

PARTIE 1 — Nouveautés en infarctus du myocarde

Julie Pellerin et Julie Méthot

Résumé

Objectif : Discuter des nouveautés relatives au traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. Présenter les recommandations basées sur les nouvelles lignes directrices américaines et canadiennes.

Source des données et sélection des études : Les lignes directrices américaines parues en 2004 ainsi que l'adaptation du groupe de travail canadien ont été utilisées. De plus, une recherche dans Medline couvrant la période de janvier 2000 à avril 2005 a été effectuée.

Analyse des données : La recherche est très active en ce qui concerne le traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. La thérapie de reperfusion incluant l'angioplastie ou l'administration d'agent thrombolytique constitue le pilier du traitement et doit être obtenue le plus tôt possible après le début des symptômes ischémiques. Certaines études soutiennent l'administration des inhibiteurs des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa combinée à la thérapie de reperfusion dans l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. L'acide acétylsalicylique, les héparines, les médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone, les bêta-bloqueurs et la nitroglycérine font partie du traitement usuel de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. De nouvelles études viennent préciser la place du clopidogrel et de la bivalirudine chez cette population. De plus, l'instauration précoce des statines en phase aiguë d'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST améliore le pronostic des patients.

Conclusion : Le traitement des patients avec infarctus du myocarde avec élévation du segment ST est devenu plus complexe au cours des dernières années. Il continue d'évoluer et est encore malheureusement sous-optimal. Il est primordial que le pharmacien connaisse les récentes recommandations et études publiées afin d'optimiser le traitement des patients avec un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST.

Mots clés : infarctus du myocarde, reperfusion, thrombolyse, angioplastie, antiplaquettaires, héparine, bivalirudine

Cette première partie traite de la reperfusion mécanique ou pharmacologique ainsi que d'une partie de l'arsenal pharmacologique utilisé dans le traitement

de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (IMÉST). Particulièrement, elle inclut les antiplaquettaires, l'héparinothérapie et la bivalirudine. La deuxième partie, qui paraîtra dans l'édition d'octobre-novembre-décembre, abordera la suite de la pharmacothérapie et inclura entre autres les bêta-bloquants (BB), les médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone, les nitrates et la warfarine. La place des défibrillateurs implantables sera également abordée.

Introduction

Les maladies cardiovasculaires constituent encore en 2005 la principale cause de décès au Canada et dans les pays industrialisés¹. Les cardiopathies ischémiques affichent le plus fort pourcentage de décès, soit 20 %¹. La moitié de ces décès est attribuable aux infarctus du myocarde (IDM)¹. Le tiers des patients avec IMÉST décèdent dans les 24 heures suivant le début de l'ischémie, et plusieurs survivants souffrent de morbidité significative². L'utilisation des agents pharmacologiques prouvés efficaces chez les patients ayant subi un IMÉST a augmenté au Canada entre 1999 et 2002, mais elle demeure non optimale³. En effet, les taux d'utilisation pour l'année 1999 et l'année 2002 étaient : pour l'AAS, 83 et 88 %, les BB, 74 et 89 %, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), 54 et 67 %, les statines, 41 et 54 %³.

À l'été 2004, l'American College of Cardiology (ACC) et l'American Heart Association (AHA) ont collaboré afin de mettre à jour leurs lignes directrices du traitement de l'IMÉST⁴. Les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie (SCC) ont été mises à jour subséquemment⁵. L'objectif de cet article est de présenter les recommandations faisant l'objet de ces nouvelles lignes directrices ainsi que les principales études cliniques appuyant celles-ci dans le traitement de l'IMÉST. Cet article se veut une mise à jour de l'article publié en 1999 dans le *Pharmactuel*⁶. Le lecteur est invité à consulter la littérature scientifique afin de revoir la physiopathologie et la pharmacologie des différentes classes de médicaments traitées dans cet article.

Julie Pellerin, B. Pharm., M. Sc., est candidate au stage spécialisé en cardiologie à l'Hôpital Laval et étudiante à la maîtrise avec mémoire en pharmacie.

Julie Méthot, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Laval et étudiante au doctorat en pharmacie.

La classification des recommandations des lignes directrices est divisée en trois classes⁴ :

Classe I : Conditions pour lesquelles il y a des preuves, ou un accord général, selon lesquelles l'intervention ou le traitement apporte un bénéfice, est utile et efficace.

Classe II : Conditions pour lesquelles il y a des preuves contradictoires ou une divergence des opinions à propos de l'utilité/efficacité de l'intervention ou du traitement.

a : Les preuves ou opinions tendent vers l'utilité/efficacité de l'intervention ou du traitement.

b : Les preuves ou opinions appuient moins bien l'utilité/efficacité de l'intervention ou du traitement.

Classe III : Conditions pour lesquelles il y a des preuves, ou un accord général, selon lesquelles l'intervention ou le traitement n'est pas utile/efficace et peut être néfaste dans certains cas.

De plus, le niveau d'évidence est établi comme suit :

Niveau A : Données dérivées de multiples études cliniques randomisées ou méta-analyses.

Niveau B : Données dérivées d'une seule étude randomisée ou d'études non randomisées.

Niveau C : Consensus d'opinions d'experts seulement, rapport de cas ou standard de soin.

La classe de la recommandation ainsi que le niveau d'évidence sont présentés entre parenthèse à la fin des phrases décrivant les recommandations. Les lignes directrices américaines et canadiennes sont évidemment très semblables^{4,5}. Toutefois, un groupe de travail de la SCC a élaboré un point de vue et une adaptation pour le Canada⁵. Cet ouvrage tient compte des réalités propres au système canadien de santé cardiovasculaire, traite entre autres des répercussions pour les soins préhospitaliers et le transport, de la thérapie de reperfusion optimale et de la démarche pour la prise de décision au sujet des possibilités de reperfusion incluant le choix de l'agent thrombolytique.

Thérapie de reperfusion

Depuis qu'il est connu que l'IMÉST est causé par l'occlusion intracoronarienne thrombotique, les stratégies de traitement ont comme but la restauration rapide et complète de la circulation sanguine coronarienne². Cette reperfusion peut se faire de façon pharmacologique par l'administration d'un agent thrombolytique, de façon mécanique par intervention coronarienne percutanée (ICP) ou plus rarement de façon chirurgicale. L'ICP inclut l'angioplastie par ballonnet avec ou sans pose de tuteurs coronariens associée avec une thérapie pharmacologique⁴. L'angioplastie primaire permet une recanalisation

mécanique de l'artère obstruée plutôt que la lyse du thrombus. À travers le monde, la thrombolyse est plus utilisée que la stratégie de reperfusion par ICP. Toutefois, une augmentation du nombre d'angioplasties primaires a été notée depuis les dernières années⁷. Des données canadiennes démontrent qu'entre 1999 et 2002, le taux d'utilisation d'une thérapie de reperfusion (pharmacologique ou mécanique) chez les patients avec IMÉST variait entre 60 et 70 %; il s'agissait principalement du traitement fibrinolytique³. Également, ces données suggèrent que moins de 50 % des patients atteignent le délai cible de moins de 30 minutes entre l'arrivée à l'hôpital et l'administration de l'agent thrombolytique³. Certains avantages sont reconnus pour la thrombolyse par comparaison à l'ICP : tous les hôpitaux y ont accès, aucun délai lié au transport du patient vers un centre tertiaire et coût moindre. L'angioplastie, quant à elle, permet des taux de reperfusion souvent plus élevés, moins d'ischémie ou d'IDM résiduels, de sténoses résiduelles et de saignements intracrâniens⁴. De plus, elle permet de définir l'anatomie coronarienne et de déterminer la fraction d'éjection. Les lignes directrices de l'ACC/AHA stipulent que le choix du type de reperfusion doit se faire en fonction des critères suivants : délai depuis le début des symptômes, risque de l'IMÉST, risque de saignement et délai requis pour le transport vers un laboratoire d'hémodynamie.

Recommandations

Tous les patients avec IMÉST doivent avoir une évaluation rapide pour une thérapie de reperfusion et obtenir cette reperfusion précocement après avoir contacté le système médical (IA). Quelle que soit la stratégie de reperfusion utilisée, thrombolyse ou angioplastie, la restauration rapide du flot coronarien de l'artère obstruée après le début des symptômes est l'élément déterminant pour les issues à court et à long terme^{2,8}. Le but du système médical est de faciliter la reconnaissance rapide et le traitement des patients avec IMÉST afin de diminuer les délais de reperfusion. En effet, le début de l'administration de l'agent thrombolytique devrait être inférieur à 30 minutes suivant le contact médical. Le délai entre le contact médical et l'angioplastie primaire devrait être inférieur à 90 minutes. Les patients avec IMÉST ne pouvant obtenir une angioplastie primaire en moins de 90 minutes suivant le premier contact médical devraient recevoir un agent thrombolytique, à moins de contre-indication (IA). La figure 1 illustre quelle option de reperfusion est préférable pour les patients avec IMÉST selon certains critères.

Le groupe de travail canadien privilégie la thrombolyse à l'ICP dans certaines circonstances⁵. En effet, ce groupe de travail croit que chez des patients sélectionnés, spécialement dans les trois heures du début des symptômes, la thrombolyse procure au moins un standard de soin comparable à l'angioplastie primaire. Ce groupe de travail soutient que l'angioplastie, lorsqu'elle est choisie, soit effectuée dans la fenêtre visée de 90 minutes du traitement de

Figure 1 : Évaluation des options de reperfusion pour les patients avec IMÉST

Étape 1 : Évaluation du délai et des risques

- Délai depuis le début des symptômes
- Risque de l'IMÉST
- Risque lié à la thrombolyse
- Délai requis pour le transport vers un laboratoire d'hémodynamie

Étape 2 : Déterminer si la thrombolyse ou la stratégie invasive est préférée

Si le patient se présente moins de trois heures après le début de ses symptômes et qu'il n'y a pas de délai pour obtenir la stratégie invasive, il n'y a pas de préférence pour une stratégie plutôt qu'une autre.

Thrombolyse généralement préférée si :

- *Présentation précoce : 3 heures ou moins du début des symptômes et délai pour obtenir une stratégie invasive*
- *Stratégie invasive n'est pas une option*
 - Laboratoire de cathétérisme occupé/non disponible
 - Difficulté pour obtenir l'accès vasculaire
 - Manque d'accès au laboratoire d'angioplastie*
- *Délai pour obtenir une stratégie invasive*
 - Transport prolongé
 - (Délai avant l'angioplastie) - (Délai de thrombolyse) de plus d'une heure**
 - Délai avant l'angioplastie supérieur à 90 minutes

Stratégie invasive généralement préférée si :

- *Laboratoire d'hémodynamie disponible avec salle de chirurgie cardiaque**
 - Délai avant l'angioplastie de moins de 90 minutes
 - (Délai avant l'angioplastie) - (Délai de thrombolyse) de moins d'une heure
- *Haut risque d'IMÉST*
 - Choc cardiogénique
 - Classe Killip supérieure ou égale à 3
- *Contre-indications à la thrombolyse, incluant risque accru de saignement et hémorragie intracrânienne*
- *Présentation tardive*
 - Début des symptômes il y a plus de 3 heures
- *Doute du diagnostic de l'IMÉST*

* Opérateur expérimenté, plus de 75 cas d'angioplastie primaire par année;
Équipe expérimentée : plus de 36 cas d'angioplastie primaire par année.

** Ce calcul implique que le délai estimé pour obtenir une stratégie invasive est une heure de plus comparativement au début immédiat d'une thérapie thrombolytique avec un agent sélectif pour la fibrine.

l'IMÉST. Néanmoins, si les deux options sont également et précocement disponibles, il est raisonnable de favoriser la thrombolyse chez la majorité des patients à faible risque et de préférer l'angioplastie primaire chez ceux à risque élevé⁵. En général, l'IMÉST à haut risque inclut les patients avec choc cardiogénique ou classe Killip III; les autres caractéristiques considérées comme à risque élevé incluent les IMÉST antérieurs étendus et l'âge avancé (c.-à-d. 75 ans ou plus). Certaines évidences soutiennent un bénéfice supérieur avec l'angioplastie primaire par comparaison à l'administration d'agents thrombolytiques chez les patients se présentant plus de trois heures après le début des symptômes. La figure 2 illustre l'algorithme de traitement de l'IMÉST recommandé par le groupe de travail canadien. Cet algorithme s'applique aux patients se présentant dans les 12 heures suivant le début de leurs symptômes; il assume que le diagnostic de l'IMÉST ne fait pas de doute et indique que, pour les patients qui ne sont pas à risque élevé, l'administration d'un agent thrombolytique est l'option préférable pour la majorité des hôpitaux.

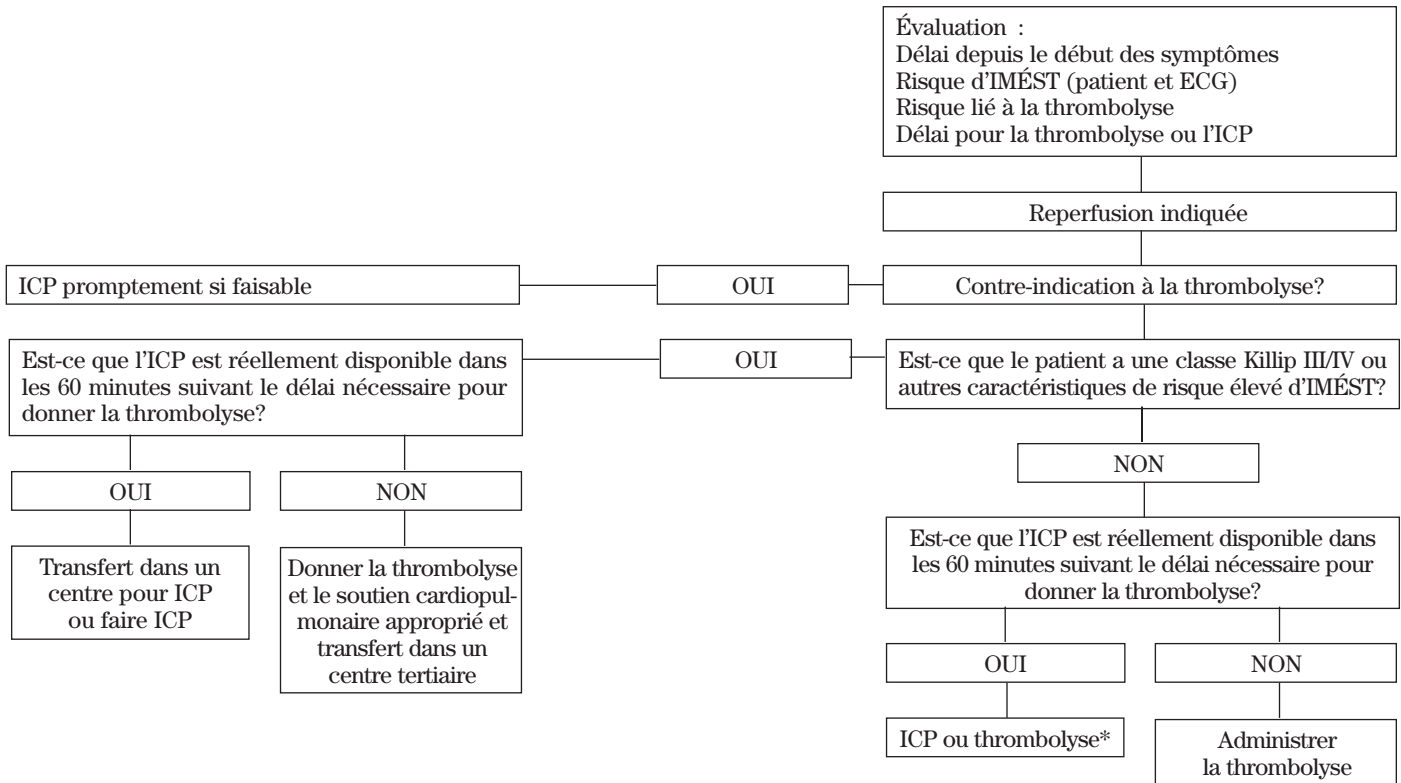
Thrombolytiques

Études cliniques

L'efficacité clinique et la comparaison des différents agents thrombolytiques ont déjà été traitées dans un

article précédent⁶. Plusieurs études ont évalué les avantages potentiels d'administrer les agents thrombolytiques avant l'arrivée du patient à l'hôpital (pré-hôpital)⁹. Une méta-analyse regroupant six études a démontré une diminution de la mortalité de 17 % lorsque l'agent thrombolytique est administré pré-hôpital comparativement à l'administration en milieu hospitalier⁹. Bien que les lignes directrices américaines émettent des recommandations quant à l'utilisation des agents thrombolytiques pré-hôpital, le groupe de travail canadien convient que cette stratégie de traitement n'est pas applicable actuellement au Canada en raison des différences dans les systèmes médicaux pré-hôpital^{4,5}. Plusieurs études ont comparé l'administration d'agent thrombolytique à l'angioplastie primaire^{10,11}. L'angioplastie primaire est meilleure que la thérapie thrombolytique pour diminuer, entre autres, la mortalité à court terme (7 % c. 9 %, p=0,0002), le nombre de réinfarctus non fatal (3 % c. 7 %, p<0,0001), les accidents vasculaires-cérébraux (1 % c. 2 %, p=0,0004)¹¹. Une méta-analyse publiée en 2003 suggère que les bénéfices de l'angioplastie primaire disparaissent lorsque le délai entre l'angioplastie et l'administration d'agent thrombolytique dépasse une heure¹⁰.

Figure 2 : *Algorithme du groupe de travail canadien pour l'IMÉST*



* Pour la majorité des hôpitaux, la thrombolyse serait l'option préférée.

IMÉST : infarctus du myocarde avec élévation du segment ST; ICP : intervention coronarienne percutanée

Recommandations

Indications des agents thrombolytiques

En l'absence de contre-indications, la thrombolyse devrait être administrée aux patients avec IMÉST présentant des symptômes depuis moins de 12 heures et 1) une élévation du segment ST de plus de 0,1 mV dans au moins deux dérivations contiguës précordiales ou adjacentes (IA) ou 2) un bloc de branche gauche présumé nouveau (IA). De plus, il est raisonnable d'administrer une thérapie fibrinolytique en l'absence de contre-indications chez les patients avec des symptômes depuis moins de 12 heures et ayant un ECG compatible avec un IMÉST postérieur (IIaC). Il est également raisonnable d'administrer un agent thrombolytique si les symptômes ischémiques persistent et sont présents depuis 12 à 24 heures avec une élévation du segment ST de plus de 0,1 mV dans au moins deux dérivations contiguës précordiales ou adjacentes (IIaB). Lorsque le patient est asymptomatique et que les symptômes ont débuté il y a plus de 24 heures, la thrombolyse ne doit pas être administrée (IIIC). Les patients qui présentent uniquement des dépressions du segment ST ne doivent pas recevoir un agent thrombolytique (IIIA).

Le groupe de travail canadien privilégie l'usage d'agents thrombolytiques sélectifs pour la fibrine du caillot qui s'administrent sous forme de bolus en raison de leur

administration simplifiée, plus rapide et d'une diminution des erreurs médicamenteuses potentielles⁵. Ainsi, les agents dits sélectifs (alteplase, reteplase, tenecteplase) sont préférés à la streptokinase chez les patients à risque élevé d'IMÉST. Toutefois, la streptokinase est un choix acceptable pour les patients à faible risque, spécialement les patients âgés (75 ans et plus) pour qui un risque significatif de saignement cérébral existe; dans ces circonstances, la streptokinase pourrait être préférable aux agents sélectifs à la fibrine si l'angioplastie primaire n'est pas disponible.

Contre-indications/précautions

Certaines contre-indications absolues aux agents thrombolytiques ont changé pour une voie mineure dans les nouvelles lignes directrices⁴. Le tableau I présente les contre-indications et précautions lors de l'utilisation d'agent thrombolytique dans le traitement de l'IMÉST.

Angioplastie facilitée

Intérêt clinique

L'angioplastie facilitée réfère à la stratégie planifiant une ICP immédiatement après l'amorce d'un régime pharmacologique comme une pleine dose d'agent thrombolytique, une demi-dose d'agent thrombolytique, un inhibi-

Tableau I : Contre-indications et précautions pendant l'utilisation d'agent thrombolytique lors d'IMÉST

Contre-indications absolues

- Antécédent d'hémorragie intracrânienne
- Lésion vasculaire-cérébrale structurelle connue
- Néoplasie maligne intracrânienne connue (primaire ou métastatique)
- Accident vasculaire-cérébral ischémique dans les 3 derniers mois SAUF si aigu dans les 3 dernières heures
- Dissection aortique suspectée
- Saignement actif ou diathèse de saignement (excluant les menstruations)
- Traumatisme significatif au visage ou à la tête dans les 3 derniers mois

Contre-indications relatives

- Histoire d'hypertension chronique grave mal contrôlée
- Hypertension grave non contrôlée à l'arrivée (tension artérielle systolique de plus de 180 mm Hg ou diastolique de plus de 110 mm Hg)*
- Antécédent d'accident vasculaire-cérébral ischémique depuis plus de 3 mois, démence ou pathologie intracrânienne connue non spécifiée dans les contre-indications
- Chirurgie majeure ou réanimation cardiorespiratoire traumatique ou prolongée (plus de 10 minutes) (depuis moins de 3 semaines)
- Saignement interne récent (depuis 2 à 4 semaines)
- Ponctions vasculaires non compressibles
- Pour la streptokinase ou l'anistreplase : exposition antérieure (plus de 5 jours) ou réaction allergique à un de ces agents
- Grossesse
- Ulcère peptique actif
- Utilisation d'anticoagulant : plus le ratio normalisé international est élevé, plus le risque de saignement est grand

* Peut être une contre-indication absolue chez les patients avec IMÉST à faible risque

teur des récepteurs GPIIb/IIIa ou une combinaison d'une dose réduite d'agent thrombolytique et un inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa^{4,12}. Cette stratégie est différente de l'angioplastie primaire avec ou sans inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa débuté au moment de l'ICP et d'une ICP de sauvetage à la suite d'un échec à la thrombolyse. Les études évaluant l'utilisation des inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa comme seule thérapie de reperfusion (c.-à-d. sans être associée à un agent thrombolytique ou à une ICP) n'ont pas démontré une restauration du flot coronarien chez une proportion suffisante de patients afin que cette stratégie pharmacologique soit viable dans le traitement de l'IDM¹³. La théorie préconisant l'angioplastie facilitée vient, entre autres, de Brodie et ses collaborateurs, qui ont démontré que les patients avec un meilleur flot coronarien (TIMI 2-3) comparativement aux patients avec un flot coronarien moindre (TIMI 0-1) avant une angioplastie primaire ont de meilleures issues cliniques : taux de succès de la procédure, mortalité à 30 jours et récurrences d'IDM¹⁴. Ainsi, les avantages potentiels de l'angioplastie facilitée incluent un délai de reperfusion plus court, la stabilité du patient améliorée, un taux de reperfusion supérieur et l'amélioration de la survie^{12,15}.

Recommandations

L'angioplastie facilitée peut être utilisée comme stratégie de reperfusion chez les patients à risque élevé lorsque l'ICP n'est pas disponible immédiatement et que le risque de saignement est faible (IIbB).

Agent thrombolytique et angioplastie

Puisque l'approche à privilégier (invasive ou non) à la suite d'une thrombolyse réussie lors d'un IMÉST n'est pas encore clairement définie, une mise en commun des études à ce sujet a été effectuée¹⁶. L'approche invasive implique un cathétérisme cardiaque de routine après la

thrombolyse alors que l'approche non invasive implique un cathétérisme cardiaque uniquement lorsque de l'ischémie réversible a été objectivée à la suite de la thrombolyse. Cette revue incluant plus de 5 000 patients suggère que l'approche invasive n'apporte pas de bénéfice quant à la mortalité ou au taux de réinfarctus chez les patients avec IMÉST sans complication. Cependant, la majorité des études a été menée il y a plus de dix ans¹⁶. Les avancements récents dans la thérapie médicale et les techniques de revascularisation peuvent améliorer les issues portant sur la mortalité des patients subissant l'approche invasive. Quelques études observationnelles récentes suggèrent un tel bénéfice^{17,18}. Les études avec la pratique actuelle pourront évaluer si l'approche invasive est associée à des bénéfices chez les patients avec IMÉST. L'étude The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy for Acute Myocardial Infarction (ASSENT 4) a été arrêtée prématurément alors que 1 635 des 4 000 patients prévus avaient été randomisés¹⁹. Cette étude évaluait si le pré-traitement avec la tenecteplase et l'héparine avant une ICP menait à une meilleure issue composée de décès, choc cardiogénique ou insuffisance cardiaque dans les 90 jours comparativement à l'angioplastie primaire seule¹⁹. La raison ayant mené à cet arrêt est un excès d'événements cardiaques indésirables, dont la mortalité, mais non attribuable au saignement dans le groupe thrombolyse et ICP¹⁹. Même si l'étude n'est pas encore publiée, une hypothèse a été émise à la suite de ces résultats décevants : les effets prothrombotiques des agents thrombolytiques pourraient conduire à l'augmentation paradoxale des issues cliniques indésirables lorsqu'ils sont utilisés avant une ICP¹⁹. Ainsi, l'agent thrombolytique utilisé avant une ICP pourrait être associé, au moins en théorie, à une hémorragie intraplaque et à une augmentation de l'activation des plaquettes. Il faudra attendre les résultats des études en cours pour évaluer si la combi-

Tableau II : Études portant sur l'abciximab^a associé à l'angioplastie ou à la thrombolyse

Étude	Inhibiteur GPIIb/IIIa	Témoin	Paramètre étudié	Résultat inhibiteur GPIIb/IIIa	Résultat Témoin	p
Abciximab et angioplastie						
RAPPORT ²⁵ n=483	Abciximab	Placebo	Composé : décès, réinfarctus et RVC (6 mois)	28,2 %	28,1 %	0,97
			Saignement majeur	16,6 %	9,5 %	0,02
ISAR 2 ²⁸ n=401	Abciximab + tuteurs	Tuteurs	Resténose angiographique (6 mois), Composé : décès, RLC, réinfarctus	1,26±0,85mm	1,21±0,74mm	0,61
				5 %	10,5 %	0,038
ADMIRAL ²⁷ n=300	Abciximab + tuteurs	Placebo	Composé : décès, réinfarctus, RVC			
			30 jours	6 %	14,6 %	0,01
			6 mois	7,4 %	15,9 %	0,02
CADILLAC ²⁶ n=2 082	Abciximab : tuteur ou ICP	Témoin : tuteur ou ICP	Composé : décès, AVC, réinfarctus, RVC (6 mois)	16,5 % (ICP) 10,2 % (tuteur)	20 % (ICP) 11,5 % (tuteur)	<0,001
ACE ³ n=400	Abciximab + tuteur ¹	Tuteur	Composé : décès, AVC, réinfarctus, RVC (1 mois)	4,5 %	10,5 %	0,023
Abciximab et thrombolyse						
ASSENT 3 ³⁵ n=6 095	Groupe 1 : Abciximab + 1/2 TNK ^b + HNF	TNK ^c Groupe 2 : + enoxaparine Groupe 3 : + HNF,	Composé : décès, réinfarctus, ischémie réfractaire (30 jours) Composé + hémorragie intracrânienne/complications saignement majeur	11,1 %* 14,2 %	Groupe 2 : 11,4 %** 13,7 % Groupe 3 : 17 %	*<0,0001 **0,0002 0,014
GUSTO V ³⁴ n=16 588	Abciximab + 1/2 reteplase ^d	Reteplase ^e	Mortalité (30 jours) Mortalité (1 an) Réinfarctus non fatal	5,6 % 8,38 % 1,5 %	5,9 % 8,38 % 2,6 %	0,43 >0,99 0,001
ENTIRE-TIMI 2 ³⁸ n=483	Abciximab + 1/2 TNK ^f + Groupe 1 : enoxaparine Groupe 2 : HNF	TNK ^g + Groupe 3 : enoxaparine Groupe 4 : HNF	Flot TIMI 3 (60 min) Saignement majeur (30 jours) Mortalité/IDM récurrent	Groupe 1 : 47-52 % Groupe 2 : 48 % Groupe 1 : 8,5 % Groupe 2 : 5,2 % Groupe 1 : 5,5 % Groupe 2 : 6,5 %	Groupe 3 : 48-51 % Groupe 4 : 52 % Groupe 3 : 2,4 % Groupe 4 : 1,9 % Groupe 3 : 4,4 % [#] Groupe 4 : 15,9 % [#]	NS NS *0,005
BRAVE ³⁹ n=253	Abciximab + 1/2 reteplase ^d +1	Abciximab + ICP	Médiane de la taille de la zone nécrosée du ventricule gauche	13 %	11,5 %	0,81

AVC : accident vasculaire-cérébral; HNF : héparine non fractionnée; IC : insuffisance cardiaque; ICP : intervention coronarienne percutanée; IDM : infarctus du myocarde; NS : non significatif; RLC : revascularisation de la lésion cible; RVC : revascularisation du vaisseau cible; TNK : tenecteplase

a- Posologie d'abciximab dans toutes les études : bolus (0,25 mg/Kg) suivi d'une perfusion de 12 heures (0,125 mg/Kg par minute)

b- TNK : 15 à 25 mg selon le poids; c- TNK : 30 à 50 mg selon le poids; d- Reteplase : bolus 5U, 30 min, bolus 5U;

e- Reteplase : bolus 10U, 30 min, bolus 10U; f- TNK : 0,27 mg/Kg; g- TNK : 0,53mg/Kg

raison d'un agent thrombolytique suivi d'une ICP peut être prometteuse^{20,21}.

Antiplaquettaires

Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa

Études cliniques

Le tirofiban et l'éptifibatide ont été étudiés dans le traitement du syndrome coronarien aigu (angine instable et

infarctus du myocarde sans élévation du segment ST) associé ou non ultérieurement à une ICP et disposent de cette indication²². L'abciximab, quant à lui, dispose de l'indication suivante : prévention des complications ischémiques cardiaques comme traitement adjuvant lors d'une ICP et en présence d'une angine instable réfractaire au traitement médical traditionnel lorsqu'une ICP est prévue dans les 24 heures²². Certaines études qui ont mené à ces indications ont déjà été décrites dans un article précédent^{6,23}.

Seulement quelques petites études ont été menées avec le tirofiban et l'éptifibatide spécifiquement chez les patients avec IMÉST²⁴. Toutefois, l'association de l'abciximab avec l'ICP lors d'IMÉST a fait l'objet de plusieurs études cliniques²⁴⁻³². Les études de 300 patients et plus sont décrites brièvement au tableau II.

De plus, une méta-analyse incluant 3 949 patients, publiée en 2005, démontre que, lorsqu'il est comparé à un groupe témoin, l'abciximab est associé à une diminution de la mortalité à court terme (30 jours) (2,4 % c. 3,4 %, $p=0,047$) et à long terme (6 à 12 mois) (4,4 % c. 6,2 %, $p=0,01$) chez les patients dirigés vers une angioplastie primaire²⁴. Également, l'abciximab est associé à une diminution significative du nombre de réinfarctus à 30 jours (1,0 % c. 1,9 %, $p=0,03$) sans augmentation du risque de saignement majeur (4,7 % c. 4,1 %, $p=0,36$). Enfin, une autre méta-analyse incluant 931 patients avec IMÉST et comparant l'administration précoce (à l'urgence ou dans l'ambulance) versus tardive (au laboratoire de cathétérisme) des inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa lors d'angioplastie primaire vient soutenir la stratégie d'angioplastie facilitée³³. Un flot TIMI de grade 3 a été obtenu significativement plus fréquemment dans le groupe à administration précoce comparativement au groupe à administration tardive (20,3 % c. 12,2 %, $p<0,05$). De plus, une tendance favorable des issues cliniques, dont la mortalité et les réinfarctus, a été notée dans le groupe recevant l'inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa de façon précoce.

Recommandations

Les lignes directrices stipulent qu'il est raisonnable d'instaurer l'abciximab le plus tôt possible avant l'angioplastie chez les patients avec IMÉST (IIaB). Le tirofiban ou l'éptifibatide peuvent être considérés avant l'angioplastie chez les patients avec IMÉST (IIbC).

Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa associés à la thromolyse

Intérêt clinique

Il était attendu que les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa pourraient améliorer le taux de reperfusion lorsqu'ils étaient associés à la thromolyse par une diminution possible du taux de nouvelles thromboses plaquettaires, lesquelles sont en partie une conséquence néfaste de l'administration des agents thrombolytiques¹². En effet, les agents thrombolytiques stimulent directement les plaquettes et peuvent amener la libération de thrombus lié au caillot durant le processus de lyse du caillot. De plus, il était attendu que les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa pourraient diminuer la fréquence de mauvaise perfusion tissulaire ou de phénomène de « no-reflow », c.-à-d. l'absence de perfusion myocardique malgré la réouverture de l'artère coronaire, et augmenter la vitesse de lyse du caillot. Un autre argument pour étudier la combinaison d'un inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa avec la

thromolyse était la possibilité d'améliorer le profil de sécurité des stratégies de reperfusion pharmacologique. Il était attendu (et par la suite prouvé) que l'ajout de ces agents pourrait réduire significativement la dose des agents thrombolytiques requise pour produire une efficacité comparable aux régimes standards de thromolyse.

Recommandations

Des études ont évalué l'association d'un agent thrombolytique à un inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa (IIb). La combinaison de reperfusion pharmacologique avec l'abciximab et une demi-dose de reteplase ou de tenecteplase peut être considérée en prévention de réinfarctus (A) et autres complications de l'IMÉST chez les patients sélectionnés : IMÉST antérieur, patients de moins de 75 ans et aucun facteur de risque de saignement (B). Cette même combinaison peut également être considérée chez ces mêmes patients lorsqu'une référence précoce pour angiographie ou angioplastie facilitée est planifiée (C). Cette combinaison doit être évitée chez les patients âgés de plus de 75 ans étant donné un risque accru d'hémorragie intracrânienne (IIIb).

Abciximab et agent thrombolytique

Plusieurs études ont évalué la combinaison de l'abciximab à une demi-dose ou une dose réduite d'agent thrombolytique chez les patients avec IDM^{18,34-39}. Les études ayant utilisé une demi-dose d'agent thrombolytique associé à l'abciximab sont brièvement décrites au tableau II. De plus, une méta-analyse incluant 23 166 patients avec IDM aigu, publiée en 2005, démontre que, lorsqu'il est comparé à un groupe témoin (pleine dose de thromolyse), le groupe recevant l'abciximab associé à une demi-dose d'agent thrombolytique n'a pas obtenu une diminution de la mortalité à 30 jours et à long terme (6 à 12 mois)²⁴. De plus, le groupe recevant l'abciximab associé à une demi-dose de thromolyse a obtenu une diminution significative du nombre de réinfarctus à 30 jours (2,3 % c. 3,6 %, $p<0,001$) et une augmentation du risque de saignement majeur (5,2 % c. 3,1 %, $p<0,001$). Ainsi, bien que l'association de l'abciximab à un agent thrombolytique soit intéressante du point de vue théorique, l'augmentation des saignements et le manque d'impact significatif sur la mortalité sèment un doute sur l'utilisation clinique de cette combinaison. Des études sont toujours en cours et viendront préciser le rôle d'une telle association chez les patients avec IMÉST^{20,21}. En effet, l'étude The Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) est multicentrique, randomisée à double-insu et vise à inclure 3 000 patients afin de comparer l'efficacité et la sécurité de l'ICP facilitée avec deux régimes pharmacologiques à celles de l'angioplastie primaire avec abciximab chez des patients avec IMÉST²⁰. Les patients seront randomisés dans une proportion 1:1:1 aux trois régimes suivant : 1) ICP facilitée avec une dose réduite de reteplase et d'abciximab (bolus administré à

l'urgence); 2) ICP facilitée avec abciximab (bolus administré à l'urgence); 3) angioplastie primaire avec abciximab amorcé au laboratoire de cathétérisme. L'issue primaire d'efficacité est un composé de mortalité toute cause et des complications post-IDM à 90 jours. La survie de saignements majeurs TIMI sera l'issue primaire de sécurité. De plus, l'étude The Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS in AMI) est une étude multicentrique ouverte, randomisée chez des patients avec IMÉST dans les 12 heures suivant le début des symptômes²¹. Les patients sont recrutés dans les hôpitaux sans accès immédiat à une ICP ou dans les services médicaux pré-hôpitaux. Une demi-dose de reteplase et l'abciximab sont administrés aux patients et, par la suite, ceux-ci sont randomisés à la thérapie conventionnelle (ICP de sauvetage pour les cas sélectionnés) ou ICP d'emblée. L'issue primaire à 30 jours est composée de : décès, réinfarctus et ischémie réfractaire.

Eptifibatide et agent thrombolytique

Quelques petites études ont été réalisées avec l'eptifibatide et une dose réduite d'un agent thrombolytique (tenecteplase ou t-PA) comparativement à une pleine dose d'agent thrombolytique dans le traitement des patients avec IDM^{40,41}. Bien que la reperfusion semble améliorée avec la combinaison dans ces études, des études supplémentaires de plus grande envergure doivent être menées avant de recommander cette association comme thérapie usuelle.

Aspirine et thienopyridines

Recommandations

L'acide acétylsalicylique (AAS) est encore aujourd'hui un antiplaquettaire peu coûteux et efficace en prévention secondaire d'infarctus du myocarde (IA). Lors des premiers symptômes ischémiques suggérant un IDM, le patient doit croquer l'équivalent de 162 à 325 mg d'AAS (IA) et recevoir par la suite une dose quotidienne de 75 à 162 mg si le diagnostic d'IDM est confirmé (IA). Cependant, lorsqu'une allergie ou une intolérance gastro-intestinale se présente, l'AAS peut être remplacé par le clopidogrel (IIaC).

Études cliniques

Bien que la première étude d'envergure ayant démontré un effet bénéfique de l'aspirine sur la mortalité chez les patients avec IDM remonte à 1988⁴², une méta-analyse plus récente, publiée en 2002, a regroupé 287 études portant sur des patients avec IDM aigu ou accident ischémique cérébral aigu et des sujets avec des antécédents d'IDM, d'accident vasculaire-cérébral, d'ischémie transitoire, de maladie coronarienne autre et de maladies artérielles périphériques⁴³. Les patients recevant des antiplaquettaires ont eu une réduction de 22 % du risque relatif d'événements vasculaires graves comparativement aux

patients des groupes témoins (10,7 % c. 13,2 %, $p < 0,001$) et une réduction de un sixième du taux de mortalité de toute cause ($p < 0,001$)⁴³.

Clopidogrel

À la suite des études The Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE)⁴⁴, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE)⁴⁵, The Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO)⁴⁶, le clopidogrel a pris une place importante dans la thérapie antiplaquettaire.

Tout d'abord, l'étude CAPRIE, qui a été décrite dans un précédent article⁶, a démontré la supériorité du clopidogrel, 75 mg par jour, par rapport à l'AAS, 325 mg par jour, pour la prévention secondaire d'événements cardiovasculaires. Cette étude a conféré une place de choix au clopidogrel à titre de solution de remplacement à l'AAS en raison de son efficacité et de son bon profil d'effets indésirables.

Par la suite, l'étude CURE a évalué la possibilité d'obtenir un bénéfice supplémentaire en ajoutant le clopidogrel à la thérapie usuelle chez des patients ayant présenté un IDM sans élévation du segment ST et recevant de l'AAS. Les 12 562 patients de cette étude ont donc reçu du clopidogrel (300 mg, suivi de 75 mg par jour) ou un placebo pendant une durée variant de 3 à 12 mois (moyenne de 9 mois). Cette étude a démontré une diminution de l'incidence de l'issue composée de décès cardiovasculaire, IDM non fatal et AVC à un an dans le groupe clopidogrel (9,3 % c. 11,4 %, $p < 0,001$). Cependant, une augmentation de l'incidence de saignements a également été constatée dans le groupe clopidogrel (8,5 % c. 5,0 %, $p < 0,001$).

D'autres études ont évalué l'efficacité du clopidogrel en ajout à l'AAS dans des situations cliniques bien précises. L'étude CREDO a évalué l'impact de la prise du bolus de clopidogrel (300 mg) entre 3 et 12 heures avant la pose élective de tuteurs coronariens et de la poursuite du traitement au clopidogrel jusqu'à un an après la revascularisation. Cette étude, qui comptait 2 116 patients, comparait le bolus de clopidogrel suivi d'une dose quotidienne de 75 mg pour une durée d'un an à une dose quotidienne de 75 mg pour une durée de 28 jours dans le cadre de la pose de tuteurs coronariens. Cette étude a démontré une diminution de 26,9 % de l'incidence de la composante de décès, IDM et AVC dans l'année suivant la pose de tuteurs coronariens dans le groupe dont le traitement s'échelonnait sur un an (IC 95 % : 3,9 % - 44,4 %).

Les résultats des études CAPRIE, CURE et CREDO n'ont pas été obtenus dans un contexte aigu d'IMÉST; les propriétés du clopidogrel dans ce contexte ne peuvent donc qu'être extrapolées. De plus, du fait que le clopidogrel est un médicament d'exception à la liste des médicaments couverts par la Régie de l'assurance maladie du

Québec (RAMQ), il est utilisé selon les situations cliniques correspondant aux trois précédentes études. La durée d'utilisation du clopidogrel est variable lors d'un syndrome coronarien aigu ou d'une ICP; le clopidogrel sera utilisé habituellement pour une période minimale de un mois et peut se poursuivre jusqu'à un an, particulièrement s'il y a pose de tuteurs coronariens, comme c'était le cas dans l'étude CREDO⁴⁶. Les études précédemment citées ne sont pas poursuivies plus d'un an; ainsi, les risques et les bénéfices au-delà d'un an ne sont pas établis lors de ces situations cliniques.

Deux études récentes amènent de nouvelles données afin de déterminer la place du clopidogrel chez les patients avec IMÉST. La première, l'étude Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 28 (CLARITY-TIMI 28)⁴⁷, évaluait les bénéfices rattachés à l'ajout du clopidogrel pour une courte période à la thérapie des patients recevant la thrombolyse pour un IDM aigu. Cette étude, qui comptait 3 491 patients, comparait un bolus de 300 mg de clopidogrel suivi d'une dose quotidienne de 75 mg jusqu'à la coronarographie ou jusqu'au congé du patient (8 jours maximum) au placebo chez des patients avec IDM aigu ayant reçu un agent thrombolytique, de l'héparine non fractionnée et de l'AAS. Cette étude a démontré une diminution de l'incidence de la composante de l'occlusion de l'artère reliée à l'IDM (TIMI de grade 0-1), de décès cardiovasculaire et d'IDM récurrent avant l'angiographie (15 % c. 21,7 %, $p < 0,001$), représentant une diminution absolue de 6,7 % dans le groupe clopidogrel. Également, il n'y avait aucune différence entre les groupes pour les saignements survenant dans les 30 jours suivant l'IDM (3,4 % c. 2,7 %, $p = 0,24$). Bien que cette étude confirme l'intérêt du clopidogrel en ajout à l'AAS chez la population avec IMÉST, elle n'était pas publiée lors de la mise à jour des lignes directrices de l'ACC/AHA.

La deuxième étude, Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial / Chinese Cardiac Study 2 (COMMIT/CCS-2)⁴⁸, qui incluait plus de 45 000 patients chinois, a évalué l'impact de l'ajout du clopidogrel à la thérapie des patients en IDM aigu qui n'ont pas subi d'ICP primaire. La moitié des patients de cette étude ont reçu la thrombolyse. Les patients étaient randomisés au clopidogrel (75 mg par jour) ou à un placebo et avaient une durée moyenne de traitement et de suivi de 16 jours. Cette étude a démontré une diminution de 0,8 % de l'issue combinée de décès, réinfarctus et AVC (9,3 % c. 10,1 %, $p = 0,002$). Cependant, il faut noter que la signification statistique associée à ce résultat est probablement liée à la grande taille de l'échantillon de l'étude. Il est intéressant de noter que, tout comme dans l'étude CLARITY-TIMI²⁸, l'ajout du clopidogrel n'était pas associé à une augmentation de l'incidence de saignements (0,58 % c. 0,54 %).

En résumé, les bénéfices rattachés à l'ajout du clopidogrel à la thérapie des patients qui présentent un évé-

nement coronarien aigu ou qui subissent la pose de tuteurs coronariens ont été démontrés dans les premières études cliniques. Les récentes données effectuées spécifiquement chez les patients avec IMÉST permettent de mieux définir la place de clopidogrel pour cette population, bien que l'indication de soit pas encore approuvée²² et remboursée par la RAMQ. Enfin, si une revascularisation par pontage aorto-coronarien est prévue, il faut, dans la mesure du possible, cesser le clopidogrel 5 à 7 jours avant la procédure afin de diminuer les risques de saignements pendant l'opération (IB).

Héparine non fractionnée et héparines de faible poids moléculaire en post-IDM

À la suite d'un IDM aigu, l'héparine non fractionnée et les héparines de faible poids moléculaire (HFPM) constituent un traitement couramment utilisé, notamment à cause du risque augmenté d'événements thrombotiques et de la faible mobilisation des patients. Parmi les HFPM, seules l'énoxaparine et la daltéparine disposent de l'indication officielle pour être utilisées dans le cadre d'un IDM aigu²². Les dernières recommandations de l'ACC/AHA soulignent l'importance d'utiliser ces agents, particulièrement chez les patients à haut risque d'embolisation (IDM antérieur ou étendu, fibrillation auriculaire, antécédent d'embolie, présence de thrombus dans le ventricule gauche, choc cardiogénique). Dans ce contexte, la dose initiale d'héparine non fractionnée intraveineuse suggérée est un bolus de 60 U/kg (maximum 4000 U) suivi d'une perfusion de 12 U/kg/h (maximum 1000 U/h) (IC). Ces mêmes recommandations suggèrent également l'utilisation d'héparine non fractionnée (intraveineuse ou sous-cutanée) ou d'HFPM (sous-cutanées) pendant les premières 48 heures chez les patients ne recevant pas de thérapie de reperfusion (IIaC). Cependant, cette utilisation peut se prolonger jusqu'à la mobilisation complète des patients si celle-ci ne survient pas dans les premières 48 heures suivant l'IDM (IIaC).

Héparine, HFPM et thérapie de reperfusion

Les patients se dirigeant vers l'angioplastie ou la chirurgie pour une éventuelle reperfusion doivent recevoir l'héparine non fractionnée intraveineuse (IC). Dans le cas où la reperfusion se fait par la thrombolyse avec un agent sélectif pour la fibrine du caillot (alteplase, reteplase, tenecteplase), l'héparine non fractionnée peut être utilisée (bolus 60 U/kg, max 4000 U, perfusion 12 U/kg/h, max 1000 U/hr) (IC). Cependant, si un agent non sélectif est utilisé (steptokinase, urokinase, anistreplase), l'héparine non fractionnée doit être réservée aux patients à haut risque d'embolisation systémique (IDM étendu ou antérieur, FA, embolie pré-existante, thrombus connu dans le ventricule gauche), puisqu'une certaine anticoagulation est déjà obtenue à l'aide des produits de dégradation de la fibrine (IB). Enfin, tel que démontré dans l'étude ASSENT 3 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New

Thrombolytic Regimen 3)³⁵, l'énoxaparine (bolus 30 mg IV puis 1 mg/kg SC q12h) peut être une solution de remplacement acceptable à l'héparine non fractionnée lorsque l'agent thrombolytique utilisé est la tenecteplase chez les patients âgés de moins de 75 ans et en l'absence d'insuffisance rénale (IIbB).

L'héparine non fractionnée et l'énoxaparine ont été comparées dans quelques études lorsqu'elles étaient combinées à la thrombolyse ou à l'ICP. Dans une méta-analyse comparant les deux agents chez des patients recevant la thrombolyse pour un IDM avec élévation du segment ST, l'énoxaparine s'est montrée supérieure à l'héparine non fractionnée pour la diminution de l'incidence de décès, IDM et ischémie réfractaire (RR : 0,59, IC95 % 0,42-0,83 en combinaison avec la streptokinase, RR : 0,71, IC95 % 0,59-0,85 en combinaison avec l'activateur tissulaire du plasminogène ou avec la tenecteplase)⁴⁹. Cependant, l'énoxaparine était associée à une augmentation des saignements lorsqu'elle était comparée à l'héparine non fractionnée. Enfin, l'héparine non fractionnée et l'énoxaparine ont été démontrées équivalentes pour ce qui est de l'efficacité et de la sécurité lorsqu'elles sont utilisées comme traitement complémentaire à une ICP^{50,51}.

En ce qui concerne le suivi du traitement, l'héparine non fractionnée et les HFPM diffèrent, principalement à cause de la variabilité interindividuelle importante des effets de l'héparine non fractionnée. En effet, contrairement aux HFPM, l'héparine non fractionnée se lie de manière importante aux cellules endothéliales et aux macrophages, ce qui fait varier beaucoup son activité pharmacologique et ses propriétés pharmacocinétiques d'un individu à l'autre⁵². Cela justifie le suivi serré, effectué principalement à l'aide du temps de céphaline activé, qui est fait lors d'un traitement à l'héparine non fractionnée. Les HFPM, de leur côté, ont des effets pharmacologiques plus prévisibles en fonction de la dose utilisée. C'est pourquoi un suivi à l'aide de l'anti-Xa n'est effectué que si le patient est à risque de sur- ou de sous-anticoagulation : insuffisant rénal, patient obèse ou de petit poids, patiente enceinte, etc⁵³.

Bivalirudine

Une nouvelle classe pharmacologique est apparue vers la fin des années 1990. Il s'agit des inhibiteurs directs de la thrombine. Parmi ces agents, seule la bivalirudine a fait l'objet d'études d'envergure à titre de traitement complémentaire à la revascularisation²². La bivalirudine possède certains avantages par rapport à l'héparine non fractionnée et aux HFPM. Notamment, elle a la capacité d'inactiver la thrombine à la fois sous ses formes libre et liée, contrairement aux héparines qui ne lient la thrombine que sous sa forme libre. Également, la bivalirudine ne se lie pas aux cellules endothéliales et aux protéines plasma-

tiques, ce qui rend son activité pharmacologique plus prévisible en fonction de la dose administrée. Enfin, elle ne cause pas de thrombocytopenie à l'héparine, ce qui en fait un choix intéressant pour les patients ayant présenté ce type de pathologie par le passé. Deux études mettant en scène la bivalirudine dans un contexte de revascularisation sont présentées ici, soit l'étude Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion 2 (HERO-2)⁵⁴ et l'étude Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events 2 (REPLACE-2)^{55,56}.

L'étude HERO-2 comparait la bivalirudine (bolus 0,25 mg/kg, perfusion 0,5 mg/kg/h x 12 heures, puis 0,25 mg/kg/h x 36 heures) à l'héparine non fractionnée, toutes deux en combinaison avec la streptokinase, chez 17 073 patients avec IMÉST. Cette étude a obtenu une mortalité similaire à 30 jours entre les deux groupes (10,8 % c. 10,9 %, p=0,85). Une augmentation des saignements mineurs a été constatée dans le groupe bivalirudine (12,8 % c. 9,0 %, p<0,0001). Cependant, ce résultat va à l'encontre des résultats retrouvés dans la littérature et qui donnent l'avantage à la bivalirudine pour ce qui est des saignements. Également, l'incidence de saignements dans l'étude HERO-2, comparée à d'autres études, était relativement faible. À la suite de cette étude, la bivalirudine est devenue une solution de remplacement acceptable aux héparines lors de thrombocytopenie à l'héparine chez des patients recevant la streptokinase (IIaB).

L'étude REPLACE-2 comparait la bivalirudine (bolus 0,75 mg/kg, perfusion 1,75 mg/kg/h pour la durée de la procédure) et l'héparine non fractionnée combinée avec un inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa chez 6 010 patients subissant une ICP. Cette étude a obtenu une incidence similaire de décès, d'IDM ou de revascularisation entre les deux groupes dans les six mois suivant l'ICP (18,8 % c. 17,5 %, p=0,21). Également, l'incidence de saignements majeurs dans les 30 jours suivant l'ICP s'est révélée moindre dans le groupe bivalirudine (2,4 % c. 4,1 %, p<0,001). À la suite de cette étude, la bivalirudine est devenue une solution de remplacement acceptable à l'héparine non fractionnée lors de thrombocytopenie à l'héparine chez des patients devant subir une angioplastie. Son utilisation à grande échelle est limitée par le manque d'expérience lié à son utilisation et son coût élevé comparé au coût de l'héparine non fractionnée.

Pour toute correspondance :
Julie Méthot, pharmacienne
Département de pharmacie, Hôpital Laval
2725, chemin Sainte-Foy
Sainte-Foy (Québec) G1V 4G5
Téléphone: (418) 656-4590
Télécopieur : (418) 656-4656
Courriel : Julie.Methot@crhl.ulaval.ca

Abstract

Objective: To discuss new therapeutic alternatives in the treatment of ST elevation myocardial infarction. To present the recent recommendations proposed by American and Canadian guidelines.

Data source and study selection: The American guidelines for the treatment of ST elevation myocardial infarction published in 2004 as well as those adapted by the Canadian working group were consulted. A Medline search spanning the period of January 2000 to April 2005 was conducted.

Data Analysis: Research with respect to the treatment of ST elevation myocardial infarction is currently expanding. Reperfusion therapy, including angioplasty or the administration of a thrombolytic agent, is the cornerstone of treatment and must be enacted as soon as possible after the onset of ischemia. Some studies support the use of platelet glycoprotein IIa/IIIb antagonists combined with reperfusion therapy in the treatment of ST elevation myocardial infarction. Acetylsalicylic acid, heparin, renin-angiotensin-aldosterone system drugs, beta-blockers as well as nitroglycerin comprise the standard treatment of ST elevation myocardial infarction. Some recent studies will further define the role of clopidogrel and bivalirudin in this patient population. In addition, early use of statins in the acute phase of ST elevation myocardial infarction improves patient prognosis.

Conclusion: The treatment of patients with ST elevation myocardial infarction has become increasingly complex in these last few years. Despite being in constant evolution, the treatment is still sub-optimal. In order to optimize the treatment of such patients, it is of primary importance that the pharmacist stays abreast of new studies and recommendations.

Key words: myocardial infarction, reperfusion, thrombolysis, angioplasty, antiplatelet agents, heparin, bivalirudin

Références

1. Heart and Stroke Foundation of Canada. The Growing Burden of Heart Disease and Stroke in Canada 2003. 2003. Ottawa.
2. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003;361:847-58.
3. Jackevicius CA, Alter D, Cox J, Daly P, Goodman S, Filate W et coll. Acute treatment of myocardial infarction in Canada 1999-2002. *Can J Cardiol* 2005;21:145-52.
4. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M et coll. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.
5. Armstrong PW, Bogaty P, Buller CE, Dorian P, O'Neill BJ. The 2004 ACC/AHA Guidelines : a perspective and adaptation for Canada by the Canadian Cardiovascular Society Working Group. *Can J Cardiol* 2004;20:1075-9.
6. Taillon I. Nouveautés et traitement actuel de l'infarctus du myocarde. *Pharmactuel* 1999;32:138-57.
7. Velianou JL, Al Suwaidi J, Mathew V. Optimizing the use of abciximab and intracoronary stents in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002;2:315-22.

8. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction : every minute of delay counts. *Circulation* 2004;109:1223-5.
9. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction : A meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686-92.
10. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction : is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92:824-6.
11. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
12. Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR, Jr. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction : is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA* 2005;293:979-86.
13. Holper EM, Giugliano RP, Antman EM. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute ST segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1999;10:567-73.
14. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;85:13-8.
15. Gibson CM. A union in reperfusion : the concept of facilitated percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1497-9.
16. Beck CA, Eisenberg MJ, Pilote L. Invasive versus noninvasive management of ST-elevation acute myocardial infarction : a review of clinical trials and observational studies. *Am Heart J* 2005;149:194-9.
17. Schweiger MJ, Cannon CP, Murphy SA, Gibson CM, Cook JR, Giugliano RP et coll. Early coronary intervention following pharmacologic therapy for acute myocardial infarction (the combined TIMI 10B-TIMI 14 experience). *Am J Cardiol* 2001;88:831-6.
18. Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, Stebbins AL, Bode C, Betriu A et coll. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction : results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1489-96.
19. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy for Acute Myocardial Infarction study (ASSENT 4). <http://www.theheart.org> (site visité le 26 avril 2005).
20. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, Brodie B, Herrmann H, Montalescot G et coll. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention : design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J* 2004;147:E16.
21. Di Mario C, Bolognese L, Maillard L, Dudek D, Gambarati G, Manari A et coll. Combined Abciximab RE-teplase Stent Study in acute myocardial infarction (CARESS in AMI). *Am Heart J* 2004;148:378-85.
22. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : 2004.
23. Sabatine MS, Jang IK. The use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2000;109:224-37.
24. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ et coll. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction : a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:1759-65.
25. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA et coll. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998;98:734-41.
26. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ et coll. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.
27. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P et coll. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-903.
28. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J et coll. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:915-21.
29. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F et coll. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1879-85.
30. Petronio AS, Musumeci G, Limbruno U, De Carlo M, Baglini R, Paterni G et coll. Abciximab improves 6-month clinical outcome after rescue coronary angioplasty. *Am Heart J* 2002;143:334-41.
31. Zorman S, Zorman D, Noc M. Effects of abciximab pretreatment in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Am J Cardiol* 2002;90:533-6.
32. Petronio AS, Rovai D, Musumeci G, Baglini R, Nardi C, Limbruno U et coll. Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by primary coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2003;24:67-76.
33. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction : a meta-analysis. *JAMA* 2004;292:362-6.

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde : Il faut individualiser la posologie d'ALTACE (ramipril). Au moment de commencer le traitement, il faut tenir compte des médicaments que prend déjà le patient et de sa tension artérielle avant le traitement. On doit entreprendre le traitement sous étroite surveillance médicale, généralement en milieu hospitalier, de 3 à 10 jours après un infarctus aigu du myocarde, si le patient est stable sur le plan hémodynamique et qu'il présente des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. On recommande de commencer le traitement par une posologie de 2,5 mg d'ALTACE, 2 fois par jour, soit une prise le matin et une le soir. Si le patient tolère bien cette posologie, on peut l'augmenter en la doublant tous les 1 à 3 jours, selon la réaction du patient. La dose quotidienne maximale d'ALTACE ne devrait pas dépasser 5 mg, 2 fois par jour. Après avoir administré la première dose d'ALTACE, on doit surveiller le patient pendant au moins deux heures et ensuite jusqu'à ce que la tension artérielle soit demeurée stable pendant au moins une heure. Si cette posologie entraîne de l'hypotension chez le patient, on recommande de diminuer la dose à 1,25 mg, 2 fois par jour, lorsque l'hypotension aura été traitée adéquatement (voir la section MISES EN GARDE – Hypotension). Les patients qui ont connu un déficit sodique ou hydrique et ceux qui ont reçu des diurétiques présentent un risque accru d'hypotension (voir la section MISES EN GARDE – Hypotension). On peut observer une chute excessive de la tension artérielle, surtout dans les cas suivants : après l'administration de la première dose d'ALTACE lors de chaque ajustement posologique, après chaque première augmentation de la dose d'ALTACE, après l'administration de la première dose d'un traitement concomitant avec un diurétique ou après avoir augmenté la dose d'un diurétique administré en association. Si la situation le permet, la dose de tout traitement concomitant avec un diurétique devrait être réduite, ce qui peut diminuer le risque d'hypotension (voir la section PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses). Chez ces patients, il faut envisager la diminution de la dose de départ jusqu'à 1,25 mg d'ALTACE.

Utilisation en présence d'une dysfonction rénale : Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine entre 20 et 50 mL/min/1,73 m² de surface corporelle), on recommande généralement de commencer le traitement par une posologie de 1,25 mg d'ALTACE, une fois par jour. On peut augmenter cette dose avec prudence jusqu'à 1,25 mg d'ALTACE, 2 fois par jour, selon la réaction du patient sur le plan clinique et sa tolérance. Les données dont on dispose sur l'utilisation du ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale grave sont insuffisantes (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et métabolisme, et PRÉCAUTIONS – En présence d'une dysfonction rénale).

Utilisation en présence d'une dysfonction hépatique : Les données dont on dispose sur l'utilisation du ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une dysfonction hépatique sont insuffisantes. Il faut donc réduire la dose et exercer une étroite surveillance de ces patients (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et métabolisme, et PRÉCAUTIONS – En présence d'une dysfonction hépatique).

Prise en charge des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires : La dose initiale recommandée est de 2,5 mg d'ALTACE, 1 fois par jour. Cette dose doit être augmentée graduellement, selon la tolérabilité. Il est recommandé de doubler la dose après 1 semaine de traitement, puis de la faire passer à 10 mg après 3 autres semaines de traitement. La dose d'entretien habituelle est de 10 mg par jour (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS). Pour les groupes présentant un risque particulier, comme les patients atteints d'une dysfonction rénale ou hépatique, ou présentant un risque accru d'hypotension (patients avec un déficit hydrique ou sodique, patients traités par un diurétique), suivre les recommandations posologiques données précédemment (voir les sections MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

FORME POSOLOGIQUE

a) Composition

Les capsules d'ALTACE (ramipril) dosées à 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg contiennent respectivement 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg de ramipril, l'ingrédient actif. Composition qualitative des capsules d'ALTACE, quelle que soit leur teneur en principe actif : ramipril, amidon pré-gélatiné (comme diluant, lubrifiant et agent désintégrant) et enveloppes de gélatine vides. Pour toutes les teneurs d'ALTACE, les enveloppes de gélatine vides sont composées de gélatine, mais les colorants sont spécifiques à chaque teneur (voir ci-dessous).

TENEUR EN PRINCIPE ACTIF	COUVERCLE DE LA CAPSULE	FOND DE LA CAPSULE
1,25 mg	Oxyde de fer jaune Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
2,5 mg	Oxyde de fer jaune AD&C rouge n° 3 Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
5,0 mg	AD&C bleu n° 2 AD&C rouge n° 3 Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
10,0 mg	AD&C bleu n° 2 AD&C rouge n° 3 Oxyde de fer noir Dioxyde de titane	Dioxyde de titane

b) Recommandations concernant la stabilité et la conservation du produit

Conservier ALTACE (ramipril) dans son contenant d'origine, à une température ambiante inférieure à 25 °C, et pas au-delà de la date de péremption indiquée sur le contenant. **PRÉSENTATION :** ALTACE (ramipril) est offert en capsules de gélatine dure de calibre n° 4 : 1,25 mg (fond blanc opaque et jaune), 2,5 mg (fond blanc opaque et orange), 5,0 mg (fond blanc opaque et rouge), 10,0 mg (fond blanc opaque et bleu). Les capsules ALTACE de 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg sont conditionnées en boîtes de 30 capsules (2 plaquettes alvéolées de 15 capsules chacune). Flacons de 100 capsules et de 500 capsules également disponibles.

Monographie du produit disponible sur demande.

Références : 1. Monographie d'ALTACE. 2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE) Trial. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.

© Marque déposée du groupe Aventis, utilisée sous licence par Aventis Pharma Inc., Laval (Québec) H7L 4A8.



34. Lincoff AM, Califf RM, Van de WF, Willerson JT, White HD, Armstrong PW et coll. Mortality at 1 year with combination platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition and reduced-dose fibrinolytic therapy vs conventional fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction : GUSTO V randomized trial. *JAMA* 2002;288:2130-5.
35. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin : the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13.
36. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. *Circulation* 2000;101:2788-94.
37. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS et coll. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis : results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999;99:2720-32.
38. Antman EM, Louwrenburg HW, Baars HF, Westdorp JC, Hamer B, Bassand JP et coll. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction : results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002;105:1642-9.
39. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, Dotzer F, Dirschinger J, Schmitt C et coll. Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:947-54.
40. Brener SJ, Zeymer U, Adgey AA, Vrobel TR, Ellis SG, Neuhaus KL et coll. Eptifibatid and low-dose tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction : the integrilin and low-dose thrombolysis in acute myocardial infarction (INTRO AMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:377-86.
41. Giugliano RP, Roe MT, Harrington RA, Gibson CM, Zeymer U, Van de WF et coll. Combination reperfusion therapy with eptifibatid and reduced-dose tenecteplase for ST-elevation myocardial infarction : results of the integrilin and tenecteplase in acute myocardial infarction (INTEGRITI) Phase II Angiographic Trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1251-60.
42. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-60.
43. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
44. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
45. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KA, Tognoni G, Zhao F et coll. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002;106:1622-6.
46. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C et coll. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention : a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
47. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P et coll. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
48. Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial / Chinese Cardiac Study 2 (COMMIT/CCS-2). http://www.ctsu.ox.ac.uk/~ccs2/live/content/presentations/slideshow/COMMIT_ACC_clop_final.ppt (site visité le 26 avril 2005).
49. Theroux P, Welsh RC. Meta-analysis of randomized trials comparing enoxaparin versus unfractionated heparin as adjunctive therapy to fibrinolysis in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:860-4.
50. Rabah MM, Premmereur J, Graham M, Fareed J, Hoppensteadt DA, Grines LL et coll. Usefulness of intravenous enoxaparin for percutaneous coronary intervention in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;84:1391-5.
51. Bhatt DL, Lee BI, Casterella PJ, Pulsipher M, Rogers M, Cohen M et coll. Safety of concomitant therapy with eptifibatid and enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention : results of the Coronary Revascularization Using Integrilin and Single bolus Enoxaparin Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:20-5.
52. Mueller RL. First-generation agents : aspirin, heparin and coumarins. *Best Prac Res Clin Haematol* 2004;17:23-53.
53. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(suppl 3):188-203.
54. White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction : the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855-63.
55. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD et coll. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention : REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853-63.
56. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD et coll. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization : REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004;292:696-703.