

Utilisation des inhibiteurs des GPIIb/IIIa en angine instable et infarctus du myocarde sans onde Q à l'ICM

Lucie Verret, Denis Brouillette, Nicolas Noël, Annie Emond, Martin Bertrand et Nicole Crépin

Résumé

Le tirofiban et l'eptifibatide sont des antiplaquet-taires inhibiteurs des récepteurs des GPIIb/IIIa utilisés pour le traitement de l'angine instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q. La présente étude a pour but de vérifier si l'utilisation de ces molécules dans la pratique courante correspond à celle des études cliniques. La population, les caractéristiques du traitement, les critères d'utilisation, les interventions thérapeutiques et les effets secondaires ont été évalués chez 674 patients de l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM) qui ont reçu ces antiplaquet-taires pour le traitement d'un syndrome coronarien aigu sans onde Q.

Introduction

L'angine instable (AI) et l'infarctus du myocarde (IM) sans onde Q résultent d'une rupture de plaque compliquée de thrombose. Lorsqu'ils ne sont pas traités, ils évoluent vers la mort ou vers un infarctus du myocarde¹. La prise en charge thérapeutique de l'AI et de l'IM sans onde Q a fait des progrès importants au cours de cette décennie, avec la mise en marché de nouvelles classes de médicaments et le développement des techniques interventionnelles de revascularisation que sont l'angioplastie coronaire et le pontage aortocoronaire.

Il y a quelques années, les antiplaquet-taires inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa se sont ajoutés à l'arsenal thérapeutique disponible pour le traitement des patients souffrant d'AI ou d'IM sans onde Q. Parmi ceux-ci, le tirofiban (Aggrastat^{MD}) et l'eptifibatide (Integrilin^{MD}) sont utilisés pour le traitement de l'angine instable. Quelques études ont évalué l'efficacité et la sécurité de ces molécules^{2,3,4}. Comme dans toutes les études cliniques, les populations étaient extrêmement sélectionnées et peu représentatives. L'utilisation des molécules était encadrée dans un régime thérapeutique et avec des critères diagnostiques préétablis. Il y a peu d'information disponible concernant l'utilisation clinique des inhibiteurs des GPIIb/IIIa pour le traitement de l'angine instable et de l'infarctus sans onde Q à la suite de leur commercialisation. Le but de cette étude descriptive est de déterminer si l'utilisation clinique des

inhibiteurs des GPIIb/IIIa (Aggrastat^{MD} et Integrilin^{MD}), dans un monde « réel », pour le traitement de l'AI ou de l'IM sans onde Q, correspond à l'utilisation de ces molécules dans les essais cliniques. À cette fin, nous avons évalué les caractéristiques de la population, les critères d'utilisation, les caractéristiques du traitement médicamenteux (délai entre l'admission et le début du traitement, durée de perfusion...) et du traitement invasif ainsi que les complications (saignements, thrombocytopenie). Ce registre a ensuite été comparé à la population et à l'utilisation de ces molécules dans les essais cliniques PRISM PLUS² et PURSUIT³.

Méthodologie

Population

L'étude a inclus tous les patients ayant débuté un traitement à l'ICM ou ayant été transférés d'un autre centre hospitalier avec un inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa (tirofiban ou eptifibatide) pour un syndrome coronarien aigu sans onde Q. Le traitement devait commencer avant une angiographie. Les patients recevant un inhibiteur des GPIIb/IIIa moins de 30 minutes avant de subir une angioplastie ont été exclus. La période d'évaluation démarre au début de la commercialisation de ces molécules en novembre 1999 et se termine le 31 mai 2002. Un total de 674 patients ont été inclus dans l'étude.

Cueillette de données

Les données ont été recueillies de façon prospective par un pharmacien à partir du dossier patient. À chaque jour de traitement, le pharmacien consultait le dossier du patient, les données recueillies étant les suivantes :

Caractéristiques de la population

L'âge, le sexe, la taille et le poids du patient ont été notés à partir du dossier patient. La présence et le type de diabète ainsi que la prise d'un antiplaquet-taire à l'admission étaient déterminés d'après les informations

*Lucie Verret, B.Pharm., M.Sc.,
Denis Brouillette, B.Pharm., DPH.,
Nicolas Noël, B.Pharm., M.Sc.,
Annie Emond, B.Pharm., M.Sc.,
Martin Bertrand, B.Pharm., M.Sc.,
Nicole Crépin, B.Pharm., D.Ph. sont pharmaciens
à l'Institut de Cardiologie de Montréal.*

contenues dans les notes d'évolution médicales, tout comme l'analyse des médicaments pris par le patient à l'admission. Il a aussi été déterminé si le patient provenait d'un autre centre hospitalier et s'il avait débuté son traitement dans ce centre ou à l'ICM à son arrivée.

Traitement

D'autres données tels le choix du médicament prescrit, l'unité de soins où le traitement a débuté et les prescripteurs ont été recueillies à partir du dossier patient. La date ainsi que l'heure du début et de la fin du traitement ont été notées afin de calculer le délai entre l'admission et le début du traitement de même que la durée de perfusion totale du médicament. Avec l'aide des archivistes de l'ICM, le nombre de patients admis dans notre centre hospitalier avec un diagnostic d'AI ou d'IM sans onde Q au cours de la période évaluée a été calculé. À partir de ce nombre, il a été possible d'évaluer le pourcentage des patients admis qui ont reçu un inhibiteur des GPIIb/IIIa.

Critères d'utilisation

Lorsque l'utilisation de l'éptifibatide et du tirofiban a été acceptée par le comité de pharmacologie, des critères d'utilisation spécifiques ont été établis. Afin d'assurer le respect de ces critères, un protocole d'utilisation a été élaboré. Ce protocole sert de feuille de prescription que le médecin doit remplir avant que toute médication soit administrée. C'est en se basant sur cette feuille qu'il a été possible d'établir :

- le temps écoulé depuis la dernière douleur avant le début du traitement
- le type de changement à l'ECG (dépression du segment ST ou élévation transitoire du segment ST \geq à 1 mm ou entre 0,5 mm et 1 mm, inversion de l'onde T \geq 3 mm ou entre 1 mm et 3 mm)
- la présence d'angine réfractaire
- l'instabilité hémodynamique du patient

Les valeurs de troponines T au début du traitement et le jour suivant ont aussi été notées. La créatinine était vérifiée chaque jour et le taux de clairance à la créatinine a été calculé avec la formule de Cockcroft et Gault⁵. Le débit du tirofiban devait être réduit de moitié si la clairance calculée était inférieure à 30 mL/min.

Interventions

Les types d'intervention tels la coronarographie, l'angioplastie coronarienne transluminale percutanée (ACTP) et le pontage cardiaque ont été déterminés à partir du dossier patient. La date et l'heure de ces interventions étaient recueillies afin de déterminer le délai entre l'admission et les interventions, le délai entre le début du traitement et les interventions ainsi que la durée de perfusion après l'intervention (coronarographie et ACTP). La période de temps entre l'arrêt du

médicament et le pontage cardiaque (s'il avait lieu dans les 24 heures suivantes) a été calculée.

Effets secondaires

Le taux d'hémoglobine et des plaquettes était noté au début, puis de façon quotidienne par la suite. Les notes d'évolution médicale et des infirmières ont servi de source pour déterminer s'il y avait saignement et le site de celui-ci. Le nombre de transfusions que le patient a reçues et le moment d'administration (avant ou après la chirurgie) ont aussi été notés. La définition d'un saignement majeur correspond à une chute de l'hémoglobine du patient de 4 g/dL ou à l'administration de plus de 2 transfusions. Un saignement mineur est défini par la présence d'un saignement ou d'une ecchymose importants signalés dans les notes par l'infirmière ou le médecin. La thrombocytopénie a été définie par un nombre de plaquettes inférieur à 100 000.

Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Les données sont exprimées en moyenne \pm déviation standard ou pourcentage. L'analyse des variables qualitatives a été réalisée par le test du Chi carré ou par le test exact de Fisher, alors que l'analyse des données quantitatives a fait appel au test t de Student ou à l'analyse de variance. Dans tous les cas, un seuil de signification de 5 % a été utilisé.

Résultats

Caractéristiques de la population étudiée

Du 13 novembre 1999 au 31 mai 2002, 674 patients hospitalisés à l'ICM pour un diagnostic de syndrome coronarien aigu sans onde Q ont reçu du tirofiban (Aggrastat^{MD}) ou de l'éptifibatide (Integrilin^{MD}). Les caractéristiques de la population sont présentées au tableau I. De ces patients, 72 % sont des hommes. L'âge moyen des patients est de 65 ans \pm 11 ans. Les femmes sont, en moyenne, plus âgées que les hommes mais la différence n'est pas significative. Par contre, il existe une différence significative entre le pourcentage de diabétiques chez les femmes (25,7 %) et chez les hommes (16,1 %) ($p = 0,18$). À l'admission, 71,8 % des patients recevaient déjà un antiplaquettaire, soit : 90,4 % de l'AAS, 2,4 % du clopidogrel, 0,3 % de la ticlopidine et 6,7 % une combinaison de clopidogrel et d'AAS. Le tiers des patients de l'étude provient d'autres centres hospitaliers (de 39 sites différents).

Médication

Fréquence des traitements

Pendant la période d'évaluation, il y a eu 2 224 admissions pour AI ou IM sans onde Q à l'ICM. De celles-ci, 460 patients (20,7 %) ont reçu soit le tirofiban ou l'éptifi-

Tableau I : Caractéristiques de la population de l'ICM et des études cliniques PRISM PLUS et PURSUIT

	ICM Total (n = 674)	ICM Hommes (n = 483)	ICM Femmes (n = 191)	PRISM PLUS (n = 1 570)	PURSUIT (n = 10 948)
Âge moyen (ans)	64,9 ± 10,8	63,9 ± 10,3	67,4 ± 10,3	63 ± 12	64
Poids moyen (kg)	77,0 ± 16,9	81,1 ± 17	66,2 ± 12,2	—	78
Taille moyenne (cm)	165,6 ± 10,8	169,3 ± 7,2	156,2 ± 12,8	—	—
Diabétiques (%)	18,8 %	16,1 %	25,7 %	23,3 %	23 %
Antiplaquettaire à l'admission	71,8 %	70,9 %	71,1 %	52 %	64 %
Patients transférés sous inh. GPIIb/IIIa	31,8 %	39,8 %	35,8 %	—	—

Tableau II : Fréquence des traitements

Mois (nombre de patients)	Traitement total	Début ICM	Début centre de référence	Nombre de dx d'AI ou IM sans onde Q	Fréquence d'utilisation (ICM)	% tirofiban-eptifibatide
TOTAL	674	460	214	2 224	20,7 %	74 %-26 %

batide dans une proportion de 74 % et 26 % respectivement. Ces données sont présentées au tableau II. Ce sont les résidents en médecine qui prescrivent le plus cette médication avec 55,3 % des ordonnances, suivis des cardiologues (16,3 %), des hémodynamiciens (27,6 %) et des urgentologues (0,8 %). À noter qu'il n'y a pas de généralistes dans notre centre hospitalier. Les traitements sont principalement commencés à l'urgence (44,1 %) ou à l'unité coronarienne (45,5 %).

Durée des traitements

Les moyennes et écarts-types des durées de traitement sont présentés au tableau III selon les différentes populations. La moyenne de la population totale est inférieure à celle des deux études cliniques utilisées aux fins de comparaison. Par contre, l'écart-type, très large, démontre la grande variabilité de la durée de perfusion de l'inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa. Les patients en attente de chirurgie et ceux provenant d'un autre centre hospitalier reçoivent plus longtemps, en moyenne, la médication comparativement à ceux admis à l'ICM. Les patients « déviants » sont ceux dont la durée de perfusion est supérieure à 108 heures (maximum permis dans les études) et représentent 14,4 % de la population totale et 27,7 % des patients transférés.

La durée de perfusion moyenne après une dilatation (17,9 heures) est conforme à celle recommandée dans les études selon la molécule, mais l'écart-type est encore une fois important et laisse croire qu'il y a quelques déviations. En effet, chez les patients sous tirofiban, 23,8 % reçoivent une durée de perfusion après une dilatation inférieure à 12 heures (15 %) ou

supérieure à 24 heures (8,9 %). Pour les patients sous eptifibatide, c'est 52 % des patients qui sont non conformes, soit 46,7 % avec une durée de perfusion de moins de 18 heures et 5,3 % de plus de 24 heures.

Tableau III : Durée de traitement selon les populations

Durée de perfusion	ICM (n = 674)	PRISM PLUS (n = 1 570)	PURSUIT (n = 10 948)
Population totale (h)	63,4 ± 40,3	71,3 ± 2	72
Patients transférés (h)	76,6 ± 49,2	—	—
Patients ICM (h)	57,8 ± 34,4	—	—
Patients en attente de chirurgie (h)	67,7 ± 47,9	—	—
Durée de perfusion post-ACCTP (h)	17,9 ± 12,0	12 à 24	18 à 24

Interventions et délai des traitements

Le tableau IV présente le nombre d'interventions effectués à l'ICM par rapport aux études cliniques comparatives. On doit toutefois se remémorer que le protocole de l'étude PRISM PLUS prévoyait une coronarographie dans les premières 48 heures de traitement tandis que dans l'étude PURSUIT la coronarographie était laissée à la discrétion du médecin. Le tableau IV nous permet aussi de constater qu'il s'écoule, en moyenne, un peu plus d'une journée avant le début d'un inhibiteur des GPIIb/IIIa et un peu plus de deux jours pour une coronarographie à la suite de l'admission d'un patient. Les médicaments sont interrompus en moyenne 4,3 heures avant une chirurgie.

Tableau IV : Interventions et délai des traitements

	ICM (n = 674)	PRISM PLUS (n = 1 570)	PURSUIT (n = 10 948)
CORO (%)	90,2	89,9	59
ACTP (%)	53,7	30,5	23,3
Pontage aortocoronarien (PAC) (%)	26,5	23	13,9
Tx médical (%)	19,8	46,2	62,8
Délai admission- début du traitement (h)	26,8 ± 40,7	—	—
Délai admission- ACTP (h)	52,9 ± 51,3	> 48	—
Arrêt avant PAC	4,3 ± 2,9	—	—

Critères**Critères d'utilisation**

La conformité aux critères d'utilisation préétablis est présentée au tableau V. Dans la population de l'ICM, le délai entre le début du traitement et la dernière douleur angineuse était inférieur à 12 heures dans 93 % des cas et de 5,2 heures en moyenne. La douleur était réfractaire au traitement optimal (AAS-héparine-NTG) chez 64,9 % des patients. Les troponines étaient élevées chez 51,7 % des patients et il y avait présence d'un changement électrique à l'ECG chez 79,8 % d'entre eux. Aucun patient n'a reçu cette médication si la créatinine à l'admission était supérieure à 220 mmol/L pour le tirofiban et supérieure à 176 mmol/L pour l'epitifibatide. Seulement 2,9 % des perfusions ont nécessité un ajustement en raison d'une détérioration de la fonction rénale.

Tableau V : Conformité aux critères d'utilisation

	ICM (n = 674)	PRISM PLUS (n = 1 570)	PURSUIT (n = 10 948)
Présence douleur < 12 h	93 %	< 12 h	< 24 h
Délai moyen début post-douleur (h)	5,2 ± 12,7	—	11
Troponine positive	51,7 %	—	—
Douleur réfractaire	64,9 %	—	—
Changement ECG	79,8 %	—	—
<i>Dépression ST</i>		58 %	50 %
1 mm	33,5 %		
0,5-1 mm	21,5 %		
<i>Élev. transitoire ST</i>		14 %	14 %
1 mm	13,3 %		
0,5-1 mm	9,2 %		
<i>Inversion onde T</i>		53 %	50,9 %
> 3 mm	13,6 %		
1-3 mm	22,1 %		

Effets secondaires**Saignements et thrombocytopénie**

Le tableau VI présente la fréquence des saignements et de thrombocytopénie de notre population comparativement aux études cliniques. On a observé une fréquence de saignement majeur de 2,4 % et de saignement mineur de 15,8 %. Les différents sites de saignement sont présentés au tableau VII. La thrombocytopénie varie de 1 % à 2,2 % selon la définition utilisée. La fréquence des transfusions chez les patients qui n'ont pas subi de chirurgie cardiaque est de 5,1 %. Ce taux grimpe à 47 % lorsque les patients ont une intervention chirurgicale.

Tableau VI : Effets secondaires

	ICM (n = 674)	PRISM PLUS (n = 1 570)	PURSUIT (n = 10 948)
Saignement majeur ↓ (Hb 4 g/dL ou transfusions > 2)	2,4 %	4 %	3 %
Saignement mineur (site de saignement)	15,8 %	—	11,1 %
Thrombocytopénie (< 100 000)	1,6 % (< 100 000) 1 % (< 90 000) 2,2 % (< 100 ou dim 50 %)	1,9 % (< 90 000)	6,8 % (< 100 000 ou ↓ 50 %)
Transfusions			
Population totale	16,5 %	—	—
Sans PAC	5,1 %	—	—
Avec PAC	47 %	—	—

Tableau VII : Sites de saignements mineurs

Sites	Fréquence
Aines	44,5 %
Nez	35,3 %
Urine	9,2 %
G-I	8,4 %
Vaginal	1,3 %
Cérébral	1,3 %

Discussion

Si l'on compare notre population à celle des études PRISM PLUS et PURSUIT, elle a le même âge et le même poids moyen. Par contre, le pourcentage de diabétiques est inférieur (18,8 % vs 23 %). Ce fait est surprenant puisque cette sous-population présente le plus grand risque de complications cardiovasculaires⁶ et que les inhibiteurs des GPIIb/IIIa réduisent les événements coronariens de façon plus importante chez les diabétiques^{2,7}. Étant donné l'administration limitée et judi-

cieuse de ces molécules, on aurait pu s'attendre à la situation inverse dans la pratique clinique, c'est-à-dire que les diabétiques reçoivent ces molécules en plus grand pourcentage que dans la population des études cliniques. Il faudrait vérifier si l'approche de traitement est différente chez cette population. Envoie-t-on ces patients diabétiques le plus rapidement possible en salle d'hémodynamie pour leur administrer de l'abciximab, molécule reconnue pour diminuer la mortalité chez cette catégorie de patients⁸? Il est difficile d'expliquer pourquoi il y a une différence significative dans le pourcentage de femmes et d'hommes.

Une autre différence comparativement aux études PRISM PLUS et PURSUIT est la plus grande proportion de patients déjà sous antiplaquettaires à l'admission (71,8 % vs 52 % et 64 %). Cela vient probablement du fait que l'ICM est un centre hospitalier tertiaire et que les patients sont souvent déjà connus comme étant coronariens. De ces patients sous antiplaquettaires, 5 % recevaient la combinaison plavix-AAS. Si l'on regarde le pourcentage de ces patients après la présentation des résultats de l'étude CURE⁹, qui démontre l'effet bénéfique du clopidogrel en angine instable, à l'ACC 2001, on semble observer une tendance à la hausse dans l'utilisation du clopidogrel.

Une grande proportion des patients de l'étude provient d'un autre centre (39,2 %). Ce pourcentage augmente progressivement au cours de la période d'étude, passant de 17 % en octobre 2000 à 36 % en février 2001. Ce phénomène s'explique, en partie, par le fait que les médecins des centres périphériques mettent toujours un peu plus de temps à utiliser une nouvelle classe de médicaments, contrairement à un centre ultra-spécialisé¹⁰. Mais c'est probablement la sortie de l'étude TACTICS¹¹ qui a eu un impact significatif sur le nombre de patients transférés avec ces molécules. En effet, l'étude TACTICS a démontré qu'un traitement invasif, c'est-à-dire la procédure angiographique, est supérieur à un traitement conservateur qui n'a recours qu'à la médication. Les études antérieures^{12,13} étaient controversées et ne permettaient pas de conclure sur le sujet. Les centres périphériques, n'ayant pas les installations pour les procédures invasives, transfèrent donc plus fréquemment leurs patients vers un centre comme l'ICM.

La fréquence d'utilisation de ces molécules a été stable chez environ 20 % de tous les patients admis à l'ICM en AI ou en IM sans onde Q. Ce résultat correspond à notre évaluation initiale, qui était d'environ 30 %, puisqu'il faut considérer que certains patients vont très rapidement en salle d'hémodynamie et reçoivent ce type de molécule juste avant la procédure. Ceux-ci ont été

exclus de cette étude. La molécule la plus utilisée chez notre population a été le tirofiban (74 %).

La moyenne de la durée de perfusion, quoique très variable, est inférieure à celle des études (58 h vs 72 h). Elle semble très influencée par le délai de la coronarographie à la suite de l'admission (53 h). Elle augmente chez les patients provenant d'autres centres hospitaliers (77 h) en raison probablement du délai d'attente pour la coronarographie. La durée moyenne de perfusion augmente aussi chez les patients en attente de chirurgie (68 h). Souvent, ces patients sont plus instables et le médecin hésite à arrêter la perfusion même si les avantages de poursuivre le traitement ne sont pas clairement documentés.

Le traitement avec un inhibiteur des GPIIb/IIIa est commencé en moyenne 27 heures après l'admission du patient et, souvent, le traitement est amorcé pour angine réfractaire au traitement conventionnel (dans 65 % des cas). Il semble donc que le traitement débute après une bonne évaluation du risque du patient.

Cette étude nous permet de constater que les médecins de l'ICM sont très interventionnistes. Des coronarographies sont effectuées chez 90,2 % des patients et, de ceux-ci, 53,4 % auront une angioplastie et 26,5 % un pontage. Ces données correspondent aux normes de pratique recommandées^{14,15}. Une coronarographie était effectuée chez 66 % des patients avant la présentation des résultats de l'étude TACTICS¹¹ pour atteindre 92 % par la suite, preuve de l'influence de cette étude sur la pratique clinique. Si un pontage était prévu dans les 24 heures, la perfusion de l'antiplaquettaire était arrêtée en moyenne 4,3 heures à l'avance. Il n'est d'ailleurs pas nécessaire de cesser la perfusion plusieurs heures à l'avance. Bizzari et ses collaborateurs ont démontré que le tirofiban n'augmentait pas les saignements chez les patients ayant une chirurgie de revascularisation urgente¹⁶.

À l'examen des critères d'utilisation, il est intéressant de constater que 51,7 % de nos patients avaient une troponine augmentée et 79,8 % un changement à l'ECG, dont 77,5 % une élévation transitoire ou une dépression du segment ST. Il est bien connu que ces facteurs influencent négativement la morbidité de l'angine instable^{17,18,19}. De plus, il y avait présence d'une douleur réfractaire au traitement conventionnel (nitro-héparine-AAS +/- plavix) dans 65 % des cas. Cela prouve que ces molécules sont utilisées chez les patients qui présentent un risque élevé de développement de complications.

Du côté des effets secondaires, le taux de saignement est comparable à celui des études. Par contre, les saignements mineurs peuvent être sous-évalués puisque

les saignements n'étaient probablement pas tous mentionnés dans les notes médicales ou infirmières. La fréquence d'apparition d'une thrombocytopenie est faible (de 1 à 2,2 % selon la définition utilisée). La fréquence des transfusions lors d'une chirurgie cardiaque chez les patients de notre étude (47 %) est comparable à celle observée chez nos patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque (51 %)²⁰.

Conclusion

Après un suivi de 607 patients en deux ans et demi, il semble que l'utilisation des inhibiteurs des GPIIb/IIIa soit conforme aux critères établis au départ. Il est certain que cette étude monocentrique ne reflète que notre structure tertiaire et son bassin de vie. Malgré ses limites, le premier intérêt de cette étude est de broser un tableau de la pratique clinique de notre centre et de proposer une réflexion sur nos stratégies d'intervention.

Pour toute correspondance :

Lucie Verret

Département de pharmacie

Institut de Cardiologie de Montréal

5000, rue Bélanger Est

Montréal (Québec) H1T 1C8

Téléphone : (514) 376-3330, poste 3190

Abstract

Tirofiban and eptifibatide are antiplatelet agents which are inhibitors of GPIIb/IIIa receptors. They are used in the management of unstable angina and non Q myocardial infarction. The objective of this research paper is to evaluate how these agents are used in clinical practice.

In 674 patients from the Montreal Heart Institute who were given these agents for the treatment of non Q myocardial infarction, the authors collected the following information: demographics of the study population, indication for treatment, therapeutic monitoring and side effects.

Références

1. Collet J.P. Le traitement antithrombotique à la phase aiguë de l'angor instable. *Ann Cardiol Angéiol* 2001; 50 : 366-76.
2. PRISM PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with Tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
3. PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with Eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;336:443.
4. PRISM Study Investigators. A comparison of Aspirin plus Tirofiban with Aspirin plus Heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
6. Zorich SW, Nasto RW. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989;118:1000-12.
7. Roffi M, Moliterno DJ, Meier B et coll. Impact of different platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors among diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention. Do Tirofiban and ReoPro give similar efficacy outcomes trial (TARGET) 1-Year follow-up. *Circulation*. 2002;105:2730-2736.
8. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM et coll. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:922-928.
9. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
10. Crusade registry, AHA, hiver 2002.
11. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et coll. for the TACTICS Thrombolysis in myocardial infarction 18 investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor Tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
12. The TIMI IIIB investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB trial. *Circulation* 1994;89:1545-1556.
13. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH et coll. for the Veterans Affairs Non-Q Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial investigators. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998;338:1785-92.
14. Bertrand ME (chair), Simonons ML, Fox KAA et coll. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1406-32.
15. Braunwald E (chair), Gibbons RJ, Antman EM et coll. ACC/AHA Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). 2002.
16. Bizzari F, Scolletta S, Tucci E et coll. Perioperative use of Tirofiban hydrochloride (Aggrastat) does not increase surgical bleeding after emergency or urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 2001;122:1181-5.
17. Fitchett D, Goodman S, Langer A. New advances in the management of acute coronary syndromes: 1. Matching treatment to risk. *CMAJ* 2001;169:1309-1316.
18. Laperche T, Bouvier E, Ederhy S. L'élévation des taux sériques de troponine a-t-elle une valeur pronostique? *STV* 2001; 13 : 283-291.
19. Antman EM, Corbalan R, Huber K et coll. Issue in early risk stratification for UA/NSTEMI. *Eur Heart J Supplements* 2001;3(suppl J):J6-J14.
20. Données internes de l'Institut de Cardiologie de Montréal. Revue d'utilisation des antifibrinolytiques en chirurgie cardiaque.