'hypotension ou d'insuffisance cardiaque sont indicateurs de mauvais pronostic. Enfin chez les jeunes patients, la consommation de cocaïne est un facteur important d'incidence d'IDM, avec des complications plus importantes.

Dans un deuxième temps, une dépression du segment ST sur l'ECG est un facteur prédictif de mauvais pronostic. L'ampleur du sous décalage indiquera l'étendue et la gravité de l'ischémie. Une surveillance de l'électrocardiogramme est donc recommandée tout au long de la maladie afin de détecter une modification de l'ECG au repos.

Dans un troisième temps, les données biologiques permettent de suivre l'évolution de la maladie coronarienne. La mesure la plus fiable pour suivre l'évolution étant la mesure de la troponine. En effet, une troponinémie élevée est facteur de mauvais pronostic. Cependant, ce seul marqueur ne suffit pas puisque des mortalités ont été déclarées avec une faible troponinémie. D'autres marqueurs sont donc importants pour évaluer le risque d'événements cardiovasculaires. On note par exemple la protéine C- réactive qui est une protéine de l'inflammation sécrétée par le foie ou le peptide natriurétique cérébral (BNP)/ NT-pro BNP. Des niveaux élevés de ces protéines sont associés à un risque accru de mortalité ou d'événements cardiovasculaires.

Parmi les facteurs de risque, l'hyperglycémie représente un signe de mauvais pronostic. Il ne faut donc pas le négliger et le traiter dans les meilleurs délais.

Enfin d'autres données biologiques sont à prendre en compte dans l'évolution de la maladie, notamment au niveau hématologique (anémie, leucopénie ou thrombopénie) ou rénal (marqueurs de l'insuffisance rénale : clairance créatinine ou le débit de filtration glomérulaire). (Hamm et al, 2011)

Des tests de score évaluant le risque peuvent par ailleurs être utilisés se basant sur les données citées précédemment. (Score de GRACE ou le score de TIMI qui évaluent le risque ischémique, score CRUSADE qui évalue le risque hémorragique) Ces scores diagnostiques ne présentent pas une sensibilité suffisante pour être utilisés comme seule valeur pronostic.

1.6.2.2. SCA avec sus-décalage du segment ST

Certains facteurs sont prédictifs d'un nouvel événement cardiovasculaire grave tel qu'une récurrence d'IDM. Il est important de les identifier dès la prise en charge du premier IDM.

Dans un premier temps, une appréciation de la taille de l'IDM et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche est à évaluer.

Dans un second temps, les facteurs de risque cardiovasculaires jouent toujours un rôle important dans la mortalité post infarctus, notamment l'âge, le diabète, le surpoids/obésité, le tabagisme ou les antécédents personnels d'IDM.

Par ailleurs, les mêmes symptômes initiaux que l'on retrouvait dans le SCA ST- tels que la tachycardie ou l'arythmie, l'hypotension et l'insuffisance cardiaques sont également facteur de mauvais pronostic dans le SCA ST+. On peut y ajouter une persistance des douleurs thoraciques ressentis lors de l'IDM.

Enfin des taux élevés de créatinine sérique sont également compris comme facteur de mauvais pronostic dans le SCA ST+. (Steg et al, 2012)

2. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

Tous les patients coronariens doivent bénéficier d'un traitement médicamenteux adapté à leur pathologie (angor stable/instable, IDM), d'une prise en charge des facteurs de risque associés et d'une surveillance régulière.

Les principaux objectifs dans la prise en charge de l'angor stable sont de diminuer la morbidimortalité par IDM ainsi que la fréquence et l'intensité des épisodes douloureux d'une part et d'améliorer le quotidien des personnes atteintes de maladie coronarienne d'autre part.

Concernant la prise en charge du SCA ST-, les principaux objectifs sont d'éviter l'évolution vers un IDM, d'en réduire la mortalité, de diminuer le nombre de réhospitalisations ultérieures et de soulager la douleur.

Enfin, dans la prise en charge du SCA ST+, les principaux objectifs sont de diminuer la mortalité, prévenir les complications et soulager les douleurs.

Que ce soit pour le SCS ou le SCA, le traitement médicamenteux repose dans un premier temps, sur le traitement de crise à effectuer dans l'immédiat puis dans un deuxième temps, sur le traitement de fond à continuer au quotidien.

Pour chaque classe médicamenteuse évoquée dans ce chapitre, on s'attachera uniquement aux médicaments possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Le mécanisme d'action, les principaux effets indésirables, les contre-indications/ interactions médicamenteuses et certaines particularités propres à la classe seront par la suite détaillés.

Le rôle spécifique du pharmacien d'officine dans l'accompagnement de la prise en charge médicamenteuse sera abordé dans la 3^{ème} partie de cette thèse.

2.1. Traitement de crise

2.1.1. Agents vasodilatateurs

Les dérivés nitrés utilisés dans le traitement de la crise d'angor sont d'action immédiate et s'administrent par voie sublinguale, ce qui permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique.

Mécanisme d'action :

Ce sont des donneurs de monoxyde d'azote (NO). Or, le NO permet la stimulation de la guanylate cyclase des cellules musculaires lisses, ce qui produit une augmentation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) et une diminution conjointe du calcium intracellulaire. La conséquence est une relaxation des cellules musculaires lisses.

Cette action a deux principaux effets :

- Diminuer les besoins en oxygène du myocarde, et simultanément diminuer la consommation en oxygène du myocarde :
 - Par une vasodilatation veineuse et coronaire, responsable d'une baisse du retour veineux. (Pré charge cardiaque)
 - Par une vasodilatation artériolaire permettant une réduction des résistances vasculaires périphériques. (Post charge cardiaque)
- Augmenter les apports en oxygène, avec redistribution du débit coronaire :
 - Par vasodilatation coronaire et redistribution de la perfusion coronaire vers les zones ischémiques sous-endocardiques.
 - Par diminution de la pression ventriculaire télédiastolique. (Pré charge cardiaque).

Les dérivés nitrés possédant l'AMM dans le traitement curatif de la crise d'angor sont les suivants :

Tableau 4. Tableau de posologie des dérivés nitrés ayant une AMM dans le SCS.

DERIVES NITRES	POSOLOGIE
Isosorbide dinitrate (<i>Isocard</i> ®) (ANSM, 2014)	1 pulvérisation à renouveler 1 ou 2 fois avec un intervalle de 2 à 3 minutes, si la crise persiste.

Trinitine (Natispray® 0.15mg) (ANSM, 2010)	1 pulvérisation à renouveler 1 ou 2 fois avec un intervalle de 2 à 3 minutes, si la crise persiste.
Trinitine (Natispray® 0.30 mg) (ANSM, 2010)	1 pulvérisation à renouveler 1 seule fois avec un intervalle de 2 à 3 minutes, si la crise persiste.

Effets indésirables :

Parmi les études de pharmacovigilance, les effets indésirables qui ressortent le plus sont :

- Une hypotension artérielle (orthostatique ou non).
- Des vertiges, céphalées et bouffées vasomotrices.
- Des troubles digestifs : Nausées, vomissements.

Contre-indications/ Interactions médicamenteuses :

Les dérivés nitrés présentent deux contre-indications principales, de nature pharmacologique par association avec les inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5 tels que le sildénafil, le taladafil ou le vardénafil d'une part et physiologique par association avec une hypotension sévère d'autre part.

2.1.2. Reperfusion coronaire

L'acte de reperfusion ou revasculariser est choisi en fonction de l'existence d'une sténose coronaire significative défini par le niveau ischémique du myocarde et de l'amélioration du pronostic. Le principal objectif de toute reperfusion est d'améliorer les symptômes. Cependant, en vue des effets indésirables, une décision pluridisciplinaire entre le cardiologue du patient, le cardiologue interventionnel (spécialisé dans l'angioplastie) et le chirurgien cardiaque (spécialisé dans le pontage) est recommandée avant tout acte. (Windecker S. et al, 2014)

2.1.2.1. Angioplastie transluminale

L'angioplastie transluminale est une intervention coronarienne percutanée. (Windecker S. et al, 2014) Comme toute revascularisation, l'angioplastie coronaire a pour but de déboucher les vaisseaux afin que le sang recircule normalement. Pour cela, cette méthode consiste à gonfler un ballonnet à l'intérieur de l'artère coronaire, au niveau de son obstruction.

L'inflation du ballonnet exerce 3 effets sur la sténose artérielle :

- Etire la paroi artérielle.
- Ecrase l'athérome par la pression du ballonnet sur la plaque.
- Refoule la plaque d'athérome vers la périphérie de l'artère : l'angioplastie n'élimine pas la plaque !

Cet examen est réalisé sous anesthésie locale, soit en passant par voie radiale, soit par voie fémorale. En général, l'angioplastie est exécutée au cours d'une coronarographie diagnostique. Elle doit être pratiquée dans les 24 à 48h après la découverte de l'angor instable et dans les 3h après un IDM non compliqué ou après l'échec de la fibrinolyse (angioplastie de sauvetage). Dans le SCS, elle est pratiquée au cas par cas après évaluation du rapport bénéfice risque chez le patient. (Fedecardio, consulté le 10/04/2017)

Dans 90% des cas, une pose de stent est effectuée après le gonflement du ballonnet afin que le vaisseau garde le plus longtemps sa nouvelle configuration. (Fedecardio, consulté le 10/04/2017) Les stents sont des endoprothèses métalliques à forme de ressort se disposant au contact des parois de l'artère. Le but est d'assurer un diamètre constant de l'artère.

Il existe trois types de stent :

- Stent nu, dit classique, composé uniquement de métal (titan, carbone...).
- Stent actif, enrobé d'un médicament (zotarolimus, everolimus, paclitaxel).
- Stent actif biodégradable, éliminé au bout de 2 ans laissant l'artère désobstruée dans la même configuration qu'avec la présence du stent. L'avantage est de limiter les complications liées à la thrombose de stent ainsi que le nombre de médicaments prescrits par la suite. Ces stents peuvent être entourés de médicaments (sirolimus, biolimus).

En France, environ $\frac{3}{4}$ des patients porteurs de stent ont un stent actif. (HAS/ANSM, 2016) Les stents nus sont à privilégier chez les patients à risque hémorragique élevé et/ou présentant une faible espérance de vie. Les stents actifs sont à éviter formellement pour les personnes dont le traitement antiagrégant est contre indiqué ou si l'observance du patient semble mauvaise.

Suite à cet examen, un traitement médicamenteux à base d'agents antiagrégants plaquettaires est recommandé. (cf tableau suivant)

Tableau 5. Traitement médicamenteux suivant l'angioplastie (ANSM, 2012)

Intervention effectuée	Traitement médicamenteux post intervention
Angioplastie à ballonnet sans pose de stent	Aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) pendant 1 mois
Pose d'un stent nu	Aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) pendant au moins 1 mois. Aspirine (75-160 mg/j) au long cours.
Pose d'un stent actif	Aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) pendant 6 à 12 mois.
Pose d'un stent biodégradable	Aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) pendant 6 mois. Aspirine (75-160 mg/j) au long cours.

L'angioplastie est privilégiée dans le cas d'atteinte monotronculaire non compliquée par rapport au pontage aorto-coronarien dans le sens où c'est une méthode moins invasive. (HAS/ANSM, 2016) L'angioplastie est considérée comme concluante si elle ne présente pas de re-sténose dans les 6 mois suivant l'intervention. (FedeCardio, consulté le 10 avril 2017) Par rapport à la fibrinolyse, l'angioplastie primaire est plus efficace puisqu'elle débouche l'artère dans 90 % des cas, contre 60 % pour la fibrinolyse. (HAS, 2006)

2.1.2.2. Fibrinolyse

Les fibrinolytiques ou thrombolytiques sont utilisés dans la reperfusion coronarienne pour éliminer de manière médicamenteuse le caillot de fibrine.

Mécanisme d'action :

Avant d'expliquer le mécanisme d'action des fibrinolytiques, rappelons ce qu'est l'hémostase. Cette dernière comprend l'ensemble des mécanismes permettant un équilibre entre les accidents hémorragiques et les accidents thrombotiques. Pour cela, trois actions se succèdent pour maintenir l'harmonie hémostatique :

1. L'hémostase primaire, faisant intervenir les plaquettes. (Médicaments agissant dans cette étape : Agents anti plaquettaires)

2. La coagulation, faisant intervenir les facteurs de coagulation. (Médicaments agissant dans cette étape : anti vitamine k, nouveaux anticoagulants oraux, héparines)
3. La fibrinolyse. (Médicaments agissant dans cette étape : Fibrinolytiques)

Dans cette partie, nous nous intéressons à la fibrinolyse, c'est un processus qui consiste à dissoudre le caillot de fibrine sous l'action de la plasmine. Les fibrinolytiques ont donc pour rôle d'activer la transformation du plasminogène inactif en plasmine active, entraînant ainsi la destruction du caillot de fibrine. Ce médicament est à utiliser avec précaution puisqu'il repose sur un subtil équilibre entre la volonté d'éliminer le caillot et de ne pas déclencher d'hémorragies.

La fibrinolyse doit être effectuée dans les 3 premières heures suivant le début des symptômes pour avoir une efficacité optimale. Elle a l'avantage, par rapport à l'angioplastie d'être simple et rapide à réaliser. (HAS, 2006)

Les fibrinolytiques possédant l'AMM dans le traitement de la phase aigüe de l'IDM sont les suivants :

La tenecteplase est à privilégier car on peut l'utiliser en bolus intraveineux unique en fonction du poids du patient et elle possède une demi vie courte. (HAS, 2006)

Tableau 6. Tableau de posologie des fibrinolytiques possédant l'AMM dans le SCA.

FIBRINOLYTIQUES	POSOLOGIE
Alteplase (Actilyse® 10, 20 et 50 mg) (ANSM, 2015)	<u>6h après les symptômes :</u> Bolus IV de 15 mg, puis perfusion de 50 mg pendant 30 minutes, puis perfusion de 35mg pendant 60 minutes. A adapter chez une personne de moins de 65kg. <u>Entre 6 et 12h après les symptômes :</u> Bolus IV de 10 mg, puis perfusion de 50 mg pendant 60 minutes puis ajout de plusieurs perfusions de 10 mg pendant 30 minutes jusqu'à 100mg.
Reteplase (Rapilysin® 10 U) (Vidal, 2016)	Double bolus de 10 U à 30 minutes d'intervalle.

Tenecteplase (<i>Métalyse</i> ® 10 000U/10 ml) (Vidal, 2016)	En fonction du poids corporel du patient, sans dépasser 10 000 unités.
Urokinase (<i>Actosolv</i> ® 100 000, 600 000 UI) (ANSM, 2015)	2000 UI/kg/h pendant 24 heures

Effets indésirables :

La première molécule sortie, l'urokinase, majore les risques d'hémorragie et d'accidents anaphylactiques. De ce fait, les nouvelles générations de molécules (alteplase, reteplase, tenecteplase), dérivées du tissu-type Plaminogen Activator, produits par recombinaison génétique, présentent une meilleure tolérance donc diminuent le risque d'allergie et augmentent le rapport bénéfice risque, même si le risque hémorragique est toujours bien présent.

Contre-indications :

La principale contre-indication de ces médicaments concerne tous les agents augmentant le risque hémorragique. D'autres contre-indications sont à vérifier avant la mise en place du traitement, c'est-à-dire une hypertension mal contrôlée, un traitement par anticoagulant, une intervention chirurgicale importante dans les trois mois précédents ou encore une infection majeure (péricardite, endocardite bactérienne, pancréatite aigüe...).

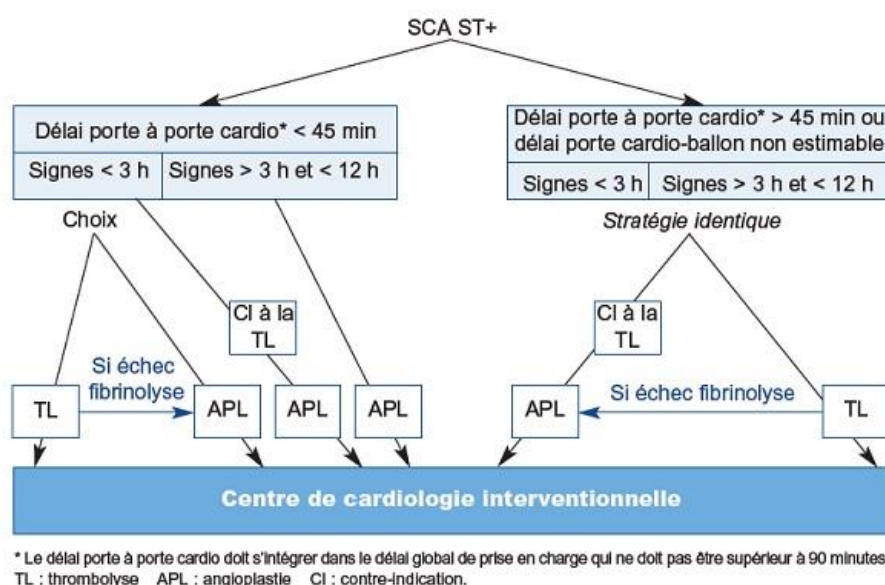


Figure 3. Stratégie de reperfusion d'un SCA ST+ non compliqué avant la cardiologie. (HAS, 2006)

Le délai porte à porte cardio » est le temps estimé entre le « premier contact médical » et « l'arrivée au service de cardiologie interventionnelle ». (HAS, 2006)

Le « délai cardio-ballon » est le temps estimé entre « l'arrivée au service de cardiologie interventionnelle » et « l'expansion du ballonnet ». (HAS, 2006)

2.1.2.3. Pontage aorto-coronarien

Le pontage aorto-coronarien consiste à dériver le sang venant de l'aorte et donc contourner la partie sténosée de l'artère coronaire. Pour cela, la technique consiste à implanter un greffon artériel ou veineux en aval du rétrécissement pour ainsi court circuiter le thrombus au niveau de l'artère coronaire.

Ce greffon peut être soit la veine saphène située au niveau de la jambe, soit l'artère mammaire interne située au niveau de la paroi thoracique. Plus rarement, l'artère radiale au niveau de l'avant-bras et l'artère gastro-épiploïque au niveau de l'estomac peuvent être utilisés. Le pontage aorto-coronarien s'effectue sous anesthésie générale et dure entre 3 et 6 heures.

Pour les atteintes multi tronculaires, les patients présentent un avantage de survie. (HAS, 2016)
En comparaison avec l'angioplastie transluminale, le risque de resténose occasionnant de nouveau une revascularisation suite au pontage est moins important que suite à l'angioplastie. (HAS, 2016 ; ONG AT et al, 2006)

De même que l'angioplastie, un traitement thrombolytique est prescrit suite au pontage aorto-coronarien. (cf tableau suivant)

Tableau 7. Traitement médicamenteux suivant le pontage aorto-coronarien. (ANSM, 2012)

Intervention effectuée	Traitement médicamenteux post intervention
Pontage aorto-coronarien	Aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) pendant 1 an. Aspirine (75-160 mg/j) au long cours. Si impossibilité d'utiliser l'aspirine, Clopidogrel (75mg/j) possible mais utilisation hors AMM.

Le pontage aorto-coronarien est la technique de référence dans le cas d'atteintes bi ou tri tronculaire et dans le cas d'atteinte du tronc commun (artère du côté gauche). (ONG AT et al, 2006) La qualité de la revascularisation reste meilleure pour le pontage par rapport à l'angioplastie, à court et long terme. (ONG AT et al, 2006)

2.2. Traitement de fond

Le traitement médical optimal dans la maladie coronarienne repose sur une prise en charge global comprenant :

- Le respect des règles hygiéno-diététiques.
- La correction des facteurs de risques cardiovasculaires.
- Un traitement médicamenteux adapté au patient et à sa pathologie.

2.2.1. Anti ischémique

2.2.1.1. Bêta-bloquants

Mécanisme d'action :

Les bêta-bloquants ont la propriété de se fixer sur les récepteurs bêta-adrénergiques des catécholamines et d'en inhiber de façon compétitive (partielle ou totale) leur action. Ils agissent directement sur le cœur par leurs différents effets pharmacologiques sur les récepteurs bêta 1 (β_1) :

- Chronotrope négatif diminuant la fréquence cardiaque
- Inotrope négatif empêchant la contractibilité myocardique
- Dromotrope négatif diminuant la conduction auriculo ventriculaire
- Bathmotrope négatif diminuant l'excitabilité cardiaque
 - Baisse du débit cardiaque
 - Diminution de la consommation d'oxygène
 - Diminution de la pression artérielle, également dû à l'inhibition de la sécrétion de rénine.

Selon leur cardio-sélectivité, les bêta-bloquants présentent également un antagonisme vis-à-vis des récepteurs bêta 2 (β_2) des muscles lisses des bronches, de l'utérus, des vaisseaux et du pancréas à l'origine de certains effets indésirables. Ils induisent notamment une bronchoconstriction, une vasoconstriction périphérique, une contraction utérine et au niveau du pancréas, ils diminuent la sécrétion d'insuline suite à un repas (lors de l'augmentation de la glycémie). Pour privilégier l'action sur le cœur et diminuer les effets indésirables cités précédemment, le choix peut se porter sur des bêta-bloquants cardio-sélectifs. Ce choix est d'autant plus judicieux chez les patients présentant une bronchite chronique obstructive, un asthme ou chez le patient diabétique.

De plus, certains bêta-bloquants peuvent exprimer une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) exerçant un effet agoniste bêta partiel diminuant ainsi l'antagoniste compétitif sur les récepteurs bêta adrénergiques. Cette ASI permet donc de limiter certains effets indésirables comme la bradycardie, la bronchoconstriction ou la vasoconstriction.

Par ailleurs, les bêta-bloquants possèdent différentes propriétés physicochimiques (molécules liposolubles/hydrosolubles ou mixtes) influençant leur voie d'élimination. Les bêta-bloquants liposolubles sont très vite absorbés par le tube digestif, métabolisés au niveau du foie et peuvent subir un effet de premier passage hépatique, ils s'éliminent principalement par voie biliaire. La prise d'aliments simultanée peut ainsi augmenter leur biodisponibilité.

Les bêta-bloquants hydrosolubles sont peu absorbés par voie digestive, peu métabolisés par le foie et s'éliminent principalement par voie rénale. En générale, leur durée de vie est plus longue. Les bêta-bloquants liposolubles ont également la particularité de traverser la barrière hémato encéphalique et foeto placentaire.

Enfin, les bêta-bloquants se différencient entre eux par leur effet stabilisant de la membrane (ESM) ou « quinidine-like » à l'origine d'une action anti arythmique. Cet effet consiste en l'inhibition des échanges ioniques membranaires (sodium, potassium), à l'origine d'une action anesthésique locale. L'action « quinidine-like » consiste en la réduction de la conduction et de la force de contraction du myocarde. Cet effet stabilisant de membrane est à prendre en compte chez les insuffisants cardiaques.

Tableau 8. Caractéristiques des différents bêta-bloquants.

BETA-BLOQUANTS	Cardioselectivité	ASI	ESM	Liposolubilité
Acebutolol	✓	✓	✓	Faible
Atenolol	✓	X	✓	Faible
Betaxolol	✓	X	X	Intermédiaire
Bisoprolol	✓	X	X	Intermédiaire
Celiprolol	✓	✓	X	Faible
Metoprolol	✓	X	✓	Elevée
Nadolol	X	X	✓	Faible
Pindolol	X	✓	✓	Faible
Propranolol	X	X	✓	Elevée
Timolol	X	X	X	Intermédiaire

Le choix de la molécule utilisée dépend donc des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de chaque molécule. Ces critères de sélection permettent ainsi d'adapter le traitement pour chaque patient en fonction de leurs pathologies associées (diabète, asthme, hypertension, insuffisance rénale...), de son âge (sujets âgés) et des effets indésirables potentiels de chaque bêta-bloquant.

Les bêta-bloquants possédant l'AMM dans le traitement du SCS sont les suivants :

Les bêta-bloquants constituent le traitement de 1^{ère} intention du SCS concernant les anti-ischémiques. (Montalescot et al, 2013)

Tableau 9. Tableau de posologie des bêta-bloquants possédant une AMM dans le traitement du SCS.

BETA-BLOQUANTS	POSOLOGIE
Acebutolol (<i>sectral® 200, 400 et LP 500mg</i>) (ANSM, 30/11/2015)	400 à 800 mg/jour ou 500mg/jour en libération prolongée (LP) en une prise
Atenolol (<i>tenormine® 100 mg</i>) (ANSM, 23/05/2016)	100 à 200 mg/jour

Betaxolol (<i>Kerlone® 20 mg</i>) (ANSM, 15/12/2015)	20 mg/ jour en une prise
Bisoprolol, (<i>Détensiel® 10 mg</i>) (ANSM, 02/02/2017)	10 à 20mg/jour en une prise
Celiprolol (<i>Celectol® 200 mg</i>) (ANSM, 30/11/2015)	200 à 600 mg/jour en une prise
Metoprolol (<i>Lopressor® 100 et LP 200 mg</i> , <i>Seloken 100 et LP 200 mg</i>) (ANSM, 06/01/2017) (ANSM, 19/10/2016)	50 à 100mg/jour en une à deux prises 200 mg LP/ jour en une prise
Nadolol (<i>Corgard® 80 mg</i>) (ANSM, 19/01/2016)	80 mg/ jour en une prise
Pindolol (<i>Visken® 5 et 15 mg</i>) (ANSM, 22/12/2015)	15 mg/jour en une prise
Propranolol (<i>Avlocardyl® 40 et LP 160 mg</i>) (<i>propranolol LP 80 mg</i>) (ANSM, 23/05/2016) (ANSM, 05/08/2016)	80 à 160 mg/jour en deux prises 80 à 160 mg LP/ jour 160 à 320 mg LP/jour
Timolol (<i>Timacor® 10 mg</i>) (ANSM, 04/12/2014)	15 à 45 mg/jour

Les bêta-bloquants possédant l'AMM dans le traitement du SCA sont les suivants :

Les bêta-bloquants constituent le traitement anti-ischémique de 1^{ère} intention, il est systématiquement prescrit dans le traitement de fond du SCA.

Tableau 10. Tableau de posologie des bêta-bloquants possédant une AMM dans le traitement du SCA.

BETA-BLOQUANTS	POSOLOGIE
Acebutolol (<i>Sectral® 200 mg</i>) (ANSM, 30/11/2015)	400 mg par jour en deux prises A commencer entre le 3 ^{ème} et le 21 ^{ème} jour après l'épisode cardiaque aigu.
Atenolol (<i>Tenormine® 100 mg et 5mg/10ml</i>) (ANSM, 23/05/2016)	En phase aigue de l'IDM : 5 à 10 mg par voie IV Relai per os : 50 mg 15 minutes et 12h plus tard Puis 100 mg 24h plus tard jusqu'au 10ème jour.

Metoprolol (<i>Lopressor</i> ® 100 mg,) (<i>Seloken</i> 100 mg) (ANSM, 06/01/2017) (ANSM, 19/10/2016)	100 à 200 mg par jour en 2 ou 3 prises
Timolol (<i>Timacor</i> ® 10 mg) (ANSM, 04/12/2014)	20 mg par jour en 2 prises

Effets indésirables :

Les bêta-bloquants présentent de nombreux effets indésirables. Cependant, un traitement bien suivi et respectant les contre-indications permet d'éviter des complications. Les principaux effets indésirables sont les suivants :

- Une bradycardie pouvant parfois être à l'origine d'une asthénie en début de traitement.
- Une vasoconstriction des extrémités avec le symptôme des mains froides.
- Des répercussions sur le système nerveux central tels que des cauchemars ou des insomnies.

Certains effets indésirables peuvent en revanche aggraver une pathologie déjà existante chez le patient :

- Décompensation d'une insuffisance cardiaque.
- Bronchoconstriction à l'origine d'un déséquilibre d'un asthme sévère ou d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et d'en amplifier les symptômes.
- Aggravation des épisodes glycémiques chez le diabétique traité par insuline.

Contre-indications/ Interactions médicamenteuses :

Les contre-indications des bêta-bloquants sont classées en fonction de leur propriété, notamment leur cardiosélectivité.

Pour les bêta-bloquants non cardiosélectifs, il est formellement contre indiqué de les administrer en cas de phénomène de Raynaud, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et d'asthme.

Pour tous les bêta-bloquants, leur utilisation est contre indiquée en cas d'insuffisance cardiaque aiguë ou décompensée, de bloc auriculo-ventriculaire de 2^{ème} et 3^{ème} degré, de bradycardie symptomatique (c'est-à-dire < à 45 battements/minute), d'hypotension symptomatique (PAS < 100mmHg), d'angor de Prinzmetal (non traité dans cette thèse), d'asthme/BPCO sévères et de

phéochromocytome non traité. D'un point de vue pharmacologique, il est strictement contre indiqué de les associer à la floctafénine ou au sultopride.

2.2.1.2. Inhibiteurs des canaux calciques

Mécanisme d'action :

Les inhibiteurs calciques (IC) agissent sur les canaux voltage-dépendants de type L en diminuant l'entrée des ions calciques. La conséquence directe est la diminution de contraction des cellules musculaires lisses artérielles et cardiaques.

Les actions des IC sur les vaisseaux et le cœur sont les suivantes :

- Vasodilatation artérielle et réduction des résistances périphériques artérielles (post charge)
- Effet inotrope négatif empêchant la contractibilité myocardique
- Effet chronotrope négatif diminuant la fréquence cardiaque
- Effet dromotrope négatif diminuant la conduction auriculo ventriculaire
 - Diminution de la pression artérielle
 - Augmentation des apports en oxygène du myocarde
 - Diminution de la consommation en oxygène du myocarde

Les IC sont classés en deux catégories selon leurs effets pharmacologiques prédominants, les dihydropyridines (DHP) d'une part (amlodipine, félodipine, nifédipine) aux propriétés vasculaires dominantes, le vérapamil et le diltiazem d'autre part aux propriétés vasculaires et cardiaques.

Les IC possédant une AMM dans le SCS sont les suivants :

Les IC constituent avec les bêta-bloquants le traitement de 1^{ère} intention des anti-ischémiques. (Montalescot et al, 2013)

Tableau 11. Tableau de posologie des IC possédant une AMM dans le traitement du SCS.

INHIBITEURS CALCIQUES	POSOLOGIE
Amlodipine (Amlor® 5 et 10 mg) (ANSM, 23/02/2016)	5 à 10 mg/ jour en une prise
Amlodipine + perindopril arginine (Coveram® 10mg/10mg, 10mg/5mg, 5mg/5mg, 5mg/10mg) (ANSM, 15/07/2015)	1 comprimé/ jour en une prise, quelque soit le dosage.
Diltiazem (Bi tildiem® LP 90 et LP 120 mg, Mono Tildiem® LP 200 et LP 300 mg, Tildiem® 60 mg) (ANSM, 30/11/2015), (ANSM, 07/02/2017), (ANSM, 30/11/2015)	180 mg LP à 360 mg LP par jour en 2 prises 200 à 300 mg LP en 1 prise 180 mg à 360 mg/jour en 3 prises
Felodipine (Flodil® LP 5 mg) (ANSM, 23/09/2016)	5 à 10 mg LP par jour en 1 prise
Nifédipine (Adalate® 10 mg, Chronadalate® LP 30mg) (ANSM, 02/07/2014), (ANSM, 23/12/2016)	30 à 60 mg par jour en 3 prises 30 à 60 mg LP par jour en 1 prise
Vérapamil (Isoptine® 40 mg, 120 mg et LP 240 mg) (ANSM, 02/10/2015)	240 mg en 2 ou 3 prises 240 à 480 mg LP/jour en 1 ou 2 prises

Les IC possédant une AMM dans le SCA ST- sont les suivants :

D'après les recommandations européennes, les IC sont recommandés en cas de contre-indications aux bêta-bloquants pour toutes les molécules. Pour les DHP, il est possible de les associer aux bêta-bloquants pour soulager les symptômes ischémiques. En France, il existe une AMM que dans l'intolérance aux bêta-bloquants. (Hamm C.W. et all, 2011)

Tableau 12. Tableau de posologie des IC possédant une AMM dans le traitement du SCA ST-.

INHIBITEURS CALCIQUES	POSOLOGIE
Diltiazem (Tildiem® 60 mg, Bi Tildiem® LP 120 mg) (ANSM, 30/11/2015)	180 à 360 mg par jour en 3 prises 240 mg LP par jour en 2 prises
Vérapamil (Isoptine® 120 mg) (ANSM, 02/10/2015)	360 mg en 3 prises

Les IC possédant une AMM dans le SCA ST+ sont les suivants :

Dans les recommandations européennes, les antagonistes calciques sont préconisés quand il est impossible de mettre des bêta-bloquants. (Intolérance, polypathologie tel qu'une BPCO) Ces

traitements sont en revanche à ne pas prescrire en cas d'insuffisance cardiaque. (Steg G. et al., 2012) Pourtant, seul le vérapamil présente une AMM dans cette indication.

Tableau 13. Tableau de posologie des IC possédant une AMM dans le traitement du SCA ST+.

INHIBITEURS CALCIQUES	POSOLOGIE
Vérapamil (Isoptine® 120 mg) (ANSM, 02/10/2015)	A commencer entre 7 et 15 jours après le diagnostic : 360 mg en 3 prises.

Effets indésirables :

De par leurs effets pharmacodynamiques, les effets secondaires sont différents en fonction de la molécule utilisée, d'un côté les DHP et de l'autre le diltizem/vérapamil. En effet, par leurs propriétés vasodilatatrices sélectives, les DHP peuvent donner des flushs ou bouffées vasomotrices, des céphalées, des œdèmes des membres inférieurs et des sensations vertigineuses ou une fatigue. Pour les DHP à demi vie courtes, la vasodilatation périphérique entraîne une stimulation du baroréflexe par augmentation de l'activité sympathique, d'où une accélération du rythme cardiaque responsable de palpitations et tachycardie.

Quant aux diltiazem et au vérapamil, ils peuvent entraîner des effets secondaires d'origine cardiaque par leur action sur les cardiomyocytes. On peut citer des troubles de la conduction tel que des blocs auriculoventriculaires, l'aggravation d'une insuffisance cardiaque ou une bradycardie liée à l'effet chronotrope négatif. Ils entraînent également des effets secondaires liés à la vasodilatation tels que des céphalées, des bouffées vasomotrices, une hypotension orthostatique ou des œdèmes des membres inférieurs mais dont l'intensité et la fréquence sont moins importantes que les DHP. Pour tous les IC, des troubles gastro-intestinaux (constipation) sont possibles.

Contre-indications/Interactions médicamenteuses :

Dans cette partie encore, les contre-indications sont différentes qu'on s'intéresse aux DHP ou au vérapamil/diltiazem.

D'une part, le DHP est métabolisé par les cytochromes P450 3A4, ce qui provoque plusieurs interactions médicamenteuses :

- Inhibiteurs enzymatiques : antifongiques azolés, macrolides, anti H2, inhibiteurs de la protéase du VIH, jus de pamplemousse ou encore le Diltiazem et le Vérapamil.
 - ➔ Augmentation des concentrations plasmatiques en IC.
- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants, rifampicine, millepertuis...
 - ➔ Diminution des concentrations plasmatiques en IC.
- Dantrolène
 - ➔ Risque de fibrillations ventriculaires
- Certains immunosuppresseurs tels que le tacrolimus ou la ciclosporine.
 - ➔ Augmentation des concentrations de l'immunosuppresseur.

Les principales contre-indications des DHP sont l'insuffisance cardiaque, l'IDM, les chocs cardiogéniques et l'angor instable.

D'autre part, le diltiazem et le vérapamil sont des inhibiteurs puissants du cytochrome 3A4, ce qui est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses :

- Inhibiteurs et inducteurs du cytochrome 3A4
- Dérivés de l'ergot de seigle, statines et colchicine provoquant une augmentation de leur concentration plasmatique.

Par ailleurs, de par leur mécanisme d'action et notamment leur action sur le cœur, ils présentent d'autres interactions :

- Médicaments anti-arythmique : amiodarone, flécaïnide...
- Médicaments bradycardisants : ivabradine, Bêta-bloquants...
- Médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointe.

Les contre-indications du vérapamil et du diltiazem sont des blocs auriculoventriculaires de 2^{ème} et 3^{ème} degré non appareillés, une insuffisance cardiaque non contrôlée, une bradycardie sévère et une dysfonction sinusale.

2.2.1.3. Inhibiteur du courant pacemaker IF

Mécanisme d'action :

L'ivabradine diminue la fréquence cardiaque par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker *If*. Il peut également agir sur le courant rétinien *Ih* en l'inhibant partiellement, ceci est responsable de phosphènes lors de variations rapides de la luminosité.

L'utilisation de l'ivabradine dans le traitement de l'angor stable est controversée en vue des études Beautiful (Fox K. et al, 2008) et Signify (Fox K. et al, 2014) qui ne démontrent pas son efficacité sur la baisse de la mortalité cardiovasculaire par rapport au placebo. Ce médicament est désormais rétrogradé à un SMR insuffisant dans cette indication. (HAS, juin 2015)

L'ivabradine possède une AMM dans le traitement symptomatique du SCS :

L'ivabradine est prescrit dès lors que la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 70 battements par minute, chez les patients ayant une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants ou dans le cas où celui-ci ne suffit pas. Il constitue le traitement de 2^{ème} intention. (Montalescot et al, 2013)

Tableau 14. Tableau de posologie de l'Ivabradine dans le traitement du SCS.

IVABRADINE	POSOLOGIE
Ivabradine (Procoralan® 5 et 7.5mg) (Vidal, 25/01/2016)	5 à 15 mg/jour en 2 prises

Effets indésirables :

Comme vu dans le mécanisme d'action, les principaux effets indésirables sont la bradycardie, les phosphènes ou encore des céphalées survenant le 1^{er} mois de traitement, possiblement lié à la bradycardie.

Depuis janvier 2017, pour limiter les effets indésirables, notamment la bradycardie et donc sécuriser la prise en charge de l'ivabradine, ce médicament est désormais à prescription initiale et réévaluer tous les ans par le cardiologue.

Contre-indications/ Interactions médicamenteuses :

L'ivabradine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 donc interagit avec les inhibiteurs et inducteurs de ce cytochrome. Il présente également des interactions avec les médicaments allongeant l'intervalle QT.

L'ivabradine est contre indiqué dans le traitement du SCA ST- ou ST+, dans les troubles de la conduction, la bradycardie (<70 battements/minutes), l'hypotension sévère (< 90/50 mmHg) ou l'insuffisance hépatique sévère.

2.2.1.4. Dérivés nitrés

Mécanisme d'action :

Comme vu précédemment dans le chapitre sur le traitement de crise, les dérivés nitrés sont utilisés pour diminuer les besoins en oxygène du myocarde et augmenter ses apports afin de redistribuer le débit coronaire.

Les dérivés nitrés possédant une AMM dans le traitement préventif du SCS sont les suivants :

Les dérivés nitrés d'action longue constituent le traitement de 2^{ème} intention après les bêta-bloquants et les IC. (Montalescot et al, 2013)

Tableau 15. Tableau de posologie des dérivés nitrés dans le traitement du SCS.

DERIVES NITRES	POSOLOGIE
Isosorbide dinitrate (<i>Risordan</i> ® 20 mg) (ANSM, 30/11/2015)	10 à 80 mg/ jour en 2 ou 3 prises
Trinitrine (<i>Diafusor</i> ® 5mg/24h, 10mg/24h et 15mg/24h, <i>Discotrine</i> ® 5mg/24h, 10mg/24h et 15mg/24h, <i>Epinitril</i> ® 5mg/24h, 10mg/24h et 15mg/24h, <i>Nitriderm</i> ® 5mg/24h, 10mg/24h et 15mg/24h, <i>Trinipatch</i> ® 5mg/24h, 10mg/24h et 15mg/24h) (ANSM, 15/10/2007), (ANSM, 06/12/2016), (ANSM, 23/02/2017), (ANSM, 25/01/2017), (ANSM, 29/12/2014)	5 à 15mg/jour

Les dérivés nitrés possédant une AMM dans le traitement préventif du SCA sont les suivants :

D'après les recommandations européennes, les nitrates sont utilisés pour soulager les symptômes de l'angine de poitrine. L'utilisation de la voie IV permet un effet rapide et soutenu, elle est privilégiée dans le syndrome coronarien aigu chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ou une hypertension. En utilisation prolongée (au-delà de 4 à 5 jours) en voie IV, l'efficacité peut diminuer à l'origine d'un échappement thérapeutique. (Hamm C.W. et al, 2011) (Steg G. et al, 2012)

Tableau 16. Tableau de posologie des dérivés nitrés dans le traitement du SCA

DERIVES NITRES	POSOLOGIE
Isorbide dinitrate (<i>Risordan</i> ® 10mg/10ml) (ANSM, 30/11/2015)	Posologie initiale : perfusion de 2 à 4 mg/h Posologie d'entretien : perfusion de 2 à 5 mg/h Voie intracoronaire possible pour une coronarographie.
Trinitrine (<i>Nitronal</i> ® 1mg/ml) (ANSM, 09/12/2015)	Posologie initiale : perfusion de 5µg/min Puis augmentation progressive toutes les 5 minutes. En général, 5 < Vitesse de la perfusion < 200 µg/min.

Effets indésirables :

Parmi les études de pharmacovigilance, les effets indésirables qui ressortent le plus sont l'hypotension artérielle (orthostatique ou non) pouvant s'accompagner de vertiges, de céphalées, de bouffées vasomotrices et de troubles digestifs. (Nausées, vomissements) Par ailleurs, comme pour la voie IV, les dérivés nitrés subissent un phénomène de tolérance à l'origine d'une diminution de l'efficacité du médicament et donc d'un échappement thérapeutique. Pour pallier à ce phénomène, il est nécessaire d'arrêter le traitement pendant au moins 12h, donc d'enlever les patchs la nuit ou de laisser un intervalle de 12h entre la 1^{ère} et la dernière prise du comprimé.

Contre-indications/ Interactions médicamenteuses :

Les dérivés nitrés présentent deux contre-indications principales, de nature pharmacologique par association avec les inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5 tels que le sildénafil, le taladafil ou le vardénafil d'une part et physiologique par association avec une hypotension sévère d'autre part.

2.2.1.5. Autres vasodilatateurs

- Nicorandil

Mécanisme d'action :

Le nicorandil est un ester du nicotinamide. Il est doté d'un double mécanisme d'action. D'une part, il augmente le taux de GMP cyclique intracellulaire (grâce à son dérivé nitré), ce qui entraîne

une relaxation des muscles vasculaires lisses d'origine veineux (diminution de la précharge) et d'autre part, il permet l'ouverture des canaux potassiques entraînant une relaxation des muscles vasculaires d'origine artérielle d'où une vasodilatation artérielle (diminution de la post charge). Contrairement aux dérivés nitrés, le nicorandil ne présente pas d'effets de tolérance.

Le nicorandil présente une AMM dans le traitement du SCS :

Il est prescrit chez les patients insuffisamment contrôlés ou ayant une contre-indication/intolérance aux bêta-bloquants ou aux IC. Il constitue donc le traitement de 2^{ème} intention. (Montalescot et al, 2013)

Tableau 17. Tableau de posologie du nicorandil dans le traitement du SCS.

NICORANDIL	POSOLOGIE
Nicorandil (<i>Ikorel</i> ® 10 et 20 mg, <i>Adancor</i> ® 10 et 20 mg) (ANSM, 17/12/2015), (ANSM, 30/11/2015), (ANSM, 25/11/2015)	Posologie d'initiation : 20mg/ jour en 2 prises Adaptation posologique : 10 à 80 mg/ jour en 2 prises

Effets indésirables :

Son principal effet indésirable qui empêche son utilisation en 1^{ère} intention est le risque d'ulcération des muqueuses, de la peau et de la cornée. (ANSM, 30/11/2015) Le nicorandil reprend également les effets indésirables propres aux dérivés nitrés, à savoir les céphalées et vertiges, l'hypotension et sa tachycardie reflexe ainsi que les bouffées vasomotrices.

Contre-indications/ Interactions médicamenteuses :

Les contre-indications du nicorandil sont d'ordre physiologique en présence d'une hypovolémie, d'un œdème aigu du poumon, d'une hypotension sévère, de choc cardiogénique ou de dysfonction du ventricule gauche et pharmacocinétique en association à un stimulateur de guanylate cyclase soluble (riociguat) ou un inhibiteur de phosphodiesterase de type 5.

D'autres interactions médicamenteuses sont à prendre en compte en cas d'association avec le nicorandil : les anti-inflammatoires (aspirine, anti-inflammatoire non stéroïdien AINS, corticoïdes) du fait du risque d'ulcères, les médicaments hyperkaliémisants, les antihypertenseurs et la dapoxétine.

- Molsidomine

Mécanisme d'action :

Le molsidomine appartient à la famille des sydnonimines, il s'agit d'un donneur de NO. Cette molécule présente un mécanisme proche des dérivés nitrés puisqu'il agit sur les fibres musculaires lisses en provoquant un relâchement vasculaire par augmentation du taux de GMP cyclique. Mais contrairement à eux, elle n'entraîne pas de phénomène de tolérance.

Le molsidomine possède une AMM dans le traitement préventif du SCS :

Il est à utiliser en 2^{ème} intention après les bêta-bloquants et les IC.

Tableau 18. Tableau de posologie du molsidomine dans le traitement du SCS.

MOLSIDOMINE	POSOLOGIE
Molsidomine (Corvasal® 2mg) (ANSM, 30/11/2015)	3 à 6mg/jour en 3 prises

Le molsidomine possède une AMM dans le traitement préventif de l'angor instable :

Tableau 19. Tableau de posologie du molsidomine dans le traitement de l'angor instable.

MOLSIDOMINE	POSOLOGIE
Molsidomine (Corvasal® 2 et 4 mg) (ANSM, 30/11/2015)	8 à 16 mg/jour en 3 ou 4 prises

Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables sont les mêmes que ceux des dérivés nitrés, c'est-à-dire le risque d'hypotension et de céphalées.

Contre-indications/Interactions médicamenteuses :

Le molsidomine est contre indiqué dans deux cas, en association avec les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 et en cas d'hypotension avec état de choc.

2.2.2. Antiagrégant plaquettaire

2.2.2.1. Aspirine

Mécanisme d'action :

L'aspirine est un anti-thrombotique, inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Ce médicament agit sur les cyclo-oxygénases plaquettaires en les inhibant de manière irréversible par acétylation. Par ce mécanisme, il empêche la synthèse du thromboxane A2, dérivé de la prostaglandine qui joue un rôle de stimulant de l'agrégation plaquettaire et de vasoconstricteur. Par son irréversibilité, l'aspirine aura une durée d'action de 7 jours environ correspondant à la durée de vie de la plaquette. (Turn-over des plaquettes)

Les spécialités utilisées dans le traitement du SCS sont les suivantes :

L'aspirine est recommandée chez tous les patients traités pour un SCS, en l'absence de contre-indication. (Montalescot et al, 2013)

Tableau 20. Spécialités d'aspirine présentant une AMM dans le traitement du SCS.

ASPIRINE	POSOLOGIE
Acetylsalicylate de lysine (Kardégic® 75, 160 et 300 mg) (ANSM, 30/11/2015)	75 à 300 mg/ jour
Acide acetylsalicylique (Aspirine protect® 100 et 300 mg, Resitune® 75 et 100mg) (ANSM, 02/07/2017), (ANSM, 16/07/2015), (ANSM, 06/03/2017)	<u>Aspirine protect®</u> : 100 à 300mg/jour <u>Resitune®</u> : 75 à 150mg/jour en une prise

Les spécialités utilisées dans le traitement du SCA sont les suivantes :

Comme pour le traitement du SCS, sa prescription est systématique chez tous les patients, en l'absence de contre-indication.

Tableau 21. Spécialités d'aspirine présentant une AMM dans le traitement du SCA.

ASPIRINE	POSOLOGIE
Acetylsalicylate de lysine (Kardégic® 75, 160, 300 et 500mg/5ml)	<u>En phase aigüe :</u> VO : 160 à 300 mg/jour

(ANSM, 30/11/2015) (ANSM, 21/10/2016)	IV : 250 à 500 mg/jour <u>En traitement chronique :</u> VO : 75 à 300 mg/ jour
Acide acetylsalicylique (<i>Aspirine protect</i> ® 100 et 300 mg, <i>Resitune</i> ® 75 et 100mg) (ANSM, 02/07/2017), (ANSM, 16/07/2015), (ANSM, 06/03/2017)	<u><i>Aspirine protect</i>®</u> : 100 à 300mg/jour <u><i>Resitune</i>®</u> : 75 à 150mg/ jour

Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables de l'aspirine sont d'origine gastroduodénale (ulcère, hémorragie digestive...), hématologique (Saignements de nez, des gencives...) ou allergique (Urticaire, Asthme, Œdème de Quincke...) nécessitant l'arrêt immédiat du traitement.

Contre-indications/Interactions médicamenteuses :

L'aspirine est strictement contre indiquée dans les cas suivants :

- Ulcère gastroduodénale
- Risques hémorragiques
- Antécédant d'allergie aux salicylés ou tout autre antiinflammatoire non stéroïdien (AINS)
- Chez la femme enceinte à partir du 6^{ème} mois.

Concernant les interactions médicamenteuses, l'aspirine interagit avec un certain nombre de médicaments, notamment le méthotrexate, les AINS, les anticoagulants oraux ou les héparines et les uricosuriques.

2.2.2.2. Inhibiteurs des récepteurs P2Y12

Mécanisme d'action :

Les antagonistes du récepteur P2Y12 bloquent l'agrégation plaquettaire par fixation de manière réversible (ticagrélor, cangrélor) ou irréversible (clopidogrel, prasugrel) sur les récepteurs plaquettaires P2Y12 à l'adénosine diphosphate.

Par cette action, le clopidogrel et le prasugrel empêchent l'activation du complexe GPIIb/IIIa et donc inhibent l'agrégation plaquettaire. L'irréversibilité impose un retour à la normal par la formation de nouvelles plaquettes, soit 7 à 10 jours après (turn-over des plaquettes).

Quant au ticagrélor, il empêche la transduction du signal induit par l'adénosine diphosphate, ce qui conduit également à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Les inhibiteurs des récepteurs P2Y12 dans le traitement du SCS :

Le clopidogrel est recommandé en 2^{ème} intention, en cas de contre-indication ou d'intolérance à l'aspirine chez le patient coronarien stable. (Montalescot et al, 2013) Pourtant, à ce jour, le clopidogrel est utilisé hors AMM dans cette indication.

Tableau 22. Tableau de posologie du clopidogrel, utilisé en 2^{ème} intention dans le SCS.

Inhibiteurs des récepteurs P2Y12	POSOLOGIE
Clopidogrel (Plavix® 75 mg) (Vidal, 08/02/2016)	75mg/jour

Les inhibiteurs des récepteurs P2Y12 possédant l'AMM dans le SCA sont les suivants :

Tableau 23. Tableau de posologie des inhibiteurs des récepteurs P2Y12 ayant une AMM dans le SCA.

Inhibiteurs des récepteurs P2Y12	POSOLOGIE
Clopidogrel (Plavix® 75 mg et 300mg, Duoplavin® 75/75 mg) (Vidal, 08/02/2016), (Vidal, 08/12/2016)	<u>Plavix® :</u> Dose d'attaque : 300mg/jour. Dose d'entretien : 75mg/jour + Aspirine entre 75 et 160mg/jour <u>Duoplavin®</u> Dose d'entretien : 1 comprimé/jour
Prasugrel (Efient® 10 mg) (Vidal, 10/12/2015)	Dose d'attaque : 60 mg/jour. Dose d'entretien : 10mg/jour + Aspirine entre 75 et 325mg/jour.
Ticagrélor (Brilique® 90 mg) (Vidal, 18/02/2016)	Dose d'attaque : 180 mg/jour en 1 prise. Dose d'entretien : 180mg/jour en 2 prises + Aspirine entre 75 et 150mg/ jour.
Cangrélor (Kengrexal® 50 mg) (Vidal, 02/09/2016)	Bolus IV de 30 µg/kg puis perfusion IV de 4 µg/kg/minute, pendant minimum 2h ou pendant toute la durée de l'ICP.

Parmi les inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂, le cangrélor a un statut particulier puisqu'il n'est prescrit que, en association à l'aspirine, chez les patients en attente d'une ICP pour lesquels un inhibiteur oral des récepteurs P2Y₁₂ n'est pas recommandé.

Effets indésirables :

L'effet indésirable commun à tous les inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂ est le risque de saignement voire d'hémorragie (hématomes, épistaxis, saignements gastro-intestinaux, contusion, hématurie...).

D'autres effets indésirables sont propres à chaque molécule. Sans développer en détail, on peut citer :

- Les ecchymoses pour le prasugrel et le cangrélor.
- Les dyspnées pour le ticagrélor et le cangrélor.
- Les sensations de vertige, l'hyperuricémie ou l'augmentation du taux de créatinine pour le ticagrélor.
- Les troubles gastro-intestinaux (diarrhée, douleur abdominale...) pour le clopidogrel et le ticagrélor.

Contre-indications/ Interactions médicamenteuses :

Les contre-indications communes à chaque molécule sont l'hypersensibilité au principe actif, le risque de saignement et l'insuffisance hépatique. Pour le prasugrel et le cangrélor, ces molécules sont également contre indiquées en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire.

Concernant les interactions médicamenteuses, chaque molécule interagit avec les anticoagulants oraux, les antiagrégants plaquettaires, les AINS ou l'héparine avec une augmentation du risque hémorragique. De plus, le clopidogrel interagit pharmacocinétiquement avec les inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome P450 2C9 et le ticagrélor avec les inhibiteurs et inducteurs du cytochrome P450 3A4.

2.2.2.3. Anti- GP IIb/IIIa

Les anti- GP IIb/IIIa possèdent une AMM dans le SCA ST- ainsi que dans l'IDM en phase aigüe (SCA ST+). L'éptifibatide et le tirofiban sont prescrits dans le traitement du SCA ST- chez les

patients présentant des douleurs thoraciques avec modification de l'ECG et augmentation des troponines. L'abciximab et le tirofiban sont indiqués dans le traitement du SCA ST+ chez les patients bénéficiant d'une ICP. Ils sont toujours prescrits en association avec l'aspirine et l'héparine non fractionnée.

Mécanisme d'action :

Les anti- GP IIb/IIIa sont des antagonistes des récepteurs membranaires GP IIb/IIIa à l'origine de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire. Par cette action, ils empêchent la liaison du fibrinogène, du facteur de Willebrand et des autres molécules adhésives à ces récepteurs.

Les anti- GP IIb/IIIa possédant l'AMM dans le syndrome coronarien aigu ST- sont les suivants :

L'utilisation de ces médicaments est réservée à l'usage hospitalier, au niveau d'infrastructures habilitées répertoriant des médecins spécialisés dans la prise en charge du syndrome coronarien aigu.

Tableau 24. Tableau de posologie des anti- GP IIb/IIIa dans le traitement du SCA ST-.

ANTI- GP IIB/IIIA	POSOLOGIE
Abciximab (Reopro® 2mg/ml) (ANSM, 26/10/2016)	<u>1^{ère} étape</u> : Bolus IV de 0.25mg/kg, à débiter 24h avant l'intervention. <u>2^{ème} étape</u> : Perfusion IV à une vitesse de 0.125µg/kg/min et à arrêter dans les 12h après l'intervention.
Eptifibatide (Integrilin® 0.75 mg/ml, 2 mg/ml) (Vidal, 12/05/2016)	<u>1^{ère} étape</u> : Bolus IV de 180 µg/kg dès la détermination du diagnostic <u>2^{ème} étape</u> : Perfusion IV à une vitesse de 2 µg/kg/min pendant maximum 72h en attendant le pontage ou la sortie du patient. Si ICP, la perfusion est poursuivie pendant 20 à 24h suivant l'intervention.
Tirofiban (Agrastat® 50 µg/ml, 250 µg/ml) (ANSM, 05/07/2016), (ANSM, 30/01/2017)	<u>1^{ère} étape</u> : Perfusion IV à une vitesse de 0,4 microgramme/kg/min pendant 30 minutes. <u>2^{ème} étape</u> : Perfusion IV à une vitesse de 0,1 microgramme/kg/min dans le cas où le patient ne prétend

	pas à une coronarographie dans les 4 à 48h suivant le diagnostic. <u>Cas d'un ICP :</u> 1^{ère} étape : Bolus IV à 25 µg/kg pendant 3 minutes 2^{ème} étape : Perfusion continue à une vitesse de 0,15 µg/kg/min pendant 12 à 48h.
--	--

Les anti- GP IIb/IIIa possédant l'AMM dans le syndrome coronarien aigu ST+ sont les suivants :

L'eptifibatide est utilisé hors AMM dans cette indication. L'utilisation de ces médicaments est réservée à l'usage hospitalier, au niveau d'infrastructures habilitées avec des médecins spécialisés dans la prise en charge du syndrome coronarien aigu.

Tableau 25. Tableau de posologie des anti- GP IIb/IIIa dans le traitement du SCA ST+

ANTI- GP IIB/IIIA	POSOLOGIE
Abciximab (Reopro® 2mg/ml) (ANSM, 26/10/2016)	<u>1^{ère} étape</u> : Bolus IV à 0.25mg/kg à administrer 10 à 60 minutes avant l'ICP. <u>2^{ème} étape</u> : Perfusion IV à une vitesse de 0.125µg/kg/min et s'arrête 12h après l'intervention.
Tirofiban (Agrastat® 50 µg/ml, 250 µg/ml) (ANSM, 05/07/2016), (ANSM, 30/01/2017)	En ICP : <u>1^{ère} étape</u> : Bolus IV de 25µg/kg, d'une durée de 3 minutes <u>2^{ème} étape</u> : Perfusion IV à une vitesse de 0,15 µg/kg/min, d'une durée variant de 12 à 48h.

Effets indésirables :

L'eptifibatide se distingue des deux autres molécules par ses effets indésirables puisqu'il est surtout à l'origine de saignements mais aussi d'évènements cardiaques (Fibrillation ventriculaire/atriale, bloc auriculoventriculaire, arrêt cardiaque...).

L'abciximab et le tirofiban donnent surtout des saignements plus ou moins importants, des troubles gastro-intestinaux (Nausées, vomissements), une thrombocytopénie, une baisse de la tension et de la fréquence cardiaque, une réaction à l'injection (fièvre, douleur) et des céphalées.

Contre-indications/ Interactions médicamenteuses :

Les principales interactions médicamenteuses concernent les médicaments augmentant le risque hémorragique tel que les anticoagulants oraux ou héparines, thrombolytiques et antiagrégants plaquettaires.

En vue du risque hémorragique, les anti- GP IIb/IIIa présentent de nombreuses contre-indications s'y reportant :

- Saignement en cours
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral : <30 jours pour le Tirofiban et l'Eptifibatide, < 2 ans pour l'Abciximab
- Antécédent de pathologie intracrânienne
- Traumatisme ou chirurgie < 6 semaines
- Thrombocytopénie
- Troubles de la coagulation
- HTA sévère.

De plus, ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale (pour l'eptifibatide) et hépatique sévères et d'hypersensibilité à un des composants.

2.2.3. Hypolipémiant

2.2.3.1. Inhibiteurs de la HMG CoA reductase

Mécanisme d'action :

Les inhibiteurs de la HMG CoA reductase interviennent dans la dernière étape de synthèse du cholestérol. Ce sont des inhibiteurs sélectifs et compétitifs de l'HMG CoA reductase, enzyme permettant la transformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A en mévalonate, molécule précurseur du cholestérol.

Cette action a les impacts suivants sur les lipoprotéines circulantes :

- Diminution du LDL cholestérol, par stimulation de la synthèse de leurs récepteurs hépatiques, ce qui augmente leur fixation à ces derniers et leur destruction moléculaire.

- Diminution du VLDL cholestérol, dont la synthèse dépend du LDL cholestérol
→ Diminution du cholestérol total
- Diminution du taux de TG
- Diminution du taux d'apolipoprotéines B impliquées dans la composition du LDL cholestérol
- Augmentation du HDL cholestérol, c'est-à-dire le « bon » cholestérol
- Augmentation du taux d'apolipoprotéines A impliquées dans la composition du HDL cholestérol

Les statines possédant l'AMM dans le traitement du SCS et le SCA sont les suivantes :

Les statines doivent systématiquement être prescrites chez tous les patients présentant un SCS ou un SCA. (Montalescot et al, 2013) (Steg et al, 2012) (Hamm et al, 2011) L'efficacité de la statine est à évaluer et à adapter après 4 semaines minimum de traitement.

La rosuvastatine présente une particularité puisque le médecin prescripteur est obligé de faire une demande d'accord préalable au service de contrôle médical. (JO, 2014) (JO, 2016)

Tableau 26. Tableau de posologie des statines présentant une AMM dans le traitement du SCS et du SCA

STATINES	POSOLOGIE
Atorvastatine (<i>Tahor</i> ® 10, 20, 40 et 80 mg) (ANSM, 21/11/2016), (ANSM, 09/12/2016)	10 mg à 80mg/jour
Fluvastatine (<i>Lescol</i> ® 20, 40 et LP 80mg) (ANSM, 23/07/2015), (ANSM, 05/05/2015)	20 à 80 mg/jour Après une ICP : 80mg/jour.
Pravastatine (<i>Elisor</i> ® 10, 20 et 40 mg ; <i>Vasten</i> ® 10, 20 et 40 mg) (ANSM, 08/07/2015) (ANSM, 30/11/2015), (ANSM, 21/03/2016)	10 à 40 mg/jour
Rosuvastatine (<i>Crestor</i> ® 5, 10 et 20 mg) (ANSM, 29/09/2016)	5 à 40 mg/jour
Simvastatine (<i>Zocor</i> ® 20 et 40 mg, <i>Simvastatine</i> ® 10 mg) (ANSM, 27/10/2015), (ANSM, 10/02/2016)	Posologie usuelle : 20 à 40 mg/jour Adaptation possible : 5 à 80 mg/jour

Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables communs à toutes les statines, avec des fréquences propres à chaque molécule sont les suivants :

- Troubles gastro-intestinaux : constipations, nausées, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulence, diarrhée.
- Affections musculo squelettiques : myalgie, arthralgie, augmentation des créatines phosphokinases (CPK), fatigue musculaire, rares cas de rhabdomyolyse.
- Affections hépatiques : Augmentation des transaminases ASAT et ALAT.
- Affections du système nerveux central Céphalées, vertiges.

Contre-indications/ Interactions médicamenteuses :

Toutes les statines présentent des interactions médicamenteuses avec les fibrates (augmentation du risque de rhabdomyolyse), la ciclosporine (augmentation de leurs concentrations), les anti-vitamines K (augmentation de l'INR) et la colchicine (augmentation du risque de rhabdomyolyse et de myalgies).

Les interactions médicamenteuses majeures concernent la simvastatine et l'atorvastatine puisque ces deux molécules sont métabolisées par le cytochrome P450 3A4 et sont substrats des transporteurs protéiques. Elles présentent donc des interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs du CYP 3A4 (Antifongiques azolés, macrolides, inhibiteurs de protéases du VIH, diltiazem/verapamil, jus de pamplemousse...), les inducteurs du CYP 3A4 (rifampicine, millepertuis...) et des inhibiteurs les transporteurs protéiques (ciclosporine...). La pravastatine (non métabolisée), la fluvastatine (métabolisée par le CYP 2C9) et la rosuvastatine (métabolisée majoritairement par le CYP 2C9) disposent de moins d'interactions pharmacocinétiques.

Toutes les statines sont contre indiquées en cas d'hypersensibilité à une des substances, affections hépatiques évolutives ou grossesse/allaitement. Pour la rosuvastatine, les contre-indications s'étendent aux myopathies et insuffisance rénale sévère.

Etude :

D'après les essais, les statines permettent de diminuer la « mortalité toutes causes » de 10% et diminuent le pronostic cardiovasculaire de 15 à 23% selon les évènements cardiovasculaires,

pourcentages extraits d'une méta-analyse comprenant 91 essais dont 170 257 patients. (HAS, 2010)

2.2.3.2. Ezetimibe

Mécanisme d'action :

Il agit en se fixant sur le transporteur des stérols, la protéine Niemann-Pick C1-Like 1, empêchant l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. Ainsi, les apports de cholestérol intestinal au foie sont diminués.

Son mécanisme d'action permet une utilisation de manière synergique avec les statines afin de diminuer le cholestérol total.

L'ezetimibe possède une AMM chez les patients présentant une maladie coronarienne avec antécédant de SCA :

L'ezetimibe est uniquement prescrit dans cette indication en association avec une statine. Une première prescription ou une prescription après non délivrance depuis au moins 6mois impose une demande d'accord préalable par le médecin au service du contrôle médical. (JO, 2014) (JO, 2016)

Tableau 27. Tableau de posologie des spécialités comprenant l'ezetimibe utilisées dans la prévention secondaire du SCA.

EZETEMIBE	POSOLOGIE
Ezetimibe (Ezetrol® 10mg, Inegy® 10/20 mg et 10/40 mg, Liptruzet® 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg et 10/80 mg) (ANSM, 10/05/2016), (ANSM, 25/10/2016), (ANSM, 09/08/2016)	<u>Ezetrol® :</u> 10 mg/jour associé ou non à une statine <u>Inegy®, Liptruzet® :</u> Un comprimé/jour.

Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhée, flatulences) et une sensation de fatigue.

Contre-indications/ Interactions médicamenteuses :

L'ézetimibe a pour seules contre-indications l'hypersensibilité et l'insuffisance hépatique ou l'augmentation des transaminases.

Il ne présente pas d'interactions pharmacocinétique mais il peut interagir avec les antivitamines K (warfarine, fluindione) augmentant l'INR, la ciclosporine et les fibrates.

2.2.4. Bloqueurs du système rénine – angiotensine – aldostérone

2.2.4.1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ne possèdent pas d'AMM dans la prévention secondaire du SCS, malgré les recommandations européennes et nationales. Ils devraient en effet être prescrits pour les patients avec une pathologie associée telle qu'une insuffisance cardiaque, une hypertension ou un diabète. (Montalescot et al, 2013) Pour le traitement du SCA ST-, ils sont recommandés pour les patients associant une dysfonction ventriculaire d'après l'ESC mais n'ont pas non plus d'AMM en France dans cette indication. (Hamm et al, 2011) En revanche, concernant le SCA ST+ (en phase aigüe ou post infarctus), ils sont recommandés et possèdent une AMM avec ou sans dysfonction ventriculaire. (Steg et al, 2012)

Mécanisme d'action :

Les IEC empêchent d'une part, la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, puissant vasoconstricteur et stimulant de la sécrétion d'aldostérone et d'autre part la dégradation de la bradykinine, molécule vasodilatatrice, en peptides inactifs.

La diminution du taux d'angiotensine 2 lié à l'inhibition de l'enzyme de conversion est responsable de plusieurs effets :

- Diminution de la sécrétion d'aldostérone, ce qui entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique par l'absence de rétrocontrôle négatif.
 - Diminution des résistances périphériques, notamment au niveau musculaire et rénal, d'où une diminution de la post charge.
- Diminution de la PAS et PAD, sans tachycardie réflexe ni rétention hydrosodée.
- Augmentation du potassium intracellulaire.

L'inhibition de la dégradation de la bradykinine, d'où son augmentation plasmatique est responsable quant à elle des effets suivants :

- Augmentation de l'activité du système kallikréine- kinine par une possible augmentation du taux de prostaglandines vasodilatatrices (PGE2 et PGI2). Ceci est à l'origine d'une vasodilatation des vaisseaux et donc d'une diminution de la pré charge.
- Diminution de la pression artérielle
- Toux, qui est un effet indésirable bien connu des IEC : la toux.

Les IEC possédant l'AMM dans le traitement du SCA ST+ sont les suivants :

Tableau 28. Tableau de posologie des IEC possédant une AMM dans le SCA ST+.

IEC	POSOLOGIE
Captopril (<i>Lopril</i> ® 25 et 50 mg) (ANSM, 28/05/2015), (ANSM, 23/10/2014)	<u>Phase aigüe :</u> Le plus tôt possible : 6.25 mg, puis 2h après : 12.5mg puis 12h après : 25mg et le lendemain : 100mg en 2 prises, à poursuivre pendant 4 semaines. <u>Dose d'entretien :</u> Dose efficace recommandée : 75 à 150 mg/ jour en 2 ou 3 prises.
Lisinopril (<i>Zestril</i> ® 5 et 20 mg) (ANSM, 19/10/2016)	<u>Phase aigüe :</u> 5 mg en 1 ^{ère} dose puis 5mg à la 24 ^{ème} heure puis 10 mg à la 48 ^{ème} heure <u>Dose d'entretien :</u> 2.5 à 10mg/jour
Perindopril (<i>Coversyl</i> ® 2.5, 5 et 10mg, <i>Périndopril tert butylamine</i> ® 2 et 4 mg) (ANSM, 23/12/2016), (ANSM, 14/02/2017), (ANSM, 27/02/2017)	4 ou 5mg pendant 15 jours puis jusqu'à 10mg/jour au quotidien.
Ramipril (<i>Triatec</i> ® 1.25, 2.5, 5 et 10 mg) (ANSM, 16/11/2016)	2.5 à 10 mg/jour, à débiter 48h après l'IDM
Trandolapril (<i>Odrik</i> ® 0.5, 2 et 4 mg) (ANSM, 19/12/2016)	0.5 à 4mg/jour en une prise, à commencer 3 à 7 jours après l'IDM
Zofénopril (<i>Zofenil</i> ® 7,5, 15, 30, 60, mg, <i>Teoula</i> ® 7.5, 15, 30 et 60 mg)	<u>Phase aigüe :</u>

(ANSM, 17/04/2015)	A initier 24h après : 15 mg les 2 premiers jours (en 2 prises) puis 30 mg les 2 jours suivants (en 2 prises) et à partir du 5^{ème} jour : 60mg/jour en 2 prises. <u>Dose d'entretien :</u> 60 mg/jour en 2 prises pendant au moins 6 semaines.
--------------------	--

Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents chez les IEC sont les suivants :

- Une toux irritative non productive pouvant s'accompagner de dyspnée
- Une hypotension
- Des affections du système nerveux tels que des céphalées ou des sensations vertigineuses.
- Augmentation de la kaliémie

De manière moins fréquente, les patients peuvent être également soumis à des troubles gastro-intestinaux, une altération du goût, des douleurs musculaires (crampes, myalgie...) ou encore un rash/ prurit cutané.

Contre-indications/Interactions médicamenteuses :

Les IEC sont à l'origine de plusieurs interactions médicamenteuses à contrôler avant de les prescrire :

- Bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone : sartans, aliskiren, anti-aldostérone.
- Médicaments hyperkaliémiants : sels de potassium, AINS, héparine, immunosupresseurs...
- Lithium provoquant une élévation de la lithémie.
- Antidiabétiques oraux ou non : insuline, sulfamides, gliptine.
- Médicaments antihypertenseurs diminuant la tension : antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, anesthésiques, diurétiques hypokaliémiants, Baclofène...
- Médicaments à risque d'angio-œdèmes : estramustine, inhibiteur de Mtor, Racécadotril...
- Sympathomimétiques.

Les contre-indications communes à tous les IEC sont l'hypersensibilité à un des composants, les antécédents personnels ou héréditaires d'angio-œdèmes, la grossesse/allaitement et la sténose

bilatérale de l'artère rénale. Pour le zofénopril, l'insuffisance hépatique sévère est également contre-indiquée.

2.2.4.2. Antagoniste du récepteur à l'angiotensine II

Les recommandations européennes incluent les sartans comme traitement du SCS pour les patients avec une pathologie associée (diabète, hypertension ou insuffisance cardiaque), ce qui n'apparaît pas dans les AMM des différentes spécialités. En revanche, elles apparaissent dans le traitement du post IDM, sous certaines conditions : seuls sont concernés les patients présentant des symptômes d'une insuffisance cardiaque ou une dysfonction systolique du ventricule gauche et ne supportant pas les IEC.

Mécanisme d'action :

Ce sont des antagonistes spécifiques des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. La conséquence de cet antagonisme est une augmentation des taux plasmatiques de rénine et d'angiotensine 2 et une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Les Sartans permettent donc une diminution de la pression artérielle, tout en gardant leur effet hyperkaliémant. En revanche, en bloquant à une étape plus avancée le système rénine angiotensine, les sartans ont moins d'effets secondaires (toux, angio-oedèmes...) que les IEC et donc se placent comme une alternative intéressante.

Les ARAII possédant l'AMM dans le traitement du SCA ST+ sont les suivants :

Tableau 29. Tableau de posologie des sartans présentant une AMM dans le SCA ST+.

SARTANS	POSOLOGIE
Valsartan (<i>Tareg</i> ® 40, 80 et 160 mg ; <i>Nisis</i> ® 40, 80 et 160 mg) (ANSM, 30/01/2017), (ANSM, 05/08/2016), (ANSM, 05/04/2016), (ANSM, 02/06/2016)	40 à 320mg en 2 prises, à débiter 12h après la découverte de l'IDM

Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents sont les vertiges, l'hypotension orthostatique ou non et l'atteinte rénale.

Contre-indications/Interactions médicamenteuses :

Les interactions médicamenteuses des sartans sont proches de celles des IEC, à savoir les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC, aliskiren), le lithium, les médicaments augmentant la kaliémie (sels de potassium, AINS, héparine...) et les inhibiteurs des transporteurs hépatiques.

Les contre-indications des sartans sont l'hypersensibilité, l'insuffisance hépatique sévère et la grossesse.

2.2.4.3. Anti-aldostérone

Selon les recommandations européennes, les anti-aldostérones peuvent être envisagés dans le traitement du SCA ST+ mais dans certaines conditions : patients diabétiques ou insuffisants cardiaques présentant une FEVG inférieure à 40 % et chez qui la concentration en créatinine est égale à 221 mmol/l (homme) ou 177 mmol/l (femme) et la concentration en potassium < 5 mmol/l.

Seul l'éplérénone possède une AMM dans le post IDM chez des patients présentant une FEVG inférieure à 40 % et une insuffisance cardiaque symptomatique en complément du traitement de 1^{ère} intention comprenant les bêta-bloquants.

Mécanisme d'action :

Ce sont des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes de l'aldostérone, d'où une augmentation des concentrations en aldostérone et par extension en rénine plasmatique.

Les anti-aldostérones permettent donc un effet natriurétique (élimination du sodium par les urines) et parallèle une réabsorption du potassium. Comme pour les IEC et sartans, ils diminuent la pression artérielle par leur effet diurétique et augmentent la kaliémie.

Tableau 30. Tableau de posologie de l'éplérénone utilisé dans le traitement du SCA ST+.

ANTI-ALDOSTERONE	POSOLOGIE
Eplérénone (Inspra® 25 ou 50 mg) (ANSM, 16/02/2016)	25 à 50 mg/ jour en une prise, à débiter entre 3 et 14 jours après l'IDM

Effets indésirables :

Les effets indésirables de l'eplerenone ressemblent à ceux des IEC mais avec une fréquence plus importante. On retrouve notamment l'hyperkaliémie et l'hypercholestérolémie, les affections psychiatriques et du système nerveux (vertige, céphalée, insomnie), les affections cardiaques et vasculaires (IC gauche, fibrillation atriale, hypotension), les troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements), les éruptions cutanées, les douleurs musculaires et la toux. Par ailleurs, l'eplerenone peut également donner une insuffisance rénale, augmenter l'urée dans le sang et la créatininémie.

Contre-indications/Interactions médicamenteuses :

Les interactions médicamenteuses sont sensiblement les mêmes que pour les sartans et les IEC, c'est à dire les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC, Sartans), les médicaments augmentant la kaliémie (AINS, diurétiques épargneurs potassiques, immunosupresseurs...), le lithium, les médicaments diminuant la tension (Antidépresseur tricycliques, neuroleptiques, baclofène, α bloquants...).

Les contre-indications à ce traitement sont l'hypersensibilité à un des composants, l'insuffisance rénale et hépatique sévère et la kaliémie > 5 mmol/l.

2.2.5. Anticoagulant

2.2.5.1. Inhibiteurs indirects de la cascade de coagulation

Mécanisme d'action :

Tous les médicaments cités par la suite présentent une activité anti-thrombotique par inhibition indirecte de la cascade de coagulation. Les héparines sont classées en deux catégories : les héparines non fractionnées (héparine sodique, héparine calcique) et les héparines de bas poids moléculaires (daltéparine, enoxaparine, nadroparine). Elles présentent une activité antithrombinique (anti IIa) et une activité Xa avérée avec une préférence pour l'un ou l'autre de ces facteurs de la coagulation. Les héparines de bas poids moléculaires ont en effet une activité Xa plus prononcée.

Les inhibiteurs indirects de la cascade de coagulation possédant une AMM dans le syndrome coronarien aigu ST- sont les suivants :

Les héparines de bas poids moléculaires présentent une AMM dans la phase aiguë de l'angor instable ou de l'infarctus sans sus décalage du segment ST, mais toujours en association avec l'aspirine.

Tableau 31. Tableau de posologie des inhibiteurs indirects de la coagulation présentant une AMM dans le SCA ST-.

INHIBITEURS INDIRECTS	POSOLOGIE
Daltéparine (<i>Fragmine®</i> 7500 UI anti-Xa/0.75ml, 10 000 UI anti-Xa/1ml) (ANSM, 13/05/2016)	240 UI/kg/j (Max 10 000 UI par injection), en deux injections de doses égales séparées de 12h pendant 6 jours. En association avec l'aspirine.
Enoxaparine (<i>Lovenox®</i> 6000 UI anti-Xa/0.6ml, 8000 UI anti-Xa/0.8ml, 10 000 UI anti-Xa/1ml, 30 000 UI anti-Xa/3ml) (ANSM, 30/12/2015), (ANSM, 29/12/2015)	200 UI/kg/j en deux injections séparées de doses égales de 12h pendant 2 à 8 jours. En association avec l'aspirine.
Héparine sodique (<i>Héparine Choay®</i> 5000 UI/ml, 25 000 UI/5ml ; Héparine sodique panpharma sol inj 5 000 UI/ml) (ANSM, 18/12/2015), (ANSM, 15/02/2016)	Bolus de 50 UI/kg en IV puis injection de 20UI/kg/h pendant 7 à 10 jours maximum.
Héparine calcique (<i>Calciparine®</i> 5000 UI/0.2 ml, 7500 UI/0.3 ml, 12 500 UI/0.5 ml, 20 000 UI/0.8 ml, 25 000 UI/1ml) (ANSM, 30/11/2015)	Bolus de 50 à 100 UI/kg en IV puis injection de 500 UI/kg/h en 2 ou 3 fois pendant 7 à 10 jours maximum.
Nadroparine calcique (<i>Fraxiparine®</i> 1900 UI AXa/0.2ml, 2850 UI AXa/0.3 ml, 3800 UI AXa/0.4 ml, 5700 UI AXa/0.6ml, 7600 UI AXa/0.8ml, 9500 UI Axa/ 1ml) (20/11/2014), (15/09/2016)	172 UI/kg/j en 2 injections séparées de 12h pendant 6 jours. En association à l'aspirine.

Les inhibiteurs indirects de la cascade de coagulation possédant une AMM dans le syndrome coronarien aigu ST+ sont les suivants :

Comme pour le SCA ST-, les héparines de bas poids moléculaires sont toujours utilisées en association dans la phase aigüe d'IDM ST+.

Tableau 32. Tableau de posologie des inhibiteurs indirects de la coagulation présentant une AMM dans le SCA ST+.

INHIBITEURS INDIRECTS	POSOLOGIE
Enoxaparine (Lovenox® 6000 UI anti-Xa/0.6ml, 8000 UI anti-Xa/0.8ml, 10 000 UI anti-Xa/1ml, 30 000 UI anti-Xa/3ml) (ANSM, 30/12/2015), (ANSM, 29/12/2015)	Bolus de 3000 UI puis injection de 100 UI/kg dans les 15 min puis toutes les 12h pendant 8 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital (pour une durée <8jours). En association avec l'aspirine.
Héparine sodique (Héparine Choay® 5000 UI/ml, 25 000 UI/5ml ; Héparine sodique panpharma sol inj 5 000 UI/ml) (ANSM, 18/12/2015), (ANSM, 15/02/2016)	Bolus de 50 UI/kg en IV puis injection de 20UI/kg/h pendant 7 à 10 jours maximum.

Effets indésirables :

Comme tous les anti-thrombotiques, le principal effet indésirable des héparines est le risque de saignements (hématome au point d'injection, saignement de nez...), voire d'hémorragies. D'autres effets indésirables fréquents et communs aux deux types d'héparine sont également possibles : réaction d'hypersensibilité avec des réactions allergiques cutanées, augmentation des transaminases hépatiques, thrombopénie et risque d'ostéoporose au long cours.

Contre-indications/Interactions médicamenteuses :

Les héparines interagissent avec les médicaments susceptibles d'augmenter le risque hémorragique, soient les anticoagulants oraux, les antiagrégants plaquettaires ou les fibrinolytiques ainsi que les médicaments hyperkaliémiants.

Toutes les héparines présentent les mêmes contre-indications à savoir les troubles de coagulation ou de l'hémostase, les risques majorant le saignement (lésions, hémorragie toute localisation, interventions chirurgicales, ulcères gastroduodénaux, AVC...), les antécédents de thrombopénie induite par héparine ou l'hypersensibilité à un des constituants du médicament.

2.2.5.2. Inhibiteur direct du facteur de Stuart

Mécanisme d'action :

Seul le fondaparinux possède une AMM dans le traitement du syndrome coronarien. Il inhibe le facteur Xa ou facteur de Stuart en se fixant à l'antithrombine III. Par ce mécanisme, il suspend la cascade de coagulation d'où ses propriétés anticoagulantes.

Le fondaparinux présente une AMM dans le SCA selon les posologies suivantes :

Il est indiqué dans le SCA ST- et le SCA ST+, lorsqu'une ICP est impossible à pratiquer. En revanche, ils peuvent être associés à la fibrinolyse.

Tableau 33. Tableau de posologie du fondaparinux utilisé dans le SCA.

INHIBITEUR DIRECT	POSOLOGIE
Fondaparinux sodique (Arixtra® 2.5mg/0.5 ml) (Vidal, 15/09/2016)	2.5mg/jour en une injection, à débiter le plus tôt possible et à prolonger jusqu'à 8 jours maximum ou jusqu'à la sortie de l'hôpital.

Effets indésirables :

De par son mécanisme d'action, le principal effet indésirable rapporté est le risque hémorragique et les saignements plus ou moins importants. D'autres effets indésirables ont pu être évalués tels que des céphalées, des douleurs thoraciques ou l'apparition d'une fibrillation atriale.

Contre-indications/Interactions médicamenteuses :

Le fondaparinux interagit avec les médicaments susceptibles d'augmenter le risque hémorragique, c'est-à-dire les anticoagulants oraux, les antiagrégants plaquettaires et les fibrinolytiques.

Les contre-indications à l'utilisation du fondaparinux sont l'hypersensibilité à un des composants, le risque de saignement, l'endocardite bactérienne aiguë et l'IR sévère.

2.2.5.3. Inhibiteurs directs de la thrombine

Les inhibiteurs de thrombine ne sont prescrits que chez les patients en attente ou subissant une ICP dans le cas d'un SCA (IDM ST+, IDM ST-, AI). Ils sont toujours prescrits, dans cette indication, en association avec de l'aspirine et du Clopidogrel.

Mécanisme d'action :

La thrombine a pour rôle de maintenir l'hémostase et de participer à la formation et à la stabilisation du caillot par différents mécanismes :

- Conversion du fibrinogène en fibrine
- Activation du facteur XIII
- Activation du facteur VIII
- Activation du facteur V
- Activation des plaquettes

Les inhibiteurs de la thrombine se fixent de manière réversible sur la thrombine et inhibent chacune de ces activités.

Le seul inhibiteur direct de la thrombine possédant l'AMM dans le SCA ST- est le suivant :

Tableau 34. Tableau de posologie de la bivalirubine dans le traitement du SCA ST-.

Inhibiteur direct de la thrombine	POSOLOGIE
Bivalirubine (Angiox® 250 mg) (Vidal, 16/12/2015)	Bolus IV de 0.1 mg/kg puis perfusion à la vitesse de 0.25 mg/kg/h. <u>En cas d'ICP :</u> Bolus IV additionnel de 0.5mg/kg puis perfusion à la vitesse de 1.75 mg/kg/h pendant toute l'intervention. Puis perfusion de 0.25 mg/kg/h pendant 4 à 12h. <u>En cas de pontage sans circulation extra corporelle :</u> Bolus IV de 0.5mg/kg puis perfusion à la vitesse de 1.75 mg/kg/h pendant toute l'intervention. <u>En cas de pontage avec circulation extra corporelle :</u>

	Perfusion maintenue jusqu'à 1h après l'intervention puis relais avec de l'héparine non fractionnée.
--	---

Le seul inhibiteur direct de la thrombine possédant l'AMM dans le SCA ST+ est le suivant

Tableau 35. Tableau de posologie de la bivalirubine dans le traitement du SCA ST+.

Inhibiteur direct de la thrombine	POSOLOGIE
Bivalirubine (Angiox® 250 mg) (Vidal, 16/12/2015)	Bolus IV de 0.75mg/kg puis perfusion à la vitesse de 1.75 mg/kg/h pendant toute l'intervention et jusqu'à 4h après. Puis perfusion de 0.25 mg/kg/h pendant 4 à 12h.

Effets indésirables :

Les effets indésirables sont liés au mécanisme d'action de la bivalirubine. Ce médicament entraîne des hémorragies plus ou moins graves, des ecchymoses, une diminution du taux d'hémoglobine et peut former un hématome à son site d'injection.

Contre-indications/Interactions médicamenteuses :

Une élévation du risque hémorragique est à contrôler avec les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires et les fibrinolytiques.

Les contre-indications à la bivalirubine sont une hypersensibilité à un des composants, un risque élevé de saignement, une HTA non contrôlée, une endocardite bactérienne ou une insuffisance rénale sévère/dialyse.

2.2.6. Traitement des autres facteurs de risque

En plus du traitement symptomatique, la prévention secondaire est aussi importante afin de limiter la survenue d'événements futurs cardiovasculaires et donc d'améliorer le pronostic.

Concernant le contrôle lipidique, selon les recommandations européennes, l'objectif du LDL cholestérol est inférieur à 0.7g/l (1.8mmol/l). (Piepoli et al, 2016) Selon les recommandations nationales, l'objectif du LDL cholestérol doit être inférieur à 1g/l. (2.6mmol/l) (HAS, 2012)

Comme vu précédemment, un traitement de 1^{ère} intention par statine est systématiquement mis en place.

Concernant la pression artérielle, les objectifs nationaux et européens la fixe à 140/90mmHg. (HAS, 2016) Le respect des règles hygiéno-diététiques et le respect du traitement tensionnel est vivement recommandé chez les patients coronariens. Le choix du traitement est à considérer en fonction de l'état clinique et pathologique de chaque patient. (Piepoli et al, 2016)

Enfin, le contrôle glycémique impose un objectif d'hémoglobine glyquée inférieur à 7%. (Piepoli et al, 2016) Dans certains cas, l'objectif thérapeutique est élevé à 8%, ceci concerne les patients avec un IDM associé à une IC ou une atteinte coronarienne sévère (atteinte du tronc commun). (HAS, 2013)

Dans la troisième partie, nous verrons la prise en charge du tabagisme, du surpoids et de la sédentarité.

2.2.7. Vaccin contre la grippe

La vaccination annuelle contre la grippe est recommandée chez tous les patients atteints de maladie coronarienne, en particulier chez les patients âgés. (HCSP, avril 2017 ; N Eng J Med, 2003 ; Eur Heart J, 2008)

3. EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT CORONARIEN

L'éducation thérapeutique permet une prise en charge globale des patients atteints de maladie chronique. La définition de l'OMS en est la suivante :

« L'éducation thérapeutique vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. » (OMS, 1996)

Aujourd'hui en France, nous tendons de plus en plus vers une logique de self care, permettant une autonomie complète du patient vis-à-vis de sa maladie. Le self care s'intéresse au mode de vie de la personne comprenant l'alimentation, l'activité physique ou la gestion des facteurs de risque par la prévention mais aussi la gestion du traitement médicamenteux avec la notion d'automédication. (AFIPA, consulté le 09/05/2017)

3.1. Suivi du patient atteint d'une maladie coronarienne

3.1.1. Réadaptation cardiovasculaire chez l'adulte

"La réadaptation cardiovasculaire est l'ensemble des activités nécessaires pour influencer favorablement le processus évolutif de la maladie, ainsi que pour assurer aux patients la meilleure condition physique, mentale et sociale possible, afin qu'ils puissent par leurs propres efforts, préserver ou reprendre une place aussi normale que possible dans la vie de la communauté" (OMS, 1969)

La réadaptation cardiovasculaire permet donc une prise en charge globale du patient. Grâce au réentraînement à l'effort, à l'optimisation thérapeutique, à l'éducation thérapeutique et à la surveillance des FDR, elle l'aide à le mettre dans les meilleures conditions possibles pour sa réinsertion sociale et professionnelle.

Elle se compose de trois phases :

- Phase I : c'est la phase hospitalière, elle dure en général 2 à 3 jours, s'il n'y a pas de problèmes.
- Phase II : c'est la phase post-hospitalière, autrement appelée la phase de « convalescence active », elle dure en général de 3 à 6 semaines. La durée étant adaptée à chaque patient. Cette convalescence se déroule au sein d'une unité spécialisée en réadaptation cardiovasculaire, en hospitalisation complète ou en ambulatoire.
- Phase III : c'est la phase de maintenance, elle conduit à la reprise de la vie active par le patient.

La réadaptation cardiaque est indiquée dans le SCA et dans la reperfusion coronarienne (angioplastie transluminale ou pontage aorto-coronarien) et peut être aussi proposée chez les patients présentant un SCS avec FDR comme l'HTA, surpoids, diabète. (FédéCardio, consulté le 30 avril 2017)

3.1.2. Différents acteurs de santé

3.1.2.1. Cardiologue

Dans la 1^{ère} année suivant son accident coronarien, le patient est amené à consulter son cardiologue tous les 4 à 6 mois puis la consultation est espacée à une fois/an. Celui-ci prescrit et interprète les épreuves d'effort, à renouveler au mieux une fois par an. (FedeCardio, consulté le 1^{er} mai 2017) Cette épreuve permet de détecter une éventuelle ischémie myocardique (occlusion du stent ou du pontage, nouvelle rupture d'une plaque d'athérome). A la suite des résultats, le cardiologue peut demander au patient d'effectuer une coronarographie de contrôle.

3.1.2.2. Médecin généraliste

La première consultation dans le mois suivant la sortie de l'hôpital est primordiale. Elle permet en effet d'évaluer la compréhension du patient face à ce qui lui est arrivé et ainsi, de faire le point sur la maladie et les médicaments prescrits. Le médecin généraliste s'assure de la bonne observance du patient au traitement médicamenteux et hygiéno-diététique.

Par la suite, il effectue une consultation de contrôle tous les trois mois. Ces consultations ont plusieurs objectifs :

- Faire un examen clinique : prise de la tension artérielle, contrôle du poids et éventuellement du tour de taille.
- Contrôle du traitement médicamenteux : questionnement du patient sur la bonne tolérance des médicaments et sur les symptômes inhabituels. (Palpitation, essoufflement, malaise...)
- Prescription d'un ECG de contrôle 1 fois/an et des examens biologiques.

Après toutes ces vérifications, soit le médecin renouvelle l'ordonnance sans changement, soit il adapte le traitement.

3.1.2.3. Pharmacien

A la sortie de l'hôpital, le pharmacien est en général le premier interlocuteur, que le patient va voir, avant le médecin traitant. Son rôle est de faire le point sur ce que le patient a compris du traitement. Il réexplique l'utilité de chaque médicament, en rappelle la posologie et la manière de le prendre et éventuellement réalise une fiche de prise. Lors de la délivrance des médicaments, il évoque les effets indésirables les plus fréquents. Le but étant de rassurer le patient, pas de lui faire peur. Une bonne observance étant la clé de la réussite, il convient au pharmacien de se montrer convainquant quant à la prise régulière des médicaments et le suivi consciencieux des règles hygiéno-diététique.

Puis, tous les mois, le pharmacien est amené à voir le patient coronarien dans le cadre de son renouvellement d'ordonnance. Il peut en profiter pour lui demander comment se passe son traitement et ainsi déceler une mauvaise observance, l'apparition d'effets indésirables ou de

symptômes inhabituels. De plus, il sera à même de répondre aux questions du patient et de le rassurer vis-à-vis de sa maladie.

3.1.2.4. Autres

Le patient peut également rencontrer d'autres professions médicales et paramédicales, dans le cadre de sa rééducation cardiaque. En effet, les infirmiers, les kinésithérapeutes, les diététiciens, les psychologues, les assistants sociaux... font partie intégrante de ce projet.

L'approche multidisciplinaire de cette prise en charge prévoit également des consultations d'autres spécialités telles que les médecins diabétologues, les médecins addictologues ou tabacologues, les psychiatres...

3.1.3. Arrêt de travail

De manière générale, le SCS ne nécessite pas d'arrêt de travail. Cependant, dans certains cas bien définis, le médecin généraliste pourra en prescrire. Il s'agit notamment des patients ayant subi une reperfusion coronaire à type d'angioplastie transluminale ou de pontage aorto-coronarien :

- Durée de l'arrêt pour une angioplastie transluminale : 1 à 3 semaines
- Durée de l'arrêt après un pontage aorto-coronarien : 6 à 13 semaines.

(HAS, 2011)

Tableau 36. Durée de l'arrêt de travail suite à une angioplastie ou un pontage en fonction de la profession. (HAS, 2011)

PROFESSIONS	DUREE DE L'ARRET	
	Angioplastie	Pontage
Travail sédentaire	7 jours	42 jours
Travail physique léger (Charge ponctuelle <10 kg, charge répétée <5 kg)	7 jours	56 jours
Travail physique modéré (Charge ponctuelle <25 kg, charge répétée <10 kg)	14 jours	70 jours
Travail physique lourd (Charge >25 kg)	21 jours	90 jours

L'infarctus nécessite un arrêt de travail, plus ou moins important en fonction des séquelles post-infarctus, de l'état général du patient et du type de profession (travail physique, charge à porter, durée du trajet domicile-travail...). L'arrêt de travail post-infarctus est de 28 jours à 60 jours. (HAS, 2011)

Tableau 37. *Durée de l'arrêt de travail post-infarctus en fonction de la profession.* (HAS, 2011)

PROFESSIONS	DUREE DE L'ARRET
Travail sédentaire	28 jours
Travail physique léger (Charge ponctuelle <10 kg, charge répétée <5 kg)	35 jours
Travail physique modéré (Charge ponctuelle <25 kg, charge répétée <10 kg)	42 jours
Travail physique lourd (Charge >25 kg)	60 jours

Dans tous les cas, si l'arrêt de travail dépasse 1 mois, le patient doit consulter la médecine du travail dans un délai de 8 jours suivant la reprise. Cette visite a pour but de faire le point sur la capacité du patient à retravailler et éventuellement de proposer une adaptation de poste. (HAS, 2011)

3.2. Gestion du traitement

3.2.1. Comprendre les objectifs thérapeutiques

3.2.1.1. Soulager les symptômes

Cet objectif repose d'une part sur le traitement de crise par agents vasodilatateurs d'action rapide et par la reperfusion coronaire (Angioplastie transluminale, fibrinolyse, pontage aorto-coronarien) afin de rétablir rapidement la circulation sanguine alimentant le cœur. D'autre part, elle repose sur le traitement anti-ischémique au long cours.

3.2.1.2. Prévenir l'apparition d'événements cardiovasculaires

Cet objectif consiste à :

- Traiter les FDR et comorbidités ; avec en priorité l'HTA, les dyslipidémies et le diabète.
- Changer les habitudes de vie ; par l'arrêt du tabac, le contrôle de l'alimentation, la pratique d'une activité physique régulière et la gestion du stress.
- Eviter un nouvel événement thrombotique, par l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires.

3.2.2. Amélioration de l'observance

3.2.2.1. Gestion des oublis

Bêta-bloquants :

L'oubli sur plusieurs jours du traitement bêta-bloquant peut avoir de graves conséquences du fait d'un éventuel effet rebond, en particulier pour les pathologies cardiaques d'ordre ischémique. Un arrêt brusque peut entraîner une exacerbation de la maladie et provoquer des arythmies, un SCA ou une mort subite.

Pour un oubli de bêta-bloquant, la dose sera reprise le jour même dès que le patient s'en aperçoit. En revanche, s'il s'en rend compte trop tard, plusieurs heures après l'horaire habituel et donc qu'il est proche de la dose du lendemain, la dose du jour sera sautée et le patient reprendra son traitement le lendemain à l'horaire habituel. Il est préférable de prévenir le médecin lors de la prochaine consultation.

Antiagrégant plaquettaire :

Tout d'abord, pour l'aspirine, deux approches diffèrent en fonction que l'on utilise le kardegic et le résitune, ou l'aspirine protect.

Concernant le kardegic et le resitune, il est conseillé d'attendre l'heure habituelle de la journée suivante donc de sauter la prise de la journée. Le traitement se poursuit ensuite normalement. Le patient doit en prévenir son médecin généraliste ou son cardiologue.

Concernant l'aspirine protect, on conseille au patient de prendre son traitement le plus rapidement possible s'il s'en rend compte tôt. Sinon, s'il est proche de la prise suivante, il saute la prise du jour et continue son traitement normalement.

Par ailleurs, pour le plavix et l'efient, si l'oubli est $< 12h$, le patient prend son comprimé du jour et continue son traitement normalement. Si l'oubli est $> 12h$, il saute la prise et continue à la prise suivante son traitement. Pour le brilique, le patient saute la prise oubliée et continue son traitement normalement.

Statines :

Un oubli du traitement hypolipémiant est moins grave que les autres traitements puisqu'il agit au long cours sur les plaques d'athérome.

Pour toutes les statines sauf le lescol, il est recommandé de sauter la prise si oubli et de reprendre le traitement à l'heure habituelle. En revanche, pour le lescol, il est recommandé au patient de prendre sa dose dès qu'il s'en rend compte, dans une limite de 20h après l'heure habituelle de prise. Dans tous les cas, il ne doit pas prendre une double dose.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

Pour le zofenil/teoula et le zestril, le patient prend son traitement dès qu'il s'aperçoit de l'oubli et le continue normalement sans doubler les doses.

Pour le lopril et l'odrik, le patient prévient son médecin ou son pharmacien pour savoir comment agir. Toujours éviter de doubler les doses. Le pharmacien peut lui proposer un contrôle de la tension rapproché.

Pour le coversyl et le triatec, il est conseillé de sauter la prise du jour et de reprendre le traitement à l'heure habituelle, dès le lendemain.

3.2.2.2. Gestion des interactions médicamenteuses

Afin d'éviter toutes interactions médicamenteuses, le pharmacien doit suggérer au patient de bien prévenir chaque professionnel de santé (Médecin, pharmacien, dentiste, infirmier, voire sage-femme) de la prise de tous ses médicaments, y compris ceux pris sans ordonnance ou ceux à base de plante (millepertuis).

Une délivrance consciencieuse se basant sur le dossier pharmaceutique et sur l'historique du patient est exigé lors de chaque nouvelle prescription. Il en est de même pour la délivrance des médicaments sans ordonnance. La création du dossier pharmaceutique est donc vivement conseillée pour les patients sous traitement anti-coronarien, celui-ci pourra être proposé par le pharmacien. De plus, comme vu dans le chapitre 1 sur les généralités, la prévalence des maladies coronariennes augmente avec l'âge, la moyenne en est en effet de 72 ans. Le pharmacien doit donc être d'autant plus vigilant dans un contexte de poly pathologie chez le sujet âgé et donc d'élévation du risque d'iatrogénie médicamenteuse.

La démarche du pharmacien devant une prescription ou une demande fortuite d'un médicament sans ordonnance est la suivante :

- Vérifier, par l'intermédiaire du logiciel officinal ou du site Vidal (onglet ) , les possibles interactions médicamenteuses, notamment pour les nouvelles prescriptions ou les ordonnances non prescrites par le médecin traitant (dentiste, sortie d'hôpital...).
- Pratiquer le « reflexe iatrogénique », c'est-à-dire s'assurer que le patient n'est pas déshydraté (diurétique), qu'il ne présente pas de démence (patient âgé), qu'il n'a pas d'insuffisance rénale ou encore qu'il n'est pas à risque de chute (Benzodiazépine, antihypertenseurs...).
- Etre plus vigilant aux médicaments à marge thérapeutique étroite.
- Eviter de conseiller plusieurs spécialités en même temps ou des médicaments contenant plusieurs principes actifs.
- Toujours apporter un conseil associé aux patients prenant des molécules modifiant l'absorption des médicaments (anti acide, pansements gastriques...)

3.2.2.3. Problèmes liés aux voyages

Transport :

La reprise de la conduite automobile est possible. Cependant, la société française de cardiologie recommande d'éviter de prendre la voiture à la sortie de l'hôpital et de ne pas faire de trajet long et seul au début.

Le séjour en avion peut nécessiter une autorisation médicale, le patient demandera l'avis de son cardiologue ou son médecin traitant avant d'entreprendre toutes destinations. Quelques préconisations sont tout de même à prendre pour éviter des désagréments :

- Prévoir un laps de temps nécessaire pour l'enregistrement et l'embarcation (environ 2h avant la fermeture des portes) afin d'éviter stress et anxiété.
- Eviter de transporter seul des valises ou sacs lourds.
- Garder les médicaments dans le blister et la boîte d'origine avec l'ordonnance pour le passage de la douane.
- Garder une quantité suffisante de son traitement à proximité, dans le bagage à main.
- Prendre en compte le risque thromboembolique et le prévenir par le port de chaussette de contention, par l'hydratation régulière pour contrebalancer la sécheresse de l'air, par le port de vêtements larges pour éviter la compression et par l'activation régulière de la circulation sanguine (exercice des mollets, marche par intervalle de 5 minutes).

Destination :

Pour les destinations sur le territoire français, le patient devra toujours se munir de sa carte vitale, de son ordonnance et de sa complémentaire. Avec ses éléments, il lui sera possible de retirer son traitement dans n'importe quelle pharmacie de France.

Pour les départs à l'étranger, plusieurs mesures sont à prendre pour éviter d'être pris au dépourvu :

- Souscrire à une assurance voyage comprenant la couverture des frais médicaux à l'étranger et le rapatriement médicalisé.
- Demander une carte européenne d'assurance maladie au moins 2 semaines avant le départ, pour garantir la gratuité des soins dans les pays européens.
- Prendre le dossier médical mis à jour (l'idéal est d'avoir une version anglaise), un ECG de référence et une ordonnance avec les noms de médicaments écrits en dénomination commune internationale.
- Tenir à disposition et en accès rapide les coordonnées du médecin généraliste et du cardiologue s'occupant du patient.
- Noter les coordonnées des centres de soin sur place, de l'ambassade de France et de l'assurance rapatriement.

- Emporter avec lui une quantité de médicaments supérieure au séjour en cas d'imprévu.
- Adapter sa prise médicamenteuse au décalage horaire.

Pour un séjour compris entre un et six mois, le patient peut demander une dérogation exceptionnelle pour avoir l'ensemble de son traitement médical. Pour cela, il doit demander l'accord à la sécurité sociale au moins 15 jours avant de partir en envoyant une attestation sur l'honneur (formulaire en ligne) accompagnée de l'ordonnance originale.

Concernant les séjours en altitude, une bonne condition physique et un avis médical sont requis pour une altitude > 1500-2000 mètres du fait de l'augmentation de la fréquence cardiaque et du risque de vasoconstriction lié au froid. Le patient pourra s'équiper d'un cardiofréquencemètre.

Les séjours à la mer ne posent pas de soucis à condition d'être prudent lors de la baignade. Elle sera à éviter pour une température inférieure à 20 degrés. (Potentialisation du risque de vasoconstriction)

Climat :

Les climats froids et venteux sont à risque de douleur angineuse à cause d'une vasoconstriction potentielle. Il est préférable que le patient ait sur lui un dérivé nitré d'action rapide à proximité en cas de tels symptômes.

Les climats chauds et ensoleillés exposent à un risque de déshydratation, les conseils sont de bien s'hydrater et d'éviter l'exposition aux heures où les rayons solaires sont les plus intenses. (12h-16h). En cas de traitement par diurétiques (anti-aldostérone), le patient devra être d'autant plus vigilant au risque de déshydratation.

3.2.3. Amélioration de l'autonomie du patient

3.2.3.1. Automédication du patient

« L'automédication responsable consiste pour les individus à soigner leurs maladies grâce à des médicaments autorisés, accessibles sans ordonnance, sûrs et efficaces dans les conditions d'utilisation indiquées. » (OMS, 1998)

L'automédication est un enjeu majeur et progresse de manière exponentielle, du fait de l'augmentation des déserts médicaux, de la saturation du système de soin et du déficit de l'assurance maladie. Elle permet de désencombrer les cabinets médicaux/ les urgences et de diminuer les coûts à l'assurance maladie. Elle peut donc être utile si et seulement si elle est bien encadrée par le pharmacien. En France, 80% des français se sont automédiqués en 2015. (AFIPA, consulté le 09 mai 2017)

Quelques règles de bases concernent la prise d'automédication :

- Eviter la prise d'AINS, puisqu'ils augmentent le risque hémorragique. Le pharmacien évaluera toujours le bénéfice/risque à délivrer un anti-inflammatoire au patient.
- Eviter la prise de médicaments effervescents en raison de leur teneur en sodium, d'autres formes galéniques sont plus adaptées.
- Etre prudent face à une demande de médicaments modifiant l'absorption des principe actif (antiacide, pansements gastriques...). Le pharmacien conseillera de distancer d'au moins 2h avec chaque médicament pour éviter une diminution d'efficacité.
- Etre prudent face à une demande de laxatifs stimulants qui peuvent être à l'origine d'une perte de potassium au long cours.
- Eviter la délivrance de tout agent vasoconstricteur utilisé pour soigner les symptômes du rhume. (Pseudoephedrine...)
- Faire attention à l'association de levure de riz rouge et de statines, pouvant multiplier leurs effets indésirables et donc faire un surdosage. (ANSM, 2013)

Toute automédication, en particulier dans ce genre de pathologie chronique, doit donc être très encadré par le pharmacien. A chaque demande, son rôle est en effet de détecter les interactions pharmacologique et pharmacocinétique avec le traitement habituel du patient.

3.2.3.2. Gestion des effets indésirables de chaque médicament

Bêta-bloquants :

- Bradycardie : de par leur mécanisme d'action, une bradycardie consécutive à la prise de bêta-bloquants est possible. Celle-ci reste physiologiquement acceptable si la fréquence cardiaque est supérieure à 45 battements/ minutes. En dessous, le patient doit prévenir son médecin.

- Vasoconstriction des extrémités : le phénomène de mains ou pieds froids est caractéristique de la prise des bêta-bloquants. Il existe cependant des solutions pour le prévenir.
Il est recommandé d'éviter tous facteurs favorisant la vasoconstriction (le tabac, certains médicaments) ou le syndrome de Raynaud (stress, café). Par ailleurs, il va de soi qu'une bonne protection du froid est indispensable, notamment au niveau des extrémités (moufles, chaussettes en laine, chapeau...), toujours anticiper un contact au froid ou un changement brusque de température. Si ces mesures préventives ne suffisent pas, il sera nécessaire d'en parler au médecin. Un traitement peut être mis en place pour contrer ses effets indésirables, il est également possible de switcher vers un autre bêta-bloquant.
- Déséquilibre du traitement antidiabétique : les bêta-bloquants peuvent masquer les signes d'une hypoglycémie et donc en aggraver les épisodes. Il est recommandé que le patient effectue un contrôle glycémique plus régulier. Le pharmacien l'incitera à toujours avoir sur lui de quoi se resucrer (morceaux de sucre ou boisson sucrée).

Pour tous les autres effets indésirables propres aux bêta-bloquants, il est possible d'adapter le traitement en fonction des propriétés des différentes molécules. (Cardiosélectivité, liposolubilité...)

Antiagrégants plaquettaires :

- Risque de saignement, hémorragie : quelques mesures sont à prendre afin de limiter les risques de saignements :
 - Prévenir tous les professionnels de santé (chirurgien, dentiste...) de la prise de ce traitement afin d'éviter une hémorragie lors d'opération ou d'actes chirurgicaux.
 - Pour éviter les interactions médicamenteuses pouvant favoriser le saignement, il est important pour le pharmacien de poser la question sur toutes prises d'antiagrégant plaquettaire et de rappeler au patient qu'il ne doit jamais prendre de nouveaux médicaments sans l'avis de son médecin ou de son pharmacien.
 - Prévoir une brosse à dent souple pour éviter les saignements de gencives au quotidien.

- Avoir toujours à proximité un système hémostatique (pansements, mèches, compresses, éponges) afin de neutraliser rapidement les saignements.

Enfin, en cas de saignements importants ou anormaux, le patient doit en avertir son médecin.

- Intolérance gastro-intestinale : cet effet indésirable se retrouve principalement avec le kardegic. Le respect des règles hygiéno-diététiques peut parfois suffire à éviter cet effet indésirable :
 - Prendre le médicament au cours d'un repas.
 - Arrêter le tabac.
 - Diminuer la consommation de café, d'alcool, de boissons acides ou gazeuses et de repas épicés ou riches en graisse.
 - Ne pas pratiquer d'activité physique et éviter de se coucher ou de se pencher en avant juste après le repas.

Si ces mesures ne suffisent pas, le patient peut en parler à son médecin qui pourra alors prescrire un traitement symptomatique au long cours : un inhibiteur de la pompe à proton permet en effet de diminuer les sécrétions acides.

- Risque d'allergie : certaines réactions d'hypersensibilité se manifestant par un asthme ou une urticaire peuvent apparaître, le médecin doit alors en être informé rapidement.

Statines :

- Affections musculo squelettiques : En cas de douleurs musculaires, les statines ne doivent pas être interrompues spontanément par le patient. En revanche, il est important qu'il prévienne son médecin généraliste, celui-ci pourra lui prescrire une prise de sang comprenant le dosage des CPK.

Suite aux résultats de la prise de sang, si le dosage des CPK est 5 fois supérieur à la normale ou si la douleur persiste de manière importante, la HAS recommande d'arrêter momentanément le traitement. Il sera repris plus tard, avec une autre statine, à dose plus faible et progressive. (AFSSAPS, juin 2002)

- Troubles gastro-intestinaux : pour éviter des troubles gastro-intestinaux liés à la prise du médicament, le patient évitera la consommation de repas trop copieux et trop riches en graisses ou en épices. Il est préférable de prendre plusieurs petits repas légers et manger lentement. Il est conseillé de ne pas boire en mangeant mais plutôt entre les repas.
- Affections hépatiques : un dosage des ALAT et ASAT doit être régulièrement effectué, au moins une fois par an et dans les 3 mois suivant le début du traitement.
- Affections du SNC (céphalée, vertige) : concernant les vertiges, des conseils à appliquer au quotidien peuvent être prodigués si cet effet indésirable apparaît :
 - S'asseoir ou s'allonger en fermant les yeux.
 - Éviter de conduire dans l'heure qui suit.
 - Ne pas se lever brusquement d'une position assise ou allongée.

Si ces effets se prolongent et deviennent incommodant au quotidien, le patient doit l'évoquer à son médecin.

Concernant les céphalées, le patient peut tenir un journal de crise afin de savoir si leur fréquence est bien imputable à la prise de statine. Le médecin pourra alors adapter le traitement ou switcher vers une autre statine.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

- Toux irritative non productive : si cet effet indésirable arrive chez le patient, il doit en avertir son médecin. L'arrêt du traitement par IEC permet en effet la disparition de la toux. Le médecin prendra alors la décision de changer par la classe des sartans qui ne présente pas cet effet indésirable. (HAS, octobre 2008)
- Troubles gastro-intestinaux : tout comme les antiagrégants plaquettaires ou les statines, les troubles gastro-intestinaux peuvent être évités par des mesures hygiéno-diététiques. En revanche, si ces effets persistent, le patient doit contacter son médecin.
- Augmentation de la kaliémie : un dosage régulier de la kaliémie est nécessaire pour éviter un surdosage en potassium. Il peut être utile de rappeler au patient les aliments riches en potassium si ses taux sont élevés : bananes, pruneaux, lentilles, fruits secs (noix, amande) ...

3.2.3.3. Education à l'autosurveillance

Contrôle de la glycémie :

Lors de la délivrance du lecteur glycémique, il est important d'en expliquer l'usage au patient, de faire le point sur ce qu'il a compris de l'autosurveillance glycémique et de lui apprendre à bien faire sa glycémie capillaire. Le pharmacien reprendra donc avec lui la fréquence à laquelle ces mesures doivent être faites, les objectifs glycémiques en fonction des différents moments de la journée et les réactions à avoir en cas d'hyper ou d'hypoglycémie. Un carnet de surveillance glycémique et un collecteur de déchet DASTRI lui seront remis.

Contrôle du cholestérol :

Aujourd'hui, il est désormais possible de pratiquer un test de cholestérol chez soi. Certains laboratoires se sont en effet spécialisés dans les tests d'automesure, c'est le cas du laboratoire Mylan. Lors de l'achat de ce genre de test, il est important que le pharmacien guide l'utilisateur dans l'emploi du dispositif et rappelle que cet automesure ne se substitue pas à une prise de sang, même avec des forts taux d'efficacité (proche de 98% pour le My test Cholestérol de Mylan). Leur rôle est surtout de détecter une anomalie, le pharmacien appréciera par la suite la démarche à suivre suivant le résultat du test. Une prise de sang permet, quant à elle, de poser le diagnostic.

Contrôle de la tension :

L'objectif cible de la tension artérielle pour tous les patients coronariens est de 140/90mmHg. Il pourra donc lui être proposé par le médecin ou le pharmacien une automesure tensionnelle. Ces automesures lui permettent de se contrôler régulièrement et de repérer un éventuel effet blouse blanche, c'est-à-dire une pression artérielle élevée au cabinet médical mais à la normale en dehors.

A l'achat d'un appareil de tension artérielle, le pharmacien guide le patient dans le choix de l'appareil le mieux adapté. En effet, les autotensiomètres huméraux sont préférables à ceux utilisés aux poignets par leur efficacité. En revanche, pour une personne dont la circonférence du bras est supérieure à 32 cm, le pharmacien orientera plutôt vers un tensiomètre au poignet. Par sa proximité, le pharmacien d'officine peut être le premier interlocuteur auquel le patient se confie à la lecture des résultats. C'est à lui d'évaluer la situation et d'orienter vers le médecin

pour toute adaptation de traitement. Bien rappeler au patient qu'il ne doit pas modifier son traitement sans en avoir au préalable parler au médecin.

Pour compléter son conseil, le pharmacien peut également évoquer les facteurs favorisant l'hypertension, à savoir l'alimentation salée et le surpoids. Ceci lui permet de faire le lien avec les règles hygiéno-diététiques (alimentation, activité physique).

Evaluation du tabac :

Par sa proximité, le pharmacien d'officine a un grand rôle à jouer dans l'accompagnement au sevrage tabagique. Lors de son hospitalisation puis lors de sa réadaptation cardiaque, le patient coronarien est encadré dans son sevrage tabagique. En revanche, chez les patients coronariens stables ou chez les patients ayant repris le tabac par la suite, le pharmacien peut être l'interlocuteur privilégié pour l'arrêt du tabac. Par la connaissance de sa clientèle, il sera à même de proposer un soutien psychologique, apporter des conseils personnalisés et amener le patient vers une prise en charge adaptée.

Il peut ainsi proposer au patient de répondre au questionnaire de Fagerström lui permettant d'évaluer sa dépendance physique à la nicotine. A l'issue de ces résultats, il orientera le patient vers la prise en charge la plus adaptée à son cas.

Par ailleurs, depuis la loi HPST de 2009, les pharmaciens sont de plus en plus sollicités dans les campagnes de prévention. On peut citer par exemple la campagne « moi(s) sans tabac » de novembre 2016 où les pharmaciens disposaient de kit à donner aux patients pour l'accompagnement dans leur sevrage tabagique. Ce kit était composé d'un agenda de 30 jours avec des conseils pour chaque journée sans tabac, une brochure d'aide à l'arrêt et un disque pour calculer les économies réalisées grâce à l'arrêt du tabac. (Mois sans tabac, consulté le 28 avril 2017)

Surveillance du poids :

Un contrôle du poids et du tour de taille (environ une fois par an) sont nécessaires pour évaluer son surpoids et son obésité. Chaque mesure doit être convertie en indice de masse corporelle afin de comparer à l'objectif cible. Ces deux mesures associées permettent d'évaluer la prise de

graisse abdominale. On estime en effet que la prise d'un kilogramme dans l'année associée à 1 cm de tour de taille correspond à un kilogramme de graisse.

Le pharmacien sera à même de suivre la courbe de poids et donner des conseils en matière d'alimentation.

Surveillance fréquence cardiaque :

Pour mesurer sa fréquence cardiaque, il est possible de prendre son pouls (pas facile à mettre en pratique au quotidien), se munir d'un cardiofréquencemètre ou utiliser l'autotensiomètre qui est aujourd'hui également équipé d'un cardiofréquencemètre intégré. Cette mesure est d'autant plus importante pour la découverte d'une bradycardie associée au traitement bêta-bloquant. En fonction des résultats, le pharmacien peut encourager le patient à prendre contact avec son médecin pour adapter le traitement. Il lui rappellera par ailleurs qu'il ne doit pas arrêter son traitement sans avis médical.

3.2.3.4. Comprendre la nécessité de faire régulièrement des bilans biologiques

L'estimation régulière des constantes biologiques a plusieurs fonctions :

1. Rechercher l'existence de comorbidités

Le bilan biologique comprend en effet :

- La mesure de la glycémie à jeun 1 fois/an (recherche d'un diabète)
- Un bilan lipidique à 3, 6 mois puis 1 fois/an (recherche d'une dyslipidémie)
- Dosage de la créatininémie, de la clairance et de l'albuminurie ou protéinurie 1 fois/an (Recherche d'une insuffisance rénale)

2. Evaluer des comorbidités déjà présentes

La mesure de l'hémoglobine glyquée 3 à 4 fois/an permet de contrôler le diabète.

3. Evaluer le traitement pharmacologique

Le bilan biologique repose alors sur :

- La mesure de la kaliémie, de la créatininémie et de la clairance à la créatinine (Adaptation des doses)
- Dosage des transaminases 1 fois/an (Evaluation du traitement par statine) et dosage des CPK si douleurs musculaires.

3.2.3.5. Repérer les signes d'un syndrome coronarien aigu

Après la survenue d'un premier accident coronarien, certains patients auront tendance à interpréter toute douleur thoracique comme d'origine angineuse. Or bien souvent, ce seront des douleurs bénignes de cause musculaire ou rhumatismale.

En revanche, si ces douleurs ressemblent à celles éprouvées lors du premier accident, le patient devra s'asseoir et utiliser son dérivé nitré d'action rapide 2 fois maximum. Si la douleur se poursuit ou si elle s'accompagne d'autres symptômes telles que de la tachycardie, une dyspnée ou des malaises avec syncope, le patient ou ses proches doivent immédiatement appeler le 15. L'entourage ne doit pas prendre la décision d'emmener de lui-même le patient aux urgences puisque des complications peuvent survenir au cours du trajet.

Si la douleur cède, le patient doit en avertir son cardiologue dans les 2 jours suivant la crise.

De même, tous symptômes inhabituels ou complications doivent l'encourager à consulter rapidement son médecin (généraliste ou cardiologue) : confusion, troubles respiratoires, trouble du rythme, perte d'appétit, prise de poids rapide ou œdèmes...

3.2.3.6. Impliquer l'entourage

Le conjoint ou la conjointe ont un rôle clé et doivent être briefés sur le nouveau mode de vie à suivre et le traitement médicamenteux à prendre. En effet, le rôle de l'entourage du patient est de l'encourager dans ses démarches par différents moyens :

1. Être d'une écoute attentive : suite à un accident coronaire et à l'annonce de la maladie, le patient pourra se sentir dérangé, bouleversé voire découragé. Il ne faut donc pas négliger le rôle de l'entourage sur le soutien psychologique du patient.
2. Aider au suivi du nouveau traitement médicamenteux : il pourra être difficile pour certains patients de suivre quotidiennement leur traitement. L'entourage sera alors d'une aide utile pour éviter les oublis.
3. Adopter les nouvelles habitudes d'hygiène de vie à la maison : l'entourage sera un facteur de soutien important pour le malade et pourra donc jouer un rôle dans la motivation pour l'arrêt du tabac, le suivi d'un régime ou encore la pratique d'une activité physique.

Il est donc important d'apprendre aux proches à savoir doser leur soutien pour obtenir les meilleurs résultats possibles vis-à-vis du patient.

Enfin, savoir reconnaître les signes d'un SCA et être formés aux gestes de premiers secours en cas de survenue d'un accident coronarien sont primordiaux.

3.3. Alimentation

3.3.1. Conséquences d'une mauvaise alimentation sur les maladies coronariennes

L'alimentation a un effet direct sur les FDR cardiovasculaires en les favorisant : augmentation des dyslipidémies par une alimentation riche en graisse saturée et pauvre en fibres, augmentation du risque de surpoids/obésité et de diabète par un régime hyper-glucidique et la prise d'aliments à fort index glycémique, majoration de l'HTA par une alimentation riche en sel.

3.3.2. Caractéristiques d'une alimentation cardioprotectrice

Les recommandations nationales imposent qu'il y ait un équilibre dans la consommation des macronutriments à savoir les protéines, les lipides et les glucides. Leur mesure est représentée par un intervalle entre les valeurs minimales et maximales acceptables, exprimées en pourcentage de l'apport énergétique total. (AET) Les micronutriments (vitamines, minéraux, oligo-éléments, acides aminés) doivent également répondre à des doses précises.

Tableau 38. Recommandations concernant les apports alimentaires en macronutriments. (ANSES, décembre 2016)

Macronutriments	Valeurs de référence (en pourcentage d'AET)	
	Minimales	Maximales
Protéines	10%	20%
Lipides	35%	40%
Glucides	40%	55%

Aujourd'hui, le régime méditerranéen reste le modèle à suivre dans les préventions primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires. En effet, il réduit significativement la mortalité et

l'incidence des maladies cardiovasculaires de 10%. (Sofi et al, 2014) Ce régime pauvre en viande (sauf viande blanche) et en alcool, repose sur la consommation quotidienne de fruits&légumes, de poissons, pains et féculents complets, de produits laitiers.

Selon les recommandations européennes, le régime idéal est constitué de :

- Acides gras saturés < à 10% du total calorique
- Acides gras insaturés trans < 1% du total calorique
→ Acides gras polyinsaturés à privilégier
- Moins de 5g de sel par jour
Ceci suppose d'éviter de resaler les plats et d'éviter la consommation excessive de charcuterie, de plats préparés, de fruits de mer, de fromage et de conserves.
- 30-45g de fibres par jour, 200g de fruits/jour et 200g de légumes/jour
- Poisson deux fois/semaine dont une fois du poisson gras
- Alcool < 2 verres/ jour chez les hommes et 1 verre par jour chez les femmes.

(Perk et al, 2012)

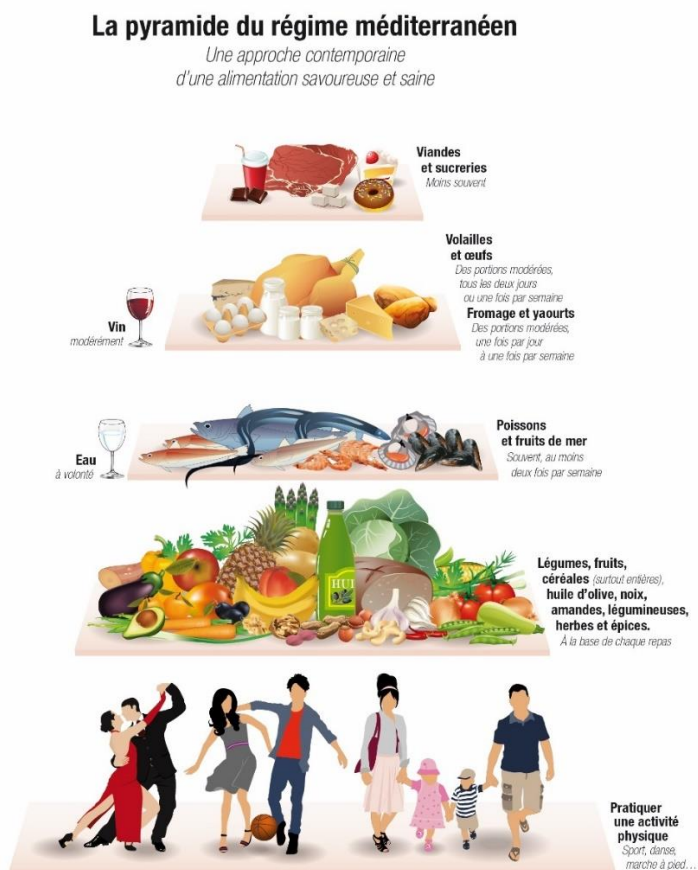


Figure 4. Pyramide du régime méditerranéen. (Thierrysouccar.com, consulté le 30 avril 2017)

3.3.3. Bénéfices et risques de la consommation d'alcool

Une consommation d'un verre de vin chez les femmes et de deux verres chez les hommes est associée à une diminution du risque d'évènements cardiovasculaires.

En contrepartie, une consommation supérieure est à risque pour la santé :

- Augmentation du taux de TG plasmatique.
- Accumulation de graisse abdominale avec prise de poids et développement du tour de taille.
- Montée de la tension artérielle.
- Elévation du risque d'incidents coronariens sévères.
- Risque plus important de développer une maladie du foie, une maladie du système nerveux, des troubles psychiques (dépression, anxiété) ou des cancers (bouche, gorge, œsophage, intestin...).

Une juste consommation d'alcool correspond donc à un verre standard pour les femmes et deux verres pour les hommes au quotidien et à moins de quatre verres dans les événements exceptionnels. Cependant, l'OMS déconseille formellement de pousser les personnes qui ne boivent pas d'alcool à en boire pour en tirer les bénéfices.

Un verre standard =



© INPES

Figure 5. Correspondance d'un verre selon les alcools utilisés. (INPES, 2004)

3.4. Activité physique

3.4.1. Rôle de l'activité physique sur l'athérosclérose

L'activité physique joue un rôle dans la stabilisation de la plaque d'athérome par différents effets, notamment sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire :

- Aide au sevrage tabagique.
- Réduction de la pression artérielle : de 11 mmHg la PAS et de 8 mmHg la PAD. (INSERM, 2008)
- Prévention du diabète de type 2 puisque l'activité physique baisse la glycémie et diminue l'insulino résistance. Une pratique physique régulière diminue en moyenne de 0.6% le taux d'hémoglobine glyquée. (Thomas DE et al, 2006)
- Diminution du risque de développer des dyslipidémies. Elle diminuerait en effet de 3.7% le taux de TG et de 5% le taux de LDL cholestérol et augmenterait de 4.6% le taux de HDL cholestérol. (INSERM, 2008)
- Contrôle de la prise de poids, l'activité physique permet une diminution du tour de taille, de la masse grasse et de l'indice de masse corporel.
- Diminution de l'anxiété et du syndrome dépressif.

Par ailleurs, l'AP aurait un rôle dans l'hémostase et le processus d'inflammation, notamment en diminuant le fibrinogène plasmatique, la protéine C réactive circulante et les molécules d'adhésion vasculaires. (ANSES, 2016)

3.4.2. Bénéfices et risques de la pratique d'une activité physique

Bénéfices liés à la pratique d'une activité physique :

Les nombreux bienfaits du sport ne sont plus à démontrer, en témoignent les exemples ci-dessous :

- Diminution de la mortalité toutes causes confondues.

Cette baisse du risque de décès anticipé chez les personnes pratiquant une activité sportive serait de l'ordre de 33%, d'après une étude de méta-analyse regroupant 883 372 sujets. Dans cette même étude, la réduction de la mortalité cardiovasculaire est de 35% pour les personnes actives.

(Nocon et al, 2008) Il semblerait par ailleurs que cette réduction de la mortalité soit inversement proportionnelle à l'intensité et la durée de pratique. En effet, plus ces paramètres augmentent et plus la mortalité diminue. (Woodcock et al, 2011)

- Prévention de l'obésité.
- Impact sur le bien-être mental, la qualité de vie et l'estime de soi.

L'activité physique permet notamment de diminuer le stress, l'anxiété et le syndrome dépressif.

- Bénéfices sur l'appareil musculosquelettique.

La pratique d'une activité physique tout au long de la vie, permet en effet de développer puis de maintenir la masse osseuse. Ceci permettrait de retarder le phénomène d'ostéoporose chez les personnes âgées et de limiter les fractures.

- Diminution de la survenue de certaines pathologies chroniques

Ceci concerne les maladies suivantes : diabète de type 2, maladies cardiovasculaires, cancers (colorectal, sein), maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson).

- Optimisation de la qualité de vie des malades atteints de pathologie chronique.

Cette optimisation porte notamment sur les maladies respiratoires (asthme, BPCO).

- Cas particulier de l'arthrose

L'activité physique est à double tranchant. Pratiquer à une intensité modérée à intense, sans trop de contraintes mécaniques sur le cartilage, l'activité physique a un rôle protecteur et bénéfique sur l'arthrose.

- Optimisation du sommeil.

L'activité physique agit sur le rythme circadien améliorant ainsi la quantité et la qualité du sommeil nocturne.

Risques liés à la pratique d'une activité physique :

L'exercice physique n'est pourtant pas sans risque ! Une activité mal adaptée au patient ou un abus peut entraîner en effet des risques traumatiques (entorse, tendinopathies, fracture...) ou encore favoriser les symptômes arthrosiques pour les sports à fort impact. Par ailleurs, un mauvais équilibre de la pratique sportive peut être à l'origine de pathologies cardiaques (morts subites). Il ne faut pas non plus exclure un comportement compulsif lié au sport se traduisant comme une addiction. Enfin, des risques liés à l'environnement sont possibles, c'est le cas des fortes chaleurs (risque accru de déshydratation) et des pics de pollution (atteintes pulmonaires et

cardiovasculaires). Ces effets indésirables restent tout de même rares et concernent principalement les pratiques intensives.

3.4.3. Réadaptation à l'effort

Chez le patient coronarien, la réadaptation à l'effort prend tout son sens puisqu'elle permet d'optimiser le travail myocardique et donc d'améliorer la qualité de vie du patient en facilitant l'accomplissement des tâches de la vie quotidienne. La phase 2 permet une transition entre l'hospitalisation du patient et sa complète autonomie vis-à-vis de la maladie. La réadaptation à l'effort commence donc de manière encadrée dans cette phase puis se prolonge en phase 3 dans la vie courante du patient.

Tout d'abord, avant toute pratique d'une activité physique, le patient a une batterie d'exams et de mesures qui permettent de stratifier le risque et d'adapter l'activité physique. Les tests d'évaluation à l'effort comprennent en effet une épreuve d'effort et éventuellement la mesure de la Vo2max.

Dans la phase 2, le programme de réentraînement à l'effort comporte deux types de séance, au rythme d'une heure 3 fois la semaine :

- Les activités d'endurance, elles ont pour rôle d'améliorer le travail myocardique, sans effort trop intense. Les activités possibles sont la marche nordique, la course à pied, le vélo et la natation.
- Les activités de résistance dynamique, comprenant le renforcement musculaire et la musculation segmentaire. Ces exercices permettent de muscler le haut du corps et les bras et d'adapter sa respiration à l'effort. Ils utiliseront pour cela des haltères de faible poids (1-1.5kg) ou des systèmes de poids-poulies.

Les activités dites « statiques » sont en revanche déconseillées du fait de leur interruption permanente de la respiration. (Exemple de l'haltérophilie). Ces séances sont toujours découpées en trois parties : l'échauffement dans un premier temps (5 à 10 minutes) puis les activités physiques proposées pour la séance en augmentant progressivement l'effort (40-45minutes) et une phase de récupération (5 à 10 minutes). Chaque séance est accompagnée d'un contrôle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. (FedeCardio, 2016)

Une fois cette phase terminée, le patient repasse une épreuve d'effort afin d'adapter au mieux sa reprise professionnelle et sa pratique physique par la suite.

Dans la phase 3, le patient est considéré comme autonome et acteur de sa maladie. Il doit poursuivre de façon autonome des séances hebdomadaires de 30 minutes à 1h 3 à 4 fois par semaine.

La Fédération française de cardiologie a permis la formation d'associations régionales intitulées Club Cœur et santé qui promeut l'activité physique en groupe. (Fedecardio, consulté le 1^{er} mai 2017) Ces associations prônent deux leitmotivs : « la fidélité » grâce à l'organisation de séance à l'avance (3 séances d'une heure/ semaine) et « la sécurité » car les séances sont encadrées par des cardiologues bénévoles, des kinésithérapeutes et des éducateurs sportifs formés en conséquence. Le pharmacien s'assurera de la connaissance de ces clubs par leurs patients désireux de poursuivre une activité physique contrôlée et en groupe.

Enfin, le club des cardiologues du sport a émis 10 règles à respecter pour les patients cardiaques :

- 1) Prévenir le médecin de toutes douleurs thoraciques ou essoufflement inhabituel survenant pendant l'effort.
- 2) Prévenir le médecin de toute accélération du rythme cardiaque après l'effort.
- 3) Prévenir le médecin pour toute sensation de malaise pendant l'activité physique.
- 4) Bien respecter les étapes de l'activité physique, à savoir l'échauffement, l'activité physique en elle-même et la récupération.
- 5) Bien s'hydrater, l'idéal est de boire quelques gorgées toutes les demi-heures.
- 6) Eviter les efforts excessifs en cas de pics de pollution ou de températures < à -5° ou > à 30°.
- 7) Ne pas fumer 1h avant ou 2h après l'activité physique.
- 8) Ne pas se doper et faire attention à la prise de médicaments sans avis médical.
- 9) Ne pas pratiquer d'activité physique en cas de fièvre ou dans les 8 jours suivant une grippe.
- 10) Faire un bilan médical pour une reprise d'activité chez les personnes de plus de 35ans.

(Club des cardiologues du sport, 2010)

3.5. Tabac

3.5.1. Rôle du tabac sur l'athérosclérose

Sur le plan physiologique, comme vu dans le chapitre sur les généralités, le tabac agit sur le cœur et les vaisseaux, il a notamment un impact négatif sur les plaques d'athérosclérose. Parmi ses effets, ceux qui ont un lien de cause à effet direct sur l'athérosclérose sont les suivants :

- Formation des caillots, par agrégation plaquettaire, augmentation de la viscosité du sang (augmentation des globules rouges et blancs) et élévation du taux de fibrinogène.
- Déstabilisation des plaques d'athérome, par inflammation des vaisseaux sanguins à l'origine de rupture de plaques.
- Diminution du taux de HDL cholestérol, empêchant le transport du cholestérol des artères vers le foie afin de se faire éliminer.
- Augmentation de l'HTA et de la fréquence cardiaque, afin de compenser la diminution de l'oxygène dans le sang.

Sur le plan biologique, une équipe de l'Inserm a réussi à mettre en évidence l'implication du génome dans la formation des plaques d'athérome par le fumeur. Quatre gènes seraient à l'origine de l'émergence et de l'aggravation de la plaque d'athérosclérose. (Verdugo et al, 2013) Par ailleurs, une récente étude en mai 2017 a permis de mettre en évidence l'impact du tabac sur un gène protecteur des maladies coronariennes : le gène ADAMTS7. En effet, ce gène diminue l'expression d'une protéine agissant sur l'athérosclérose. (Saleheen, 2017)

L'arrêt définitif et complet du tabac (actif ou passif) permet donc une amélioration du pronostic des maladies coronariennes, que ce soit après un SCS ou un SCA. (Van Berkel et al, 1999) Après un an d'arrêt, le risque d'événements cardiovasculaires diminue de moitié par rapport à une personne continuant de fumer. (Aberg et al, 1983)

3.5.2. Aide au sevrage

3.5.2.1. Substituts et médicaments

Les traitements nicotiniques de substitution (TNS) représentent le traitement de 1^{ère} intention. Ces traitements sont dans l'ensemble bien tolérés pour les patients atteints de pathologies

cardiovasculaires. En effet, ils ne compliquent pas la maladie coronarienne et ne provoquent pas de modifications du rythme. (AFSSAPS, mai 2003)

Les différentes présentations galéniques disponibles sur le marché sont les suivantes : dispositif transdermique, inhalateur buccal, comprimés à laisser fondre sous la langue, gommes à mâcher, pastilles à sucer et sprays buccaux. L'association de différentes formes est possible et même recommandée puisqu'elle augmente l'efficacité de la prise en charge. (HAS, 2014) La durée de traitement est de minimum trois mois par une diminution progressive du dosage jusqu'à l'arrêt total. Cette durée minimale de traitement semble nécessaire afin d'habituer le corps à se détacher progressivement de la dépendance à la nicotine.

Le traitement de 2^{ème} intention repose sur le bupropion et la varénicline. En vue d'événements indésirables graves conduisant à des dépressions majeures, voire au suicide, ces médicaments sont relégués en 2^{ème} intention. Le bupropion ne bénéficie en l'occurrence d'aucune prise en charge sécurité sociale. La varénicline possède quant à elle, un avis favorable de la commission de transparence pour un remboursement dans l'indication suivante : « sevrage tabagique, en seconde intention, après échec des stratégies comprenant des substituts nicotiniques chez les adultes ayant une forte dépendance au tabac (score au test de Fagerström supérieur ou égal à 7) » (HAS, 2016) A la délivrance de ce traitement, le pharmacien d'officine est particulièrement vigilant aux effets indésirables, il doit notamment être alerte vis-à-vis d'un changement (dépression, idées suicidaires) et ne pas hésiter à aborder le sujet avec le patient à chaque délivrance. Si le pharmacien est témoin de ce genre d'effets indésirables, il doit prévenir le médecin afin de mettre fin au traitement.

Concernant la cigarette électronique (e-cigarette), son usage n'est pas recommandé mais elle peut être proposée de manière temporaire chez les patients dont les TNS ne suffisent pas à eux-seuls. Suite à de nombreux débats, la e-cigarette est considérée comme un produit de consommation courante si son taux de nicotine ne dépasse pas 20mg/ml et donc, elle n'est pas vendue à ce jour à l'officine. (ANSM, 19/07/2016) Cependant, le pharmacien d'officine doit rappeler quelques conseils de bonne pratique afin d'éviter tout mauvaise usage :

- Indiquer la dose de nicotine dans un flacon pour éviter tout surdosage.
Pour rappel, un flacon de 10 ml à un dosage de 20mg/ml contient 200mg de nicotine, soit une dose mortelle pour un non-fumeur.

- Ne pas ranger les flacons dans l'armoire à pharmacie, du fait de leur ressemblance avec certains flacons de collyre.
- Rappeler les précautions à prendre en cas d'écoulement du liquide, bien mettre des gants, essuyer à l'aide d'un papier absorbant et jeter le flacon dans la poubelle ménagère.
- En cas de contact cutané ou des muqueuses, bien rincer abondamment à l'eau. En cas de rougeurs ou de picotement, ne pas hésiter à envoyer vers le médecin pour une auscultation.
- En cas d'ingestion, se rincer la bouche à au moins cinq reprises. Si le patient est au comptoir, appeler le centre antipoison.

Quant aux méthodes alternatives (Acupuncture, Hypnose...), celles-ci ne doivent pas être écartées par les prescripteurs ou le pharmacien. Même si leur efficacité n'est à ce jour, pas prouvée, elles peuvent tout de même être utilisées en association aux traitements de sevrage classique.

Dans tous les cas, à la délivrance de la prescription médicamenteuse ou lors d'un conseil associé à une vente spontanée, le pharmacien doit avertir des symptômes de sevrage : forte envie de fumer, anxiété/dépression, irritabilité/colère, difficulté de concentration, troubles du sommeil, insatiété. Le traitement médicamenteux, notamment les TNS, permet tout de même de soulager ces symptômes, diminuer l'envie de fumer et éviter les rechutes. (HAS, 2014) Les symptômes de surdosage sont par ailleurs marqués par de la diarrhée, de la tachycardie, une bouche pâteuse, des vertiges, des céphalées mais sont relativement rares.

3.5.2.2. Consultation de tabacologie

Lors de son hospitalisation puis lors de sa réadaptation cardiaque, l'arrêt du tabac est obligatoire pour le patient, ce n'est pas un choix délibéré de sa part. Pour cela, il est encadré et suivi par le médecin généraliste et le médecin tabacologue sur plusieurs mois après sa sortie de l'hôpital.

En revanche, chez les patients coronariens stables ou chez les patients ayant repris le tabac par la suite, un suivi adapté est de nouveau à mettre en place afin d'augmenter les chances de réussite du patient. Le pharmacien peut être le premier interlocuteur auquel le patient se tourne pour

arrêter sa consommation de tabac. A cette occasion, celui-ci évalue par un interrogatoire ou en se basant sur des outils (Questionnaire de Fagerström), la dépendance physique à la nicotine du patient puis oriente vers un spécialiste ou vers le généraliste pour une prise en charge adaptée.

Le médecin généraliste est le premier prescripteur dans la prise en charge du sevrage tabagique. Au-delà de la prise en charge médicamenteuse, il apporte également un soutien psychologique. Il est recommandé un suivi hebdomadaire dans un premier temps puis mensuel pendant les trois à six mois suivants.

Cependant, dans les cas suivants, le patient est redirigé vers un centre d'addictologie ou de tabacologie :

- Echecs après plusieurs tentatives d'arrêt
- Renforcement de la prise en charge psychothérapeutique
- Addictions associées : alcool, cannabis, opioïdes, cocaïne, anxiolytique et antidépresseurs détournés de leur usage thérapeutique
- Comorbidités psychiatriques

Ceci se fait toujours avec l'accord préalable du patient. (HAS, 2014)

3.5.2.3. Prise en charge sécurité sociale

L'arrêt du tabac reste un coût important pour le patient, on estime à environ 180 euros de patches pour 3 mois de traitement et 250 euros de pastilles. Pourtant, ce coût reste toujours inférieur aux dépenses causées par le fait de fumer.

Depuis le 1^{er} novembre 2016, un forfait de remboursement de 150 euros est attribué par la sécurité sociale, par année civile et par bénéficiaire. Elle concerne les TNS prescrits sur ordonnance, selon une liste définie par l'assurance maladie. L'ordonnance ne doit contenir uniquement ce traitement, il ne doit pas y figurer d'autre médicament (occasionnel ou chronique). Plusieurs professionnels de santé sont aptes à les prescrire, la liste s'étant élargie au 27 janvier 2016, on note les médecins (y compris médecine du travail), les sages-femmes, les chirurgiens-dentistes, les infirmiers et les masseurs kinésithérapeutes. (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Février 2017)

Par ailleurs, certaines mutuelles ou assurance complémentaire peuvent prendre en charge une partie du traitement.

Dans tous les cas, le patient devra avancer les frais à l'officine et ensuite se faire rembourser par la sécurité sociale (par la feuille de soin électronique ou en papier délivré par le pharmacien) ou par la complémentaire santé (via une facture nominative datée et signée par la pharmacie).

3.6. Répercussions psychologiques

Cette épreuve ne doit pas être vécue comme un drame mais plutôt comme une manière de rebondir et de reprendre sa vie en main. Il est tout à fait possible de vivre normalement, même d'améliorer sa qualité de vie après un syndrome coronarien.

Cependant, la prise en charge psychologique suite à l'accident a un rôle très important pour transformer cet évènement grave en une force au quotidien. La réadaptation cardiaque a donc plusieurs enjeux pour le patient. Elle doit lui permettre de reprendre confiance en lui, de prévenir l'anxiété ou la dépression suite à l'incident et de réduire le stress. Tout ceci concourt à améliorer la qualité de vie du patient.

Plusieurs solutions sont apportées au malade, elles présupposent une prise en charge pluridisciplinaire faisant intervenir notamment des psychologues ou des éducateurs sportifs. Ces solutions reposent en effet sur l'activité physique régulière, les activités de relaxation (sophrologie, yoga...) ou encore les entretiens avec un psychologue pour le patient et son entourage.

Une modification du mode de vie peut être difficile à mettre en place chez certaines personnes. En effet, il n'est pas toujours évident de pratiquer une activité physique lorsqu'on a jamais fait de sport, de suivre un régime lorsqu'on a toujours mangé sans faire attention, d'arrêter de fumer du jour au lendemain... Tous ces changements peuvent faire apparaître un sentiment d'anxiété, de déprime voire de culpabilité face à l'échec. C'est donc le rôle de l'ensemble de l'équipe pluridisciplinaire (hospitalier et ambulatoire) de motiver et encourager le patient dans ces démarches. Le pharmacien, quant à lui, est la personne la plus facile d'accès et celle que le patient voit en théorie le plus souvent grâce à son renouvellement d'ordonnance. Il doit donc repérer ses

signes de découragement et aider son patient à surmonter cette épreuve. S'il n'y arrive pas seul, le pharmacien peut lui conseiller d'en discuter avec un psychologue ou une association de malades cardiaques.

CONCLUSION

Par la complexité de sa prise en charge, la maladie coronarienne touche à plusieurs disciplines et nécessite de faire appel à différents professionnels de santé. C'est une prise en charge multidisciplinaire.

Le pharmacien d'officine est souvent le premier interlocuteur du patient à la sortie de l'hôpital. A ce stade, le patient a reçu une multitude d'informations qu'il n'a pas toujours assimilé suite au choc psychologique lié au syndrome coronarien. L'accident coronarien arrive en général de manière subite, quelques fois sans signes précurseurs. Il est donc du rôle du pharmacien d'avoir des connaissances solides sur la maladie pour éclaircir toutes ces informations de manière compréhensible pour son patient.

Par ailleurs, lors de la délivrance de l'ordonnance, le pharmacien d'officine doit se préoccuper de la bonne observance et de la bonne tolérance au traitement et règles hygiéno-diététiques. Par sa proximité, il est en effet l'acteur de santé privilégié pour détecter une anomalie (effets indésirables, symptômes inhabituels...) et diriger le patient vers son généraliste.

Enfin, depuis la loi HPST de 2009, le pharmacien a un rôle à jouer dans l'éducation thérapeutique et dans le dépistage des facteurs de risque à l'officine. Aujourd'hui, ce rôle n'est pas clairement défini. C'est donc au pharmacien d'officine d'inventer ce qui sera par la suite son futur métier, de proposer des services à fortes valeurs ajoutées tel que le dépistage, le conseil ou le suivi des patients. A l'heure où l'avenir de la pharmacie et le monopole du pharmacien soulèvent de nombreuses interrogations : vieillissement de la population, contrôle et restriction des dépenses de santé, ubérisation de la pharmacie ou motivation de l'Europe vers l'ouverture du capital ; l'enjeu de la profession est de répondre à toutes ces questions et trouver des solutions à la hauteur des attentes des patients.

L'avenir de la profession est entre les mains des pharmaciens d'officines, à nous de nous adapter pour répondre aux futurs besoins de la population.

BIBLIOGRAPHIE:

Aberg A, Bergstrand R., Johansson S., Ulvenstam G., Vedin A., Wedel H. et al., Cessation of smoking after myocardial infarction Effects on mortality after 10 years, *Br Heart J*, 49:416-22.

AFSSAPS (2003), Recommandation de Bonne Pratique, Les strategies therapeutiques medicamenteuses et non-medicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac, *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*.

AFSSAPS (2005), Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, Recommandations de bonne pratique, *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*.

AFSSA (2006-2007), Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaire 2 (INCA 2) en 2006/2007, Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA)

ANAES (2004), Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global, *Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé*, aujourd'hui Haute autorité de santé.

Anderson K. M., Wilson P. W. F., Odell P. M., Kannel W. B. (1991), An updated coronary risk profile. A statement for health professionals, *Circulation*, 83:356-362.

ANSES (Février 2016), Actualisation des repères du PNNS- Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité, *Agence national de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail*.

ANSES (Décembre 2016), Actualisation des repères du PNNS : révision des repères de consommations alimentaires, *Agence national de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail*.

ANSM (15/10/2007), DIAFUSOR 5 mg/24 heures, dispositif transdermique, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM (15/10/2007), DIAFUSOR 10 mg/24 heures, dispositif transdermique, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM (15/10/2007), DIAFUSOR 15 mg/24 heures, dispositif transdermique, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM (17/06/2010), Natispray 0,15 mg/dose, solution pour pulvérisation buccale, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM (17/06/2010), Natispray 0,30 mg/dose, solution pour pulvérisation buccale, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM (Juin 2012), Bon usage des agents antiplaquettaires, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM (14 février 2013), Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge : mises en garde de l'ANSM - Point d'information, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM (02/07/2014), ADALATE 10 mg, capsule, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM (02/07/2014), ASPIRINE PROTECT 100 mg, comprimé gastro-résistant, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM, (23/10/2014), LOPRIL 50 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM, (20/11/2014), FRAXIPARINE 1 900 U.I. Axa/0,2 ml, solution injectable (SC) en seringue pré-remplie, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM, (20/11/2014), FRAXIPARINE 2 850 U.I. Axa/0,3 ml, solution injectable (S.C) en seringue pré-remplie, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM, (20/11/2014), FRAXIPARINE 5 700 U.I. Axa/0,6 ml, solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM, (20/11/2014), FRAXIPARINE 7 600 U.I. Axa/0,8 ml, solution injectable (SC) en seringue pré-remplie, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM, (20/11/2014), FRAXIPARINE 9 500 U.I. Axa/1 ml, solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM (04/12/2014), Isocard, solution sublinguale en flacon pulvérisateur, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM (04/12/2014), TIMACOR 10 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM (29/12/2014), TRINIPATCH 5 mg/24 heures, dispositif transdermique, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM (29/12/2014), TRINIPATCH 10 mg/24 heures, dispositif transdermique, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM (29/12/2014), TRINIPATCH 15 mg/24 heures, dispositif transdermique, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM (19/02/2015), ACTILYSE, poudre et solvant pour solution injectable et perfusion, Résumé des caractéristiques du produit, Agence *nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM, (17/04/2015), ZOFENIL 7,5 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, Agence *nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM, (17/04/2015), ZOFENIL 15 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, Agence *nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM, (17/04/2015), ZOFENIL 30 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, Agence *nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM, (17/04/2015), ZOFENIL 60 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, Agence *nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM, (17/04/2015), TEOULA 7,5 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, Agence *nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM, (17/04/2015), TEOULA 15 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, Agence *nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM, (17/04/2015), TEOULA 30 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, Agence *nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM, (17/04/2015), TEOULA 60 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, Agence *nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM (05/05/2015), LESCOL L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée, Résumé des caractéristiques du produit, Agence *nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM, (28/05/2015), LOPRIL 25 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (08/07/2015), ELISOR 10 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (08/07/2015), ELISOR 20 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (08/07/2015), ELISOR 40 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (15/07/2015), COVERAM 10mg/10mg, comprimé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (15/07/2015), COVERAM 10 mg/5 mg, comprimé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (15/07/2015), COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (15/07/2015), COVERAM 5 mg/5 mg, comprimé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (16/07/2015), ASPIRINE PROTECT 300 mg, comprimé gastro-résistant, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (23/07/2015), LESCOL 20 mg, gélule, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (23/07/2015), LESCOL 40 mg, gélule, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (18/09/2015), ACTOSOLV 100 000 UI, poudre pour solution injectable, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.*

ANSM (18/09/2015), ACTOSOLV 600 000 UI, poudre pour solution injectable, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.*

ANSM, (02/10/2015), ISOPTINE 40 mg, comprimé enrobé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (02/10/2015), ISOPTINE 120 mg, gélule, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (02/10/2015), ISOPTINE L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (27/10/2015), ZOCOR 20 mg, comprimé pelliculé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (27/10/2015), ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (25/11/2015), ADANCOR 10 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (25/11/2015), ADANCOR 20 mg, comprimé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (30/11/2015), Sectral 200 mg comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (30/11/2015), Sectral 400 mg comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (30/11/2015), Sectral LP 500 mg comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (30/11/2015), CELECTOL 200 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (30/11/2015), BI TILDIEM L.P. 90 mg, comprimé enrobé à libération prolongée, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (30/11/2015), BI TILDIEM LP 120 mg, comprimé enrobé à libération prolongée, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (30/11/2015), RISORDAN 20 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (30/11/2015), RISORDAN 10 mg/10 ml, solution injectable (IV, intracoronaire) en ampoule, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (30/11/2015), IKOREL 20 mg, comprimé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (30/11/2015), Informations sécurité patients, Lettre aux professionnels de santé, Nicorandil : Ne pas utiliser en traitement de première intention pour l'angor ; risque d'ulcérations et de complications – Arrêter le traitement par nicorandil en cas d'apparition d'ulcérations, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (30/11/2015), CORVASAL 2 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (30/11/2015), CORVASAL 4 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (30/11/2015), KARDEGIC 75 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (30/11/2015), KARDEGIC 160 mg, poudre pour solution buvable en sachet, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (30/11/2015), KARDEGIC 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (30/11/2015), VASTEN 10 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (30/11/2015), CALCIPARINE 5 000 UI/0,2 ml, solution injectable en seringue préremplie (sous cutanée), Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (30/11/2015), CALCIPARINE 7 500 UI/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie (sous cutanée), Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (30/11/2015), CALCIPARINE SOUS CUTANEE 12 500 UI/0,5 ml, solution injectable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (30/11/2015), CALCIPARINE SOUS CUTANEE 20 000 UI/0,8 ml, solution injectable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (30/11/2015), CALCIPARINE SOUS CUTANEE 25 000 UI/1 ml, solution injectable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (09/12/2015), NITRONAL 1 mg/ml, solution pour perfusion, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (15/12/2015), Kerlone 20 mg comprimé pelliculé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (17/12/2015), IKOREL 10 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (18/12/2015), HEPARINE CHOAY 5 000 UI/1 ml, solution injectable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (18/12/2015), HEPARINE CHOAY 25 000 UI/1 ml, solution injectable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (22/12/2015), VISKEN 5 mg, comprimé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (22/12/2015), VISKEN 15 mg, comprimé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (29/12/2015), LOVENOX 10 000 UI anti-Xa/1 ml, solution injectable en seringue préremplie, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (29/12/2015), LOVENOX 30 000 UI Anti-Xa/3 ml, solution injectable en flacon multidose, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (30/12/2015), LOVENOX 6000 UI anti-Xa/0,6 ml, solution injectable en seringue préremplie, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (30/12/2015), LOVENOX 8000 UI anti-Xa/0,8 ml, solution injectable en seringue préremplie, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (19/01/2016), CORGARD 80 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (10/02/2016), SIMVASTATINE BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (15/02/2016), HEPARINE SODIQUE PANPHARMA 5 000 UI/ml, solution injectable (I.V.), Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (16/02/2016), INSPRA 25 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (16/02/2016), INSPRA 50 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (23/02/2016), AMLOR 5 mg, gélule, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (23/02/2016), AMLOR 10 mg, gélule, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (21/03/2016), VASTEN 20 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (21/03/2016), VASTEN 40 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (05/04/2016), NISIS 40 mg, comprimé pelliculé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (05/04/2016), NISIS 160 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (10/05/2016), EZETROL 10 mg, comprimé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (13/05/2016), FRAGMINE 7 500 U.I. anti-Xa/0,75 ml, solution injectable en seringue préremplie, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (13/05/2016), FRAGMINE 10 000 U.I. anti-Xa/1 ml, solution injectable en seringue préremplie, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

ANSM, (23/05/2016), Tenormine 100 mg comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (23/05/2016), TENORMINE 5 mg/10 ml, solution injectable IV en ampoule, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (23/05/2016), AVLOCARDYL 40 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (23/05/2016), AVLOCARDYL L.P. 160 mg, gélule à libération prolongée, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (02/06/2016), NISIS 80 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (05/07/2016), AGRASTAT 50 microgrammes/ml, solution pour perfusion, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM (19/07/2016), Informations réglementaires relatives à la cigarette électronique Point d'Information, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Informations-reglementaires-relatives-a-la-cigarette-electronique-Point-d-Information>, consulté le 29 avril 2017.

ANSM, (05/08/2016), PROPRANOLOL TEVA LP 80 mg, gélule à libération prolongée, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (05/08/2016), TAREG 80 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (05/08/2016), TAREG 160 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (09/08/2016), LIPTRUZET 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (09/08/2016), LIPTRUZET 10 mg/20 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (09/08/2016), LIPTRUZET 10 mg/40 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (09/08/2016), LIPTRUZET 10 mg/80 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (15/09/2016), FRAXIPARINE 3 800 U.I. Axa/0,4 ml, solution injectable (SC) en seringue pré-remplie, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (23/09/2016), FLODIL L.P. 5 mg, comprimé enrobé à libération prolongée, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (29/09/2016), CRESTOR 5 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (29/09/2016), CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (29/09/2016), CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (19/10/2016), SELOKEN 100 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (19/10/2016), SELOKEN LP 200 mg, comprimé à libération prolongée, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (19/10/2016), ZESTRIL 5 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (19/10/2016), ZESTRIL 20 mg, comprimé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (21/10/2016), KARDEGIC 500 mg/5 ml, poudre pour solution injectable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (25/10/2016), INEGY 10 mg/20 mg, comprimé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (25/10/2016), INEGY 10 mg/40 mg, comprimé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (26/10/2016), REOPRO 2 mg/mL, solution injectable ou pour perfusion, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (16/11/2016), TRIATEC 1,25 mg, comprimé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (16/11/2016), TRIATEC 2,5 mg, comprimé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (16/11/2016), TRIATEC 5 mg, comprimé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (16/11/2016), TRIATEC 10 mg, comprimé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (21/11/2016), TAHOR 10 mg, comprimé à croquer, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (21/11/2016), TAHOR 10 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (21/11/2016), TAHOR 20 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (21/11/2016), TAHOR 40 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (21/11/2016), TAHOR 80 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (06/12/2016), DISCOTRINE 5 mg/24 heures, dispositif transdermique, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (06/12/2016), DISCOTRINE 10 mg/24 heures, dispositif transdermique, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (06/12/2016), DISCOTRINE 15 mg/24 heures, dispositif transdermique, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (09/12/2016), TAHOR 20 mg, comprimé à croquer, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (19/12/2016), ODRIK 0,5 mg, gélule, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (19/12/2016), ODRIK 2 mg, gélule, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (19/12/2016), ODRIK 4 mg, gélule, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (23/12/2016), CHRONADALATE L.P. 30 mg, comprimé osmotique pelliculé à libération prolongée, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (23/12/2016), COVERSYL 2.5 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (23/12/2016), COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (06/01/2017), LOPRESSOR 100 mg, comprimé pelliculé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (06/01/2017), LOPRESSOR L.P. 200 mg, comprimé sécable à libération prolongée, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (25/01/2017), NITRIDERM TTS 5 mg/24 H, dispositif transdermique, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (25/01/2017), NITRIDERM TTS 10 mg/24 H, dispositif transdermique, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (25/01/2017), NITRIDERM TTS 15 mg/24 H, dispositif transdermique, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (30/01/2017), AGRASTAT 250 microgrammes/ml, solution à diluer pour perfusion, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (30/01/2017), TAREG 40 mg, comprimé pelliculé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (07/02/2017), MONO TILDIEM LP 200 mg, gélule à libération prolongée, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (07/02/2017), MONO TILDIEM LP 300 mg, gélule à libération prolongée, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (07/02/2017), DETENSIEL 10 mg, comprimé pelliculé sécable, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (14/02/2017), COVERSYL 10 mg, comprimé pelliculé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (23/02/2017), EPINITRIL 5 mg/24 heures, dispositif transdermique, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (23/02/2017), EPINITRIL 10 mg/24 heures, dispositif transdermique, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (23/02/2017), EPINITRIL 15 mg/24 heures, dispositif transdermique, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (27/02/2017), PERINDOPRIL BIOGARAN 2 mg, comprimé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (27/02/2017), PERINDOPRIL BIOGARAN 4 mg, comprimé, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (06/03/2017), RESITUNE 75 mg, comprimé gastro-résistant, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

ANSM, (06/03/2017), RESITUNE 100 mg, comprimé gastro-résistant, Résumé des caractéristiques du produit, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

Assurance maladie (octobre 2009), Risque cardiovasculaire : Les facteurs de risque d'après les recommandations HAS et AFSSAPS, SG/DGM/Diag 1

Aouba A., Eb M., Rey G., Pavillon G., Jouglu E. (2011), Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000, Bulletin épidémiologique hebdomadaire, *Institut de veille sanitaire*, 22, 249-255

Blacher J., Halimi J.M., Hanon O., Mourad J.J., Pathak A., Schnebert B. et al., (janvier 2013), Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte, *Société française d'hypertension artérielle*

Bonnet J. (2001), L'athérosclérose, *Médecine/sciences*, 17, 559-67

Boukili MY. (2012) Troponines hypersensibles : vers une nouvelle définition de l'infarctus du myocarde ? *Presse Méd* 2012;41(6 Pt 1), 634-7

Brasselet C., Addad F., Lafont A. (février 2002), Qu'est-ce qu'une sténose coronaire significative ?, *La Lettre du Cardiologue*, n°352.

Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Décembre 2015), Prévalence des affection de longue durée en 2015, *Assurance maladie*, Ameli.fr

Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Février 2017), L'arrêt du tabac, *Assurance maladie*, Ameli.fr, consulté le 28 avril 2017.

Cheitlin M.D., Armstrong W.F., Aurigemma G.P., Beller G.A., Bierman F.Z., Davis J.L. et al., (2003), Guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation*, 108, 9, 1146-62.

Club des cardiologues du sport (Décembre 2010), Les 10 règles d'or du club des cardiologues du sport, *Cardio&Sport*, n°26.

Code de la sécurité sociale - Article D322-1, Article en vigueur du 27 Avril 2002 – Transféré au 1^{er} janvier 2016.

Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P., Sans S., Menotti A., De Backer G. et al., (2003), Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project, *European Heart Journal*, 24, 987–1003.

Danchin N., Puymirat É., Carli P., Ferrières J., Simon T. (2014), L'infarctus du myocarde en France métropolitaine de 1995 à 2010 : évolution de la typologie des patients, de la prise en charge et du pronostic à court terme, *Bulletin de l'Académie Nationale de médecine*, 198, no 1, 85-100.

Davies M.J. (1996), Stability and Instability: Two Faces of Coronary Atherosclerosis, *Circulation*, 94, 2013-2020.

Davies M.J. (1997), The composition of coronary- artery plaques., *N Engl J Med*, 336:1312-1314.

Décret n° 2011-77 du 19 janvier 2011 portant actualisation de la liste et des critères médicaux utilisés pour la définition des affections ouvrant droit à la suppression de la participation de l'assuré.

FedeCardio, Les maladies cardiovasculaires, Les examens spécifiques, L'angioplastie, <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-examens-specifiques/langioplastie>, *Fédération française de cardiologie*, consulté le 10 avril 2017.

FedeCardio, Les méfaits du tabac sur le cœur et les vaisseaux, <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Je-dis-non-au-tabac/les-mefaits-du-tabac-sur-le-coeur-et-les-vaisseaux>, *Fédération française de cardiologie*, consulté le 22 mars 2017.

FédéCardio, La réadaptation cardiaque- phase 1, <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Vivre-avec-la-maladie/la-readaptation-cardiaque-phase-1>, *Fédération française de cardiologie*, consulté le 30 avril 2017.

FédéCardio, Retrouvez-nous près de chez vous, <https://www.fedecardio.org/map>, *Fédération française de cardiologie*, consulté le 01 mai 2017.

FédéCardio (2016), Après l'accident coronaire ce que je dois faire pour prévenir la récurrence ! Informations et conseils pour une bonne réadaptation, *Fédération française de cardiologie*.

Fédération française des diabétiques, Les complications cardiovasculaires du diabète, <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/coeur-arteres>, consulté le 23 mars 2017.

Fox K., Ford I., Steg P.G., Tendera M., Ferrari R., (Septembre 2008), Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *The Lancet*, 372(9641):807-16.

Fox K., Ford I., Steg P.G., Tardif J.C., Tendera M., and Ferrari R., (Septembre 2014), Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure, *The New England Journal of Medicine*, 371:1091-1099.

Glagov S., Weisenberg E., Zarins C.K., Stankunavicius R., Kolettis G.J. (1987), Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries, *N Engl J Med*, 316, 1371-1375.

Hamm C. W., Bassand J-P., Agewall S., Bax J., Boers E., Bueno H. et al., (2011), ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology, *European Heart Journal*, 32, 2999–3054

HAS (23 novembre 2006), Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie, *Haute autorité de santé*.

HAS (Octobre 2008), Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans l'HTA essentielle non compliquée Comment choisir entre IEC et sartans ? Fiche bon usage des médicaments, *Haute autorité de santé*.

HAS (Juillet 2010), Efficacité et efficience des hypolipémiants Une analyse centrée sur les statines, *Haute autorité de santé*.

HAS (Juillet 2011), Réponse à la saisine du 12 mai 2011 en application de l'article L.161-39 du code de la sécurité sociale, Référentiels concernant la durée d'arrêt de travail dans trois cas : • Fracture tibia fibula • Infarctus du myocarde • Revascularisation coronarienne, *Haute autorité de santé*.

HAS (Février 2012), Prévention cardio-vasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficience, *Haute autorité de santé*.

HAS (Novembre 2012), Rapport d'évaluation technologique, Echocardiographie doppler transthoracique : principales indications et conditions de réalisation, *Haute autorité de santé*, Service évaluation des actes professionnels

HAS (Janvier 2013), Recommandation de bonne pratique, Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, *Haute autorité de santé* et *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

HAS (Mars 2014), Diabète de type 2 de l'adulte, Guide parcours de soin, *Haute autorité de santé*.

HAS (Octobre 2014), Recommandation de bonne pratique, Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours, *Haute autorité de santé*.

HAS (Mars 2015), Evaluation de l'imagerie cardiaque non invasive dans le diagnostic des syndromes coronariens aigus non ST+ à bas risque d'évènement cardiovasculaire grave, Rapport d'évaluation technologique, *Haute autorité de santé*

HAS (Juin 2015), Commission de la transparence PROCORALAN 5 mg, comprimé pelliculé PROCORALAN 7,5 mg, comprimé pelliculé, *Haute autorité de santé*

HAS (2008-2013), Infarctus du myocarde, Programme pilote 2008-2013, *Haute autorité de santé*

HAS/ANSM (Juin 2016), Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM, Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux, *Haute autorité de santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

HAS (septembre 2016), Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte, Rapport d'élaboration, *Haute autorité de santé et la Société française d'hypertension artérielle*.

HAS (septembre 2016), Guide du parcours de soins Maladie Coronarienne Stable, *Haute autorité de santé*.

HAS (novembre 2016), COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, varénicline, *Haute autorité de santé*.

HCSP, (Avril 2017), Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017, Haut Conseil de Santé publique, *Ministère des Affaires sociales et de la Santé*.

Heatherton T.F., Kozlowski L.T., Frecker R.C., Fagerstrom K.O.,(1991), The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence : a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*, 86(9):1119-27.

Heusch G., Schulz R., (2007), The role of heart rate and the benefits of heart rate reduction in acute myocardial ischaemia, *European Heart Journal Supplements*, 9 (Suppl F), F8–F14.

IDF (2006), The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, *International diabetes federation*

INPES (2004), Guide pratique pour faire le point sur votre consommation d'alcool, *Institut national de Prévention et d'Education pour la santé*.

INPES (2008), Baromètre de santé nutrition 2008, *Institut national de Prévention et d'Education pour la santé*.

INSERM (1^{er} avril 2008), Activité physique, contextes et effets sur la santé, *Institut national de Prévention et d'Education pour la santé*.

INSERM (23 février 2013), Tabagisme et athérosclérose, un lien codé par le génome, *Institut national de la santé et de la recherche médicale*

INVS (2007), Étude nationale nutrition santé ENNS, Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS), *Institut national de veille sanitaire*.

JO (23 septembre 2014), Décision du 24 juin 2014 relative à la procédure d'accord préalable pour bénéficier de la prise en charge des médicaments hypocholestérolémiants suivants : l'ézétimibe, qu'il soit pris seul ou en association fixe avec de la simvastatine, Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, *Journal officiel de la république française*

JO (10 mars 2016), Décision du 23 février 2016 relative à la procédure d'accord préalable pour bénéficier de la prise en charge des médicaments hypocholestérolémiants suivants : l'ézetimibe, qu'il soit pris seul ou en association fixe avec de la simvastatine, Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, *Journal officiel de la république française*

JO (23 septembre 2014), Décision du 24 juin 2014 relative à la procédure d'accord préalable pour bénéficier de la prise en charge de la rosuvastatine, Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, *Journal officiel de la république française*

JO (10 mars 2016), Décision du 23 février 2016 relative à la procédure d'accord préalable pour bénéficier de la prise en charge de la ROSUVASTATINE, Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, *Journal officiel de la république française*

Kwong R.Y., Schussheim A.E., Rekhraj S., Aletras A.H., Geller N., Davis J. et al., (2003) Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*, 107, 531–537.

Lancet (1995), ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group, *Lancet*. 1995 Mar 18;345(8951):669-85.

Matta1 J., Zins M., Feral-Pierssens A.N., Carette C., Ozguler A., Goldberg M. et al., (2016), Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte constances, *Bulletin épidémiologique hebdomadaire, Institut national de veille sanitaire*.

Mediametrie (décembre 2016), Usage de la télévision et d'internet en France, <http://www.mediametrie.fr/television/communiques/usage-de-la-television-et-d-internet-en-france.php?id=1584>, consulté le 27 mars 2017.

Moi(s) sans tabac, (Novembre 2016), <http://mois-sans-tabac.tabac-info-service.fr/>, consulté le 28 avril 2017.

Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A et al., (2013), ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 34, 2949–3003

Nocon M., Hiemann T., Müller-Riemenschneider F., Thalau F., Roll S., Willich S.N., (Juin 2008), Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.*, 15,3,239-46.

ObEpi (2012), Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité, *Inserm / Kantar health / Roche*

OMS (1954) Définition de l'athérosclérose, *Organisation mondiale de la santé*.

OMS (1969), The rehabilitation of patients with cardiovascular diseases. Report on a seminar, Noordwijk aan Zee. Copenhague, Bureau regional de l'Europe de l'*Organisation mondiale de la Santé*.

OMS (1993), Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries, *Organisation mondiale de la santé*.

OMS (1996), Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease, *Organisation mondiale de la santé*.

OMS (Août 1998), The Role of the Pharmacist in Self-Care and Self-Medication, *Organisation mondiale de la santé*.

OMS (2003), Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale, *Organisation mondiale de la santé*. Série de Rapports techniques 894.

OMS (Janvier 2015), Maladies cardiovasculaires, Aide-mémoire, *Organisation mondiale de la santé*

Ong A.T., Serruys P.W., Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P., Holmes D.R., et al., (2006), The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase, *Am Heart J.* 2006 Jun;151(6):1194-204.

Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M. et al., (2012), The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts), *European Heart Journal*, 33, 1635–1701.

Piepoli Massimo F., Hoes A., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A. L. et al., (2016), The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts), *European Heart Journal*, 37, 2315–2381.

Shah A. S. V., Anand A., Sandoval Y., Lee K.K., Smith S., Adamson P. et al., (Décembre 2015), High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study, *The lancet*, Volume 386, No. 10012, p2481–2488.

Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. (Décembre 2014), Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score, 17(12):2769-82.

Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore RE. et al (1995), A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis : a report from the committee on vascular lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association, *Circulation*, 92, 1355-1374.

Steg G., James S. K., Atar D., Badano L. P., Blomstrom-Lundqvist C., Borger M. A. et al., (2012), ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting

with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology, *European Heart Journal*, 33, 2569–2619.

Swynghedauw B., (2009), Mécanismes biologiques de la sénescence cardiaque et vasculaire, *Revue générale Biologie*.

Thierrysouccar.com, La pyramide du régime méditerranéen, <http://www.thierrysouccar.com/sante/info/la-pyramide-du-regime-mediterraneen-2703>, consulté le 30 avril 2017.

Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. (19 juillet 2006), Exercise for type 2 diabetes mellitus, *Cochrane Database of systematic reviews*, 3:CD002968.

Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A. S., Simoons M. L., Chaitman B. R. and White H. D.: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction (2012), Third universal definition of myocardial infarction, *European Heart Journal*, 33, 2551–2567

Thygesen K., Joseph S. Alpert and Harvey D. White Joint ESC/ACCF/AHA/WHF (2007), Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, *European Heart Journal*, 28, 2525–2538

Van Berkel, T.F., Boersma, H., Roos-Hesselink, J.W., et al. (1999). Impact of smoking cessation and smoking interventions in patients with coronary heart disease. *European Heart Journal*, 20(24):1773-82

Verdugo RA, Zeller T, Rotival M, Wild PS, Münzel T, Lackner KJ. et al., (2013), Graphical Modeling of Gene Expression in Monocytes Suggests Molecular Mechanisms Explaining Increased Atherosclerosis in Smokers, *Journal Plos*, 8(1):e50888.

Vidal (10/12/2015), Résumé des caractéristiques du produit, Efient 10 mg, comprimés pelliculés, <http://document-rcp.vidal.fr/f6/3e896edfbeda4f9997879ac9b72ed3f6.pdf>, consulté le 18 avril 2017.

Vidal (16/12/2015), Résumé des caractéristiques du produit, Angiox 250 mg poudre pour solution à diluer pour solution injectable ou pour perfusion, <http://document-rcp.vidal.fr/be/283dd175583a4337bb5e8115fd9a34be.pdf>, consulté le 18 avril 2017.

Vidal (25/01/2016), Résumé des caractéristiques du produit, Procoralan 5 mg comprimés pelliculés, <http://document-rcp.vidal.fr/6f/5543c8b9d43a467bbcd4b1322fb19b6f.pdf>, consulté le 16 avril 2017.

Vidal (25/01/2016), Résumé des caractéristiques du produit, Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés, <http://document-rcp.vidal.fr/04/95e1815eec974d098946f78e918c0404.pdf>, consulté le 16 avril 2017.

Vidal (08/02/2016), Résumé des caractéristiques du produit, Plavix 75 mg comprimés pelliculés, <http://document-rcp.vidal.fr/d1/d808f5995a134cfe8b4e1c78f9b326d1.pdf>, consulté le 18 avril 2017.

Vidal (08/02/2016), Résumé des caractéristiques du produit, Plavix 300 mg comprimés pelliculés, <http://document-rcp.vidal.fr/77/8369c5d1c4fa4ef888da2bf802ae8777.pdf>, consulté le 18 avril 2017.

Vidal (18/02/2016), Résumé des caractéristiques du produit, BRILIQUE 90 mg, comprimés pelliculés, <http://document-rcp.vidal.fr/86/47f0f0ad06c84a89aa6e46422ca68b86.pdf>, consulté le 18 avril 2017.

Vidal (12/05/2016), Résumé des caractéristiques du produit, INTEGRILIN 0,75 mg/ml solution pour perfusion, <http://document-rcp.vidal.fr/38/4c54ad9f64004c6289f3b598bea93a38.pdf>, consulté le 18 avril 2017.

Vidal (12/05/2016), Résumé des caractéristiques du produit, INTEGRILIN 2 mg/ml, solution injectable, <http://document-rcp.vidal.fr/32/7c96cff3ce1047ea816f9112841b2d32.pdf>, consulté le 18 avril 2017.

Vidal, (06/07/2016), Résumé des caractéristiques du produit, Rapilysin 10 U, poudre et solvant pour solution injectable, <http://document-rcp.vidal.fr/ce/c18c43f05b1045b096d916692abb15ce.pdf>, consulté le 9 avril 2017.

Vidal, (02/09/2016), Résumé des caractéristiques du produit, Kengrexal 50 mg poudre pour solution à diluer pour injection / perfusion, <http://document-rcp.vidal.fr/2e/a11c7d7f98094a2d9dd8421e61239b2e.pdf>, consulté le 18 avril 2017.

Vidal, (15/09/2016), Résumé des caractéristiques du produit, Arixtra 2,5 mg/0,5 ml solution injectable, en seringue pré-remplie, <http://document-rcp.vidal.fr/55/be68e26defba4a6fa85aa4a855b15f55.pdf>, consulté le 18 avril 2017.

Vidal, (21/10/2016), Résumé des caractéristiques du produit Metalyse 10 000 unités, poudre et solvant pour solution injectable, <http://document-rcp.vidal.fr/10/7e936e4d45b54631a7c6611cfa717b10.pdf>, consulté le 9 avril 2017.

Vidal, (08/12/2016), Résumé des caractéristiques du produit DuoPlavin 75 mg/75 mg comprimés pelliculés, <http://document-rcp.vidal.fr/26/04e28c60eaae4534baec9e8768805c26.pdf>, consulté le 18 avril 2017.

Vignaux O, Deux JF, Chabrilat Y, Willoteaux S, Marie PY, Laurent F, et al., (2009) Les conditions techniques d'utilisation de l'IRM cardiaque. *Arch Cardiovasc Dis*, 1(Suppl 1), 23-33.

Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM (2000), Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 20(5), 1262-75.

Wilson P. W. F., d'Agostino R. B., Levy D., Belanger A. M., Silbershatz H., Kannel W.B. (1998), Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories, *Circulation*, 97, 1837-1847.

Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J-P, Cremer J., Falk V et al., (2014), The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, *European Heart Journal*, 35, 2541–2619

Woodcock J, Franco OH, Orsini N, Roberts I., (2011), Non-vigorous physical activity and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis of cohort studies, *Int J Epidemiol*, 40(1):121-38.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, (2004), Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study, *Lancet*, 364, n°9438, 937-942.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



GUERET Justine

Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des maladies coronariennes.

Th. D. Pharm., Rouen, 2017, 158 p.

RESUME

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité chez l'adulte dans le monde, ainsi que la deuxième cause en France. Elles représentent ainsi un enjeu majeur de santé publique. Dans ce travail, nous nous intéresserons particulièrement à la prise en charge des maladies coronariennes. Celle-ci touche à plusieurs disciplines et nécessite de faire appel à différents professionnels de santé. C'est une prise en charge multidisciplinaire. Qu'en est-il alors du rôle du pharmacien d'officine ?

Le pharmacien d'officine est souvent le premier interlocuteur du patient à la sortie de l'hôpital. A ce stade, le patient a reçu une multitude d'informations qu'il n'a pas toujours assimilé suite au choc psychologique lié au syndrome coronarien. Le pharmacien d'officine se doit d'avoir des connaissances solides sur la maladie afin de clarifier toutes ces informations de manière compréhensible pour son patient. Par ailleurs, lors de la dispensation des médicaments, il doit se préoccuper de la bonne observance et de la bonne tolérance au traitement et règles hygiéno-diététiques. Par sa proximité, il est en effet l'acteur de santé privilégié pour détecter une anomalie (effets indésirables, symptômes inhabituels...) et diriger le patient vers son généraliste. Enfin la loi HPST de 2009 accorde aux pharmaciens d'officine un rôle à jouer dans l'éducation thérapeutique et dans le dépistage des facteurs de risque à l'officine. Aujourd'hui, ce rôle n'est pas clairement défini mais laisse le champ possible au dépistage, au conseil et au suivi des patients.

MOTS CLES : Maladies coronariennes – Risques cardiovasculaires – Pharmacien d'officine

JURY

Président : Mme DUBUS Isabelle, Enseignant-chercheur

Membres : Mr GOT Jean Michel, Docteur en pharmacie
Mr MULDER Paul, Enseignant-chercheur

DATE DE SOUTENANCE : 16 octobre 2017