

## PARTIE 2 — 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'aspirine, 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 infarctus du myocarde avec élévation du segment ST.

**Mots clés :** infarctus du myocarde, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, statines, warfarine, hormonothérapie de remplacement, défibrillateurs implantables.

Les objectifs du présent article sont de discuter des nouveautés relatives au traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (IMÉST) et de présenter les recommandations basées sur les nouvelles lignes directrices américaines [American College of Cardiology (ACC) et American Heart Association (AHA)] et canadiennes<sup>1,2</sup>. La première partie de cet article a été publiée dans le *Pharmactuel* de août-septembre 2005. Dans cette première partie, la reperfusion par angioplastie et une partie de l'arsenal pharmacologique (thrombolyse, inhibiteurs des GPIIb/IIIa, héparines, antiplaquetaires) ont été présentées. Cette deuxième partie décrit la pharmacothérapie utilisée dans la période post-infarctus du myocarde. Un survol de l'utilisation des cardiostimulateurs-défibrillateurs implantables est également abordé. Les définitions des classes et des niveaux d'évidence des recommandations émises par les lignes directrices, présentées entre parenthèses à la fin des phrases, se trouvent dans la première partie de cet article.

**Warfarine****Recommandations**

Après un infarctus du myocarde, l'agent antithrombotique de choix pour la prévention secondaire demeure l'acide acétylsalicylique. Même si des données définitives ne sont pas disponibles, le groupe de travail ayant publié les lignes directrices américaines suggère que le clopidogrel soit préféré à la warfarine pour les patients intolérants à l'aspirine en prévention secondaire<sup>1</sup>.

**Patients allergiques à l'aspirine**

- la warfarine [ratio normalisé international (RNI) visé entre 2,5 et 3,5] constitue une alternative au clopidogrel après un infarctus du myocarde sans pose de tuteur(s) coronarien(s) (IB);
- lorsqu'une anticoagulation est nécessaire, la warfarine doit être utilisée avec :
  - un RNI visé entre 2,5 et 3,5 (IB)
  - ou un RNI visé entre 2 et 3 pour ceux ayant eu la pose de tuteur(s) coronarien(s) et utilisant conjointement le clopidogrel (IC).

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

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

## Association warfarine-aspirine-clopidogrel

Les patients ayant subi la pose de tuteur(s) corona-rien(s) peuvent avoir besoin de prendre de l'aspirine, du clopidogrel et de la warfarine (RNI visé entre 2,0 et 3,0) si une anticoagulation est indiquée. Dans cette situation, le groupe de travail américain propose que :

- à la suite de l'implantation de tuteur(s) métallique(s) non médicamenteux, le clopidogrel soit cessé après un mois;
- à la suite de l'implantation de tuteur(s) médicamenteux, en raison du risque potentiel de saignements lié à l'association de ces trois agents, le clopidogrel soit cessé après 3 mois (tuteur enduit de sirolimus) ou 6 mois (tuteur enduit de paclitaxel)<sup>9</sup>.

## Autres indications de la warfarine après un infarctus du myocarde

La warfarine doit être prescrite pour les patients après un infarctus du myocarde :

- lorsqu'une indication d'anticoagulation est présente sans pose de tuteur(s) corona-rien(s) :
  - warfarine seule (RNI visé entre 2,5 et 3,5) (IB);
  - warfarine (RNI visé entre 2,0 et 3,0) avec aspirine (75 à 162 mg) (IC);
- lors de fibrillation auriculaire persistante ou paroxys-tique concomitante (IA);
- lorsqu'un thrombus est visualisé dans le ventricule gauche [anticoagulation pour au moins trois mois (IB) et indéfiniment si les patients n'ont pas un risque aug-menté de saignements (IC)].

Il est également raisonnable de prescrire la warfarine aux patients après un infarctus du myocarde présentant une dysfonction du ventricule gauche et des anomalies régionales extensives de la motilité de la paroi (IIaA). L'utilisation de la warfarine peut être considérée chez les patients avec une dysfonction grave du ventricule gauche, avec ou sans insuffisance cardiaque (IIbC).

Après un infarctus du myocarde, chez les patients **de moins de 75 ans** sans indication spécifique d'anticoagu-lation mais pouvant obtenir un suivi fiable de leur anticoa-gulation, la warfarine seule (RNI visé entre 2,5 et 3,5) ou la warfarine (RNI visé entre 2,0 et 3,0) en combinaison avec l'aspirine (75 à 162 mg) peut être utile en prévention secondaire (IIaB). Ce niveau de recommandation tient compte du haut taux d'arrêt de la warfarine et du grand nombre de patients qui n'atteignaient pas les RNI cibles avec la warfarine dans les études<sup>3,4</sup>. Aucune recommanda-tion n'est spécifique aux personnes âgées de **75 ans et plus**, puisque cette population était sous-représentée dans les études<sup>5</sup>. Ainsi, la warfarine ou la combinaison aspirine-warfarine doivent être utilisées avec prudence chez cette clientèle.

## Études cliniques

Une méta-analyse publiée en 1999 regroupant 31 études a inclus 23 397 patients d'environ 62 ans avec maladies coronariennes afin de déterminer l'effet de l'anticoagula-tion orale et de la thérapie à l'aspirine sur les issues cli-niques en prévention secondaire<sup>6</sup>. Comparativement au placebo, l'anticoagulation d'intensité élevée (RNI visé entre 2,8 et 4,8) et d'intensité modérée (RNI visé entre 2,0 et 3,0) était associée à une réduction du risque de décès (22 et 18 %, respectivement), du risque d'infarctus du myocarde (42 et 52 %, respectivement) et d'accident vas-culaire cérébral (63 et 53 %, respectivement). Une aug-mentation de 6 et de 2,4 fois le risque de saignement a été observée avec l'anticoagulation d'intensité élevée et modérée, respectivement. Ni l'anticoagulation d'intensité élevée ni celle d'intensité faible n'ont démontré de réduc-tion du risque de décès, d'infarctus du myocarde et d'ac-cident vasculaire cérébral comparativement à l'aspirine. À la suite de cette méta-analyse, l'utilisation de la warfarine en post-infarctus du myocarde était recommandée uni-quement chez les patients avec un risque élevé d'évène-ments thromboemboliques. Aucune sous-analyse des résultats n'a été effectuée en fonction de l'âge; les patients les plus âgés avaient environ 80 ans.

Après la publication de cette méta-analyse, des études majeures de prévention secondaire avec la warfarine ont été menées chez des patients avec syndrome corona-rien aigu, pour la majorité avec infarctus du myocarde. Dans l'étude Combination Hemotherapy and Mortality Prevention (CHAMP), une anticoagulation modeste (RNI moyen de 1,8) associée à l'aspirine, comparativement à l'aspirine seule (81 mg), n'a démontré aucune différence quant à la mortalité, la survenue d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral<sup>7</sup>. La combinaison de l'as-pirine (75 mg) et d'une dose fixe (1,25 mg) de warfarine dans l'étude Low-dose Warfarine and Aspirin (LoWASA study) comparativement à l'aspirine seule n'a pas réduit le risque combiné (décès cardiovasculaire, réinfarctus ou accident vasculaire cérébral)<sup>8</sup>. Toutefois, une réduction du risque d'accident vasculaire cérébral (issue secondai-re) a été observée avec cette combinaison. Les études Warfarin, Aspirin, Reinfarction Study (WARRIS II), Anticoagulation in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT-2) et The Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in Coronary Thrombolysis (APRICOT-2) ont évalué une anticoagula-tion avec la warfarine visant un RNI supérieur à 2 seule ou en combinaison avec l'aspirine comparativement à l'aspi-rine seule<sup>3,4,9</sup>. Ces études ont démontré un bénéfice signifi-catif pour diverses issues cliniques telles que le taux de réocclusions et la composante soit de décès, d'infarctus du myocarde et de revascularisation, soit de décès, de réinfarctus et d'accident vasculaire cérébral.

Plusieurs études ont observé des saignements plus fré-quents dans les groupes avec la warfarine, et un grand nombre de patients (environ 20 à 35 %) ont abandonné

l'anticoagulation à base de warfarine<sup>3,4,7,8</sup>. L'étude APRI-COT-2 n'a pas observé d'augmentation significative des saignements dans le groupe combiné<sup>9</sup>.

En conclusion, même si la combinaison de la warfarine à l'aspirine peut amener un bénéfice relativement à certaines issues cliniques, le risque de saignement accru et la nécessité d'un suivi adéquat du RNI avec la warfarine amènent la recommandation que l'aspirine (75 à 162 mg) seule demeure l'agent de première ligne en prévention secondaire après un infarctus du myocarde<sup>5</sup>. La combinaison doit être considérée chez les patients ayant déjà eu un événement avec l'aspirine ou la warfarine en monothérapie. De plus, la combinaison doit être utilisée avec prudence chez les personnes à haut risque de plus de 75 ans, puisque cette population n'était pas bien représentée dans les études<sup>5</sup>. Si la combinaison aspirine-warfarine est utilisée, un suivi rigoureux est nécessaire afin de maintenir le RNI dans l'intervalle visé et de minimiser le risque de saignement<sup>5</sup>.

## Bêta-bloqueurs

### Recommandations

Une des nouveautés des lignes directrices est que la formulation intraveineuse des bêta-bloqueurs n'est plus requise durant la phase aiguë d'un IMÉST. En effet, la thérapie orale avec les bêta-bloqueurs doit être administrée précocement aux patients sans contre-indications, peu importe l'utilisation concomitante d'un agent thrombolytique ou de la réussite de l'angioplastie primaire (IA). L'utilisation de bêta-bloqueurs par voie intraveineuse est raisonnable chez les patients sans contre-indications, spécialement s'il y a présence de tachycardie ou d'hypertension (IIaB). Le suivi de la tension artérielle, du rythme cardiaque, de la conduction du nœud auriculo-ventriculaire et de l'effet inotrope est nécessaire lors de l'instauration d'un bêta-bloqueur<sup>10</sup>.

La place des bêta-bloqueurs après un IMÉST en prévention secondaire est bien établie. Tous les patients après un IMÉST, à l'exception de ceux à faible risque (fonction ventriculaire gauche normale ou quasi normale, reperfusion réussie et absence d'arythmie ventriculaire significative) et de ceux avec contre-indications, doivent recevoir une thérapie aux bêta-bloqueurs (IA). Ce traitement doit être débuté dans les premiers jours de l'événement, si non amorcé précocement, et poursuivi indéfiniment (IA). Pour les patients à faible risque, il est raisonnable de prescrire les bêta-bloqueurs après un infarctus du myocarde en l'absence de contre-indications à cette classe de médicaments (IIaA). Les patients présentant une insuffisance du ventricule gauche modérée ou grave doivent recevoir un bêta-bloqueur avec augmentation graduelle des doses (IB).

### Études cliniques

En 2001, l'étude Carvedilol Post-infarctus Survival Controlled Evaluation trial (CAPRICORNE) a démontré

l'efficacité du carvedilol comparativement au placebo chez des patients ayant souffert d'infarctus du myocarde dans les trois à 21 jours précédents et démontrant une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure ou égale à 40 %<sup>11</sup>. Le carvedilol a diminué la mortalité (12 % c. 15 %, diminution relative de 25 %,  $p=0,03$ ) et le risque d'un second infarctus du myocarde de 41 % ( $p=0,014$ ) après un an de suivi.

L'étude CIOpidogrel & Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT/CCS-2), présentée au congrès de l'ACC en mars 2005, amène un questionnement quant à l'utilisation précoce des bêta-bloqueurs chez les patients avec IMÉST<sup>12</sup>. Cette étude comparait le métoprolol 15 mg IV sur 15 minutes suivi de 200 mg PO DIE au placebo. Les patients avec IMÉST suspecté ou un bloc de branche gauche ont été recrutés dans les 24 heures suivant le début des symptômes. Le métoprolol n'a pas réduit la mortalité hospitalière. Ce médicament a réduit le risque absolu de réinfarctus (5 cas par 1 000,  $p=0,001$ ) et de fibrillation ventriculaire (6 cas par 1 000,  $p<0,001$ ). Cependant, il a augmenté le risque de choc cardiogénique (11 cas par 1 000,  $p<0,00001$ ), principalement aux jours 0 et 1. Cette complication était plus fréquente parmi les patients estimés à haut risque, tels que ceux présentant de l'hypotension ou de l'insuffisance cardiaque. Les patients à plus faible risque ou ceux ayant reçu un agent thrombolytique tendent à bénéficier davantage du métoprolol. En phase aiguë d'infarctus du myocarde, les auteurs recommandent qu'il serait plus prudent de commencer le bêta-bloqueur lorsque le patient est stable et de ne pas l'administrer de routine mais plutôt cibler les patients selon leur niveau de risque.

## Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

### IECA

#### Recommandations

La prise précoce d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) en post-infarctus du myocarde chez les patients présentant des signes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive a démontré une diminution de la mortalité dans plusieurs études dans les années 1990<sup>13</sup>. Les recommandations actuelles de l'ACC/AHA en matière d'infarctus du myocarde suggèrent, en l'absence d'hypotension (tension artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg ou de 30 mm Hg inférieure à la valeur de base) et de contre-indications, que tous les patients avec infarctus antérieur, congestion pulmonaire ou fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 40 % reçoivent un IECA per os, et cela, dès les 24 premières heures suivant le début des symptômes d'infarctus du myocarde (IA). Les autres patients peuvent également bénéficier d'un traitement précoce avec un IECA, mais à un niveau moindre (5 vies sauvées par 1 000 patients trai-

tés) (IIaB). Il n'est pas recommandé d'administrer un IECA par voie intraveineuse en raison des risques d'hypotension (IIIb).

Il est recommandé qu'en l'absence de contre-indications, l'IECA soit prescrit au départ de l'hôpital et qu'il soit continué indéfiniment en post-infarctus du myocarde (IA). Les études portant sur l'utilisation des IECA chez des patients à risque d'événements cardiovasculaires et non insuffisants cardiaques viennent appuyer cette utilisation à long terme des IECA.

### Études cliniques

Une première étude, The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE), évaluait l'impact de l'ajout d'un IECA à la thérapie usuelle des patients âgés de 55 ans et plus ayant un antécédent de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral, de maladie vasculaire périphérique ou de diabète et ayant un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire<sup>14</sup>. Cette étude a randomisé 9 297 patients au ramipril (dose cible : 10 mg par jour) ou au placebo et les a suivis pendant une durée moyenne de cinq ans. Cinquante-deux pour cent des patients de cette étude avaient une histoire d'infarctus du myocarde et le cinquième d'entre eux avaient subi un infarctus du myocarde durant l'année précédant la randomisation. Cette étude a démontré une diminution de 22 % de l'incidence de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral dans le groupe ramipril (14 % c. 17,8 %,  $p < 0,001$ ). Il est intéressant de noter que ce bénéfice ne semblait pas être relié à une diminution de la tension artérielle systolique (diminution de 3 mm Hg dans le groupe ramipril et de 2 mm Hg dans le groupe placebo).

Une seconde étude, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA), a évalué l'impact de l'ajout d'un autre IECA, le périndopril, chez une population plus médicalement sur le plan cardiovasculaire que celle de l'étude HOPE<sup>15</sup>. Lors de cette étude, 12 218 patients atteints de maladie coronarienne, mais non insuffisants cardiaques, ont reçu du périndopril (dose cible : 8 mg par jour) ou un placebo et ont été suivis pendant en moyenne 4,2 ans. Près des deux tiers des patients de cette étude avaient subi un infarctus du myocarde plus de trois mois avant la randomisation. Cette étude a démontré une diminution de 20 % de l'incidence de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'arrêt cardiaque à 4,2 ans dans le groupe périndopril (8,0 % c. 9,9 %,  $p = 0,0003$ ).

Une troisième étude, Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition Trial (PEACE), comparait le trandolapril (dose cible : 4 mg par jour) au placebo chez 8 290 patients âgés de 50 ans et plus atteints de maladie coronarienne stable et ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche supérieure ou égale à 40 %<sup>16</sup>. Les patients de cette étude étaient traités plus

agressivement que ceux dans les deux études précédentes. Cette étude n'a démontré aucune différence entre les groupes quant à l'incidence de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal, de pontage aorto-coronarien ou d'intervention coronarienne percutanée (ICP) après un suivi moyen de 4,8 ans (21,9 % dans le groupe trandolapril c. 22,5 % dans le groupe placebo,  $p = 0,43$ ). Dans cette étude, 55 % des patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde. Les résultats de cette dernière étude soulèvent un doute concernant l'équivalence thérapeutique des IECA. Cependant, il est fort possible que les bénéfices reliés à la prise d'un IECA chez des patients traités plus agressivement soient moindres, et donc plus difficiles à mettre en évidence.

### ARA versus IECA

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ont fait l'objet de plusieurs études d'envergure au cours des dernières années. Ces études évaluaient principalement l'utilisation des ARA chez les patients présentant des signes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque. Le lecteur est invité à consulter l'article intitulé « Nouveautés en insuffisance cardiaque » concernant les études portant sur l'efficacité des ARA en insuffisance cardiaque compliquant un infarctus du myocarde. Un résumé des principaux résultats est présenté dans le présent article<sup>17</sup>.

L'utilisation des ARA à titre d'alternative aux IECA chez des patients présentant des signes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque a été évaluée dans trois études, soit The Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity, volet Alternative (CHARM-Alternative), Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) et Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL)<sup>18-20</sup>.

L'étude CHARM-Alternative a démontré la supériorité du candésartan (dose cible : 32 mg par jour) par rapport au placebo pour ce qui est de l'issue composée de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour exacerbations d'insuffisance cardiaque (33 % c. 40 %,  $p = 0,0004$ )<sup>18</sup>. La série d'études CHARM, bien qu'elle ait été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique, procure de l'information pouvant être extrapolée au suivi à long terme des patients avec infarctus du myocarde, puisque 50 à 60 % des patients dans ces études présentaient une maladie cardiaque ischémique causant l'IC<sup>18,21</sup>.

L'étude VALIANT a été réalisée chez des patients en post-infarctus du myocarde et a démontré la non-infériorité du valsartan (dose cible : 160 mg deux fois par jour) par rapport au captopril pour ce qui est de la mortalité cardiovasculaire (16,8 % c. 16,9 %,  $p$  de non-infériorité = 0,001) et de l'issue composée de la mortalité cardiovas-

culaire, des infarctus du myocarde et des hospitalisations pour exacerbations d'insuffisance cardiaque (31,1 % c. 31,9 %, p de non-infériorité < 0,001)<sup>19</sup>.

L'étude OPTIMAAL, qui a également été réalisée chez des patients en post-infarctus du myocarde, a semé un doute concernant l'équivalence thérapeutique des ARA et des IECA<sup>20</sup>. En effet, dans cette étude, le groupe recevant le captopril (dose cible : 50 mg trois fois par jour) a présenté une mortalité globale moindre que le groupe recevant le losartan (dose cible : 50 mg par jour) (16,4 % c. 18,2 %, p=0,069). Cette différence n'était cependant pas statistiquement significative.

Les résultats de ces études encouragent l'utilisation du valsartan ou du candésartan plutôt que du losartan en post-infarctus du myocarde. Les lignes directrices américaines soulignent que les ARA peuvent être utiles chez les patients intolérants aux IECA et qui présentent une insuffisance cardiaque clinique ou une fonction du ventricule gauche diminuée après un infarctus du myocarde<sup>1</sup>. Le suivi de la kaliémie, de la créatinine et de la tension artérielle est nécessaire lorsqu'un IECA/ARA est instauré ou lorsque les doses sont augmentées afin d'éviter, entre autres, le risque d'hypotension et de néphrotoxicité<sup>10</sup>.

### **Combinaison IECA et ARA**

La combinaison IECA-ARA chez des patients insuffisants cardiaques (NYHA II-IV) a été évaluée dans trois études, soit CHARM-Added, Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) et VALLANT<sup>19,21,22</sup>.

L'étude CHARM-Added a démontré la supériorité de la combinaison IECA-candésartan (dose cible : 32 mg par jour) par rapport à un IECA utilisé seul pour ce qui est de l'issue composée de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour exacerbations d'insuffisance cardiaque (37,9 % c. 42,3 %, p=0,011)<sup>21</sup>. De son côté, l'étude Val-HeFT a démontré la supériorité de la combinaison IECA-valsartan (dose cible : 160 mg 2 fois par jour) par rapport à un IECA utilisé seul pour ce qui est de l'issue composée de mortalité et morbidité incluant la mortalité globale, les arrêts cardiaques avec réanimation, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et l'administration d'inotropes ou de vasodilatateurs intraveineux pour une durée supérieure à quatre heures sans hospitalisation (28,8 % c. 32,1 %, p=0,009)<sup>22</sup>. Cependant, aucune différence pour la mortalité globale n'a été constatée entre les groupes (19,7 % c. 19,4 %, p=0,8), et une augmentation de la mortalité globale a été constatée chez les patients recevant à la fois un bêta-bloqueur, un IECA et le valsartan. Enfin, à la fois dans l'étude CHARM-Added et dans l'étude Val-HeFT, une augmentation de certains effets indésirables (hypotension, étourdissements, insuffisance rénale et hyperkaliémie) a été constatée chez les patients recevant la combinaison IECA-ARA.

La troisième étude, VALLANT, est la seule de ces études qui se déroulait en post-infarctus du myocarde<sup>19</sup>. Également en plus des groupes recevant le captopril ou le valsartan, cette étude disposait d'un groupe recevant les deux agents, soit le captopril (dose cible : 50 mg TID) et le valsartan (dose cible : 80 mg BID). La mortalité cardiovasculaire dans ce dernier groupe était similaire à celle dans le groupe captopril (16,9 % c. 16,9 %, p=0,95), mais avec une augmentation de l'incidence d'effets indésirables menant à une réduction des doses (28,9 % c. 21,8 %, p<0,05) ou à un arrêt du traitement (6,8 % c. 5,7 %, p<0,05).

À la suite de ces études, l'ACC/AHA recommande la combinaison IECA-ARA uniquement chez les patients toujours symptomatiques de leur insuffisance cardiaque congestive malgré le traitement optimal avec un IECA et ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 40 % (IIbB). Étant donné le risque d'hyperkaliémie, la prudence s'impose particulièrement en cas d'utilisation concomitante d'un ARA et d'un IECA<sup>10</sup>. La créatinine et la tension artérielle doivent également être suivies de près lorsque la combinaison IECA-ARA est utilisée<sup>10</sup>.

## **Antagonistes des récepteurs de l'aldostérone**

### **Recommandations**

Dans le cadre des dernières recommandations de l'ACC/AHA, il a été suggéré d'ajouter un bloqueur des récepteurs de l'aldostérone à long terme chez les patients en post-infarctus du myocarde recevant un IECA à doses optimales, ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 40 % et présentant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque ou du diabète (IA). Cette classe de médicaments n'est pas recommandée chez des patients présentant de l'insuffisance rénale (créatinine sérique > 221 mmol/L chez l'homme ou > 177 mmol/L chez la femme) ou de l'hyperkaliémie (potassium sérique > 5 mmol/L).

### **Études cliniques**

Une étude retient notre attention concernant cette catégorie d'agents thérapeutiques. Il s'agit de l'étude Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS), qui comparait l'éplérénone (jusqu'à 50 mg/jour) au placebo chez des patients en post-infarctus du myocarde présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 40 % dans les 14 jours suivant l'infarctus du myocarde<sup>23</sup>. Cette étude a démontré une diminution de 15 % de la mortalité toutes causes confondues (IC95 % 0,75-0,96, p=0,008) ainsi qu'une diminution de 13 % de la composante de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation pour événement cardiovasculaire (IC95 % 0,79-0,95, p=0,002) dans le groupe éplérénone. Le lecteur est invité à consulter l'article « Nouveautés en insuffisance cardiaque » pour un résumé plus exhaustif du contenu de cette étude<sup>17</sup>.

Les résultats de l'étude EPHEsus placent l'éplérénone au rang de complément à la médication de base chez cette population (IECA, ARA, bêta-bloqueur, diurétique, reperfusion)<sup>23</sup>. Ainsi, l'éplérénone deviendra, lorsqu'elle sera commercialisée au Canada, une alternative intéressante à la spironolactone. En effet, de par sa plus grande spécificité pour les récepteurs de l'aldostérone, l'éplérénone est dépourvu d'effets anti-androgènes souvent reprochés à la spironolactone, soit la gynécomastie, la douleur aux seins, l'impuissance et les irrégularités menstruelles<sup>1,17</sup>. Toutefois, le risque d'hyperkaliémie et d'aggravation de la fonction rénale sont des effets indésirables communs à l'éplérénone et à la spironolactone.

## Nitrates

### Recommandations

#### Nitroglycérine sublinguale

Parmi les nouveautés des dernières lignes directrices de l'ACC/AHA portant sur le traitement pharmacologique de l'IMÉST, notons la diminution du nombre de doses de nitroglycérine sublinguale à UNE seule dose avant de contacter les services médicaux d'urgence<sup>1</sup>. En effet, si l'inconfort ou la douleur n'est pas amélioré ou s'aggrave cinq minutes après la prise d'une dose de nitroglycérine sublinguale, il est recommandé de contacter immédiatement les services médicaux d'urgence (IC). Cette recommandation encourage un contact précoce des services médicaux d'urgence lorsque le patient présente des symptômes suggestifs d'un infarctus du myocarde. Le groupe de travail canadien croit qu'un délai de dix minutes avant d'appeler les services médicaux d'urgence est raisonnable<sup>2</sup>. Ceci est basé sur le fait que plusieurs patients avec des antécédents d'angine ne démontrent pas d'amélioration de leur inconfort à la poitrine après cinq minutes et requièrent plus d'une dose de nitroglycérine.

Lorsque les services médicaux d'urgence sont contactés, les patients avec un inconfort ischémique doivent recevoir de la nitroglycérine sublinguale (0,4 mg) toutes les cinq minutes pour un total de trois doses; par la suite, une évaluation doit être faite afin de vérifier la nécessité d'utiliser de la nitroglycérine intraveineuse (IC).

#### Nitroglycérine intraveineuse

La nitroglycérine intraveineuse est utile pour soulager les douleurs ischémiques et traiter l'hypertension, la congestion pulmonaire et les symptômes d'insuffisance cardiaque (IC), et ce, pendant les 48 premières heures (IB). Cependant, en aucun cas elle ne doit empêcher l'administration de médicaments diminuant la mortalité (p. ex. IECA, bêta-bloqueur) (IB). Également, elle ne doit pas être utilisée chez des patients ayant une tension artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg ou une diminution égale ou supérieure à 30 mm Hg de la tension artérielle systolique par rapport aux valeurs de base, chez les

patients tachycardes (> 100 battements/minute) ou bradycardes (< 50 battements/minute) ou chez les patients avec un infarctus droit suspecté (IIIC) et chez les patients ayant utilisé un inhibiteur de la phosphodiesterase pour la dysfonction érectile dans les 24 dernières heures (48 heures pour le tadalafil) (IIIB). L'administration de nitrates intraveineux, per os ou topiques, au-delà de 48 heures après un infarctus du myocarde est utile pour traiter l'angine récurrente ou la persistance d'une défaillance cardiaque si leur utilisation n'empêche pas celle de bêta-bloqueurs ou d'IECA (IB). En l'absence d'angine récurrente ou de défaillance cardiaque, l'utilisation de nitrates au-delà de 24 à 48 heures peut être utile; toutefois, les bénéfices semblent minces et ne sont pas bien établis (IIbB). Le traitement à long terme des patients après un infarctus du myocarde devrait inclure de la nitroglycérine sublinguale au besoin afin de soulager les symptômes d'ischémie<sup>1</sup>.

## Bloqueurs des canaux calciques

### Recommandations

L'efficacité des bloqueurs des canaux calciques après un IMÉST est limitée. Il est raisonnable d'utiliser du diltiazem ou du vérapamil chez les patients présentant une inefficacité ou une contre-indication (p. ex. bronchospasme) aux bêta-bloqueurs afin de soulager l'ischémie ou de contrôler la réponse ventriculaire rapide lors de fibrillation ou flutter auriculaire après un IMÉST, et ce, en l'absence d'IC, de dysfonction du ventricule gauche ou d'un bloc auriculo-ventriculaire (IIaC). Appuyé par les études ayant démontré un excès de mortalité précoce, l'usage de la nifédipine à libération immédiate est contre-indiqué dans le traitement de l'IMÉST (III)<sup>24,25</sup>.

### Études cliniques

La nifédipine à longue action n'a pas démontré d'augmentation de l'incidence d'événements cardiaques chez des patients après un infarctus du myocarde dans une récente étude rétrospective<sup>26</sup>. Les effets bénéfiques potentiels de l'amlodipine et de la félodipine (bloqueur des canaux calciques de type dihydropyridine de seconde génération à longue action) dans le traitement de l'IMÉST n'ont pas été évalués spécifiquement. Toutefois, des études cliniques ayant évalué ces médicaments dans l'insuffisance cardiaque [études Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) et Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE)] et la maladie coronarienne stable [étude The Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT)] ont obtenu un faible bénéfice ou aucun bénéfice sans effets délétères<sup>27,28</sup>. L'extrapolation des résultats de ces études ne confirme pas nécessairement l'innocuité de ces agents chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde. Néanmoins, ces agents, particulièrement l'amlodipine, sont utilisés en clinique chez les patients avec infarctus du myocarde lorsque le contrôle de l'hypertension n'est pas

optimal malgré l'utilisation de thérapies prouvées efficaces (bêta-bloqueurs, IECA).

L'étude Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT) a inclus 874 patients avec infarctus aigu du myocarde traités avec un agent thrombolytique ne présentant pas d'IC<sup>29</sup>. Les patients ont été randomisés au diltiazem per os (300 mg par jour) ou au placebo dans les 36 à 96 heures suivant le début de l'infarctus. Cette étude n'a obtenu aucune différence de l'incidence de la composante de décès cardiaque, de réinfarctus non fatal et d'ischémie récurrente à six mois (23 % c. 30 %, p=0,07). Toutefois, le diltiazem a diminué de façon significative l'incidence de la composante de réinfarctus non fatal et d'ischémie réfractaire ou récurrente. La nécessité d'une revascularisation seule était également réduite pour le groupe diltiazem.

### **Antiarythmiques**

Les antiarythmiques habituellement utilisés dans le traitement des arythmies qui surviennent en complications d'un IMÉST ne seront pas traités dans le présent article. Le lecteur est invité à consulter les dernières recommandations basées sur les lignes directrices à cet effet<sup>1</sup>.

### **Hypolipémiants**

#### **Recommandations et études cliniques**

Idéalement, les patients admis en infarctus du myocarde doivent avoir une mesure de leur bilan lipidique dans les 24 heures suivant le début de leurs symptômes, si un tel bilan n'a pas été effectué récemment. À la suite de ce délai, la validité du bilan se trouve diminuée, notamment à cause de la prise d'héparine non fractionnée et de l'événement aigu en cours<sup>10</sup>.

À la suite des dernières recommandations de l'ACC/AHA en matière de dyslipidémie, tout patient ayant subi un infarctus du myocarde se doit d'être traité au même titre que tous les patients à risque élevé d'événements cardiovasculaires<sup>1</sup>. Cela implique l'introduction d'une médication hypolipémiante, de préférence une statine, en plus de la diète pauvre en gras et en cholestérol. La cible thérapeutique pour le niveau de LDL chez les patients à haut risque d'événements cardiovasculaires est fixée à 2,6 mmol/L ou moins (IA), mais certaines lignes directrices ont également établi un objectif optionnel visant à atteindre un niveau de LDL sous 1,8 mmol/L<sup>30</sup>. Ce dernier objectif est appuyé par les résultats des études Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis In Myocardial Infarction 22 (PROVE IT–TIMI 22) et Treating to New Targets (TNT), qui sont présentées dans cette section. Les LDL sont dorénavant la cible thérapeutique principale en matière de dyslipidémie en post-infarctus du myocarde<sup>31,32</sup>.

Les premières études portant sur la prévention secondaire des statines excluaient les patients ayant subi un infarctus du myocarde dans les trois mois avant le début de l'étude<sup>33,34</sup>. Des études subséquentes ont constaté la présence de bénéfices potentiels associés au début précoce d'une thérapie à base de statines durant l'hospitalisation pour syndrome coronarien aigu. L'une de ces études, Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL), comparait l'atorvastatine 80 mg au placebo chez 3 086 patients ayant subi un épisode d'angine instable ou un infarctus du myocarde<sup>35</sup>. Cette étude a montré une diminution de l'incidence de décès, d'infarctus du myocarde non fatal, de réanimation à la suite d'un arrêt cardiaque et d'ischémie myocardique symptomatique récurrente dans les 16 semaines suivant le début du traitement à l'étude dans le groupe atorvastatine (14,8 % c. 17,4 %, p=0,048). Cependant, cette étude a également démontré une plus grande incidence d'élévation des enzymes hépatiques à plus de trois fois la limite supérieure de la valeur normale dans le groupe atorvastatine, ce qui appelle à un suivi étroit en début de traitement (2,5 % c. 0,6 %, p<0,001).

L'étude PROVE IT–TIMI 22 a comparé la pravastatine 40 mg à l'atorvastatine 80 mg chez 4 162 patients ayant subi un IMÉST ou un épisode d'angine instable à haut risque, avec ou sans élévation du segment ST, et ayant un cholestérol total élevé (> 6,21 mmol/L si aucun traitement hypolipémiant et > 5,18 mmol/L si traitement hypolipémiant en cours)<sup>31</sup>. Dans cette étude, le groupe atorvastatine a atteint un niveau de LDL plus bas que le groupe pravastatine (1,6 mmol/L c. 2,46 mmol/L, p<0,001). Cette étude a également obtenu une diminution de 16 % de l'incidence de décès, d'infarctus du myocarde, d'angine instable nécessitant une hospitalisation, de revascularisation et d'accident vasculaire cérébral à 24 mois dans le groupe atorvastatine comparativement au groupe pravastatine (22,4 % c. 26,3 %, p=0,005). Ces résultats encouragent fortement un traitement agressif des dyslipidémies de manière précoce à la suite d'un syndrome coronarien aigu. Récemment, l'étude TNT a confirmé les avantages d'un traitement agressif des dyslipidémies chez les patients atteints de maladie coronarienne<sup>32</sup>. Dans cette étude, 10 001 patients ayant atteint un niveau de LDL inférieur à 3,4 mmol/L après avoir reçu de l'atorvastatine 10 mg quotidiennement pendant huit semaines ont été randomisés en deux groupes. Le premier groupe a reçu une dose de 80 mg d'atorvastatine par jour, alors que le second groupe a poursuivi son traitement avec l'atorvastatine 10 mg. L'attribution de la médication s'est faite en double aveugle. Le niveau moyen de LDL atteint au cours de l'étude dans le groupe atorvastatine 80 mg était de 2,0 mmol/L, alors qu'il était de 2,6 mmol/L dans le groupe atorvastatine 10 mg. Également, le groupe atorvastatine 80 mg a obtenu une réduction relative de 22 % de l'incidence de décès relié à une maladie coronarienne, un infarctus du myocarde non fatal et non relié à une procédure, une réanimation à la suite d'un arrêt cardiaque et un

accident vasculaire cérébral comparativement au groupe atorvastatine 10 mg (IC95 % 0,69-0,89).

De plus, l'importance de commencer un traitement hypolipémiant durant le séjour hospitalier chez les patients subissant une ICP a été mise en valeur par l'étude de Aronow et coll.<sup>36</sup>. Cette étude a démontré que trois fois plus de patients sont sous traitement hypolipémiant six mois après leur séjour hospitalier pour une ICP si un traitement hypolipémiant est commencé pendant le séjour hospitalier ( $p < 0,001$ ). Ces résultats, bien qu'ils aient été obtenus chez une population ciblée, pourraient possiblement être extrapolés chez les patients subissant un infarctus du myocarde.

Par ailleurs, les patients ayant un taux de HDL sous 1,03 mmol/L ou un taux de cholestérol non HDL supérieur à 3,36 mmol/L doivent miser initialement sur des mesures non pharmacologiques (exercice, perte de poids, arrêt tabagique) afin d'augmenter leur taux de HDL (IB). Par la suite, la niacine ou un fibrate peuvent être ajoutés au besoin afin d'abaisser le taux de cholestérol non HDL sous 3,36 mmol/L, tout en demeurant vigilant au point de vue des effets indésirables additifs que peuvent avoir les différentes classes de médications hypolipémiants (IIaB).

Enfin, chez les patients ayant un taux de triglycérides supérieur à 5,65 mmol/L, il est raisonnable d'ajouter un fibrate ou la niacine afin de diminuer le taux de cholestérol non HDL sous 3,36 mmol/L (IIaB).

### **Ézétimibe**

Les recommandations actuelles ne font pas mention de l'ézétimibe, un inhibiteur sélectif de l'absorption du cholestérol de la famille des azétidinones qui est actuellement indiqué comme traitement d'appoint des dyslipidémies<sup>37,38</sup>. Il agit en bloquant un récepteur de la bordure en brosse intestinale responsable de l'absorption du cholestérol alimentaire<sup>37</sup>. L'utilisation de cet agent permet de diminuer l'absorption intestinale du cholestérol jusqu'à 50 %<sup>37</sup>. À la suite des résultats de quelques études démontrant l'efficacité de l'ézétimibe à diminuer le niveau de LDL en monothérapie ou en combinaison avec les statines, il semble raisonnable d'ajouter cet agent chez les patients intolérants aux statines ou chez qui une thérapie optimale n'a pas réussi à atteindre les taux de LDL et de cholestérol non HDL désirés<sup>39,40</sup>. L'ézétimibe est habituellement bien toléré et son profil d'effets indésirables, lorsqu'il est administré en monothérapie, est comparable à celui du placebo<sup>38</sup>. Une élévation des transaminases supérieure à trois fois la normale lors de l'administration en association avec une statine (1,3 %), comparativement à l'administration d'une statine seule (0,4 %), constitue le seul effet noté. Ainsi, lors de l'administration concomitante de l'ézétimibe avec une statine, les enzymes hépatiques doivent être mesurées en début de traitement et, par la suite, selon les recommandations liées à l'utilisation d'une statine<sup>38</sup>.

Bien que le risque de rhabdomyolyse soit rarement rapporté avec l'utilisation de l'ézétimibe seul ou en association, le patient doit être informé de ce risque et rapporter rapidement l'apparition de douleurs, faiblesses ou sensibilité musculaires.

## **Hormonothérapie de remplacement**

### **Recommandations**

À la suite des résultats des études Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS-2) et The Women's Health Initiative (WHI), l'hormonothérapie de remplacement (HTR) ne doit pas être administrée aux femmes postménopausées dans un but de prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires (IIIa)<sup>41-44</sup>. Il est également recommandé que les patientes sous HTR, au moment d'un IMÉST, en cessent l'utilisation. L'HTR ne doit pas être administrée lorsque la patiente est alitée à l'hôpital. Les femmes prenant une HTR depuis plus de un à deux ans et qui désirent la continuer pour des raisons autres que la protection cardiovasculaire doivent évaluer les risques et les bénéfices et connaître le risque potentiel accru d'événements cardiovasculaires lié à l'utilisation d'une HTR (IIIB).

### **Études cliniques**

Les dernières données de HERS II parues en 2002 clarifient la place de l'HTR chez les femmes avec antécédents cardiovasculaires<sup>42</sup>. L'étude HERS, parue en 1998, est la première étude d'envergure, à répartition aléatoire, à double insu réalisée chez des femmes avec maladie coronarienne<sup>41</sup>. Les 2 763 femmes incluses dans cette étude ont reçu une pilule contenant 0,625 mg d'estrogène conjugué équin et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone ou un placebo. Après un suivi de 4,1 ans, aucun bénéfice quant aux issues cardiovasculaires n'a été observé avec l'HTR. Outre cette déception, une variation inattendue dans le temps des événements coronariens a été observée. Une augmentation du risque d'événements coronariens (RR : 1,52; IC95 % 1,01-2,29) a été observée après la première année suivant le début de l'HTR, mais cette tendance s'est renversée par la suite. Une diminution du risque d'événements coronariens (RR : 0,67; IC95 % 0,43-1,04) a été observée dans le groupe traité pour les quatrième et cinquième années après le début du traitement avec l'HTR. L'étude HERS II consistait en un suivi ouvert de 2 321 sujets (93 %) provenant de l'étude HERS et tentait de confirmer les effets bénéfiques qui avaient été observés après la quatrième année de prise de l'HTR<sup>42</sup>. Au cours des 2,7 années additionnelles de suivi, le plus faible taux d'événements coronariens parmi le groupe traité après la quatrième année de l'étude HERS n'a pas persisté. Un risque d'événements coronariens similaire a été observé entre les deux groupes après un suivi total de 6,8 ans pour l'étude HERS II.



L'étude WHI est la première étude de grande envergure menée à double insu qui évaluait l'effet de l'HTR en prévention primaire de maladies cardiovasculaires et devait prendre fin en 2005<sup>43</sup>. Plus de 27 000 femmes postménopausées ont été randomisées à 0,625 mg d'estrogène conjugué équin ( $\pm$  2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone) ou au placebo. Les sujets inclus étaient âgés entre 50 et 79 ans. La partie de l'étude se déroulant chez les femmes non hystérectomisées a été cessée prématurément en 2002, puisque les résultats de l'analyse intérimaire démontraient que le rapport bénéfices/risques de l'HTR était défavorable. À ce moment, 16 608 sujets avaient été inclus et suivis pendant 5,2 ans (au lieu des 8,5 ans initialement prévus). L'indice global représentait le premier événement pour chaque participante parmi les suivants : maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, cancer du sein, cancer de l'endomètre, cancer du côlon, fracture de la hanche et mortalité pour une autre cause. Cet indice global était augmenté chez le groupe avec HTR avec un risque relatif (RR) de 1,15 (IC95 % 1,03-1,28). Chez les femmes traitées avec l'HTR pendant cinq ans, le nombre de cas supplémentaires par rapport au placebo est de sept pour les événements coronariens, de huit pour les accidents vasculaires cérébraux, de huit pour les embolies pulmonaires et de huit pour les cancers du sein invasifs pour 10 000 femmes par année. Également, chez les femmes traitées avec l'HTR pendant cinq ans, le nombre de cas en moins par rapport au placebo est de six pour les cancers colorectaux et de cinq pour les fractures de la hanche pour 10 000 femmes par année. Globalement, aucune différence n'a été notée quant à la mortalité de toute cause. Même si les risques absolus sont minimes, les auteurs concluent que les risques surpassent les bénéfices et que l'HTR ne doit pas être débutée ou continuée en prévention primaire des maladies cardiovasculaires.

Également dans l'étude WHI, parmi les 10 738 femmes réparties de façon aléatoire entre l'estrogène conjugué équin seul et le placebo, un risque accru d'accident vasculaire cérébral (RR : 1,39; IC95 % 1,10-1,77) a été observé après un suivi de 6,8 ans<sup>45</sup>. Cette partie de l'étude a également été cessée prématurément, puisque ce risque accru n'était pas éthiquement acceptable chez des femmes en prévention primaire. Toutefois, aucune augmentation du risque de maladie coronarienne ou de cancer du sein n'a été notée, alors qu'une diminution du risque de fracture de la hanche (RR : 0,61; IC95 % 0,41-0,91) a été observée<sup>45</sup>.

D'autres études de prévention primaire ou secondaire ont, durant ces dernières années, confirmé l'absence d'effet protecteur de l'HTR sur le plan cardiovasculaire [études The Papworth Hormone replacement therapy Atherosclerosis Study Enquiry (PHASE), The oEstrogen in the Prevention of ReInfarction Trial (ESPRIT), The Women's Estrogen-progestin Lipid Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial (WELL-HART)]<sup>1,46</sup>.

## Mesure non pharmacologique

### *Cardiostimulateurs-défibrillateurs implantables*

#### Recommandations

Les dernières recommandations de l'ACC/AHA suggèrent d'implanter un cardiostimulateur-défibrillateur implantable chez les patients présentant de la fibrillation ventriculaire ou de la tachycardie ventriculaire soutenue avec conséquences hémodynamiques significatives plus de 48 heures après l'infarctus du myocarde (IA) ou chez les patients ayant fait un infarctus du myocarde dans le mois précédent, ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche entre 31 % et 40 %, démontrant une instabilité électrique et démontrant de la fibrillation ventriculaire ou de la tachycardie soutenue lors d'une étude électrophysiologique (IB). Enfin, ces mêmes recommandations disent qu'il est raisonnable d'implanter un cardiostimulateur-défibrillateur implantable un mois ou plus après un infarctus du myocarde et trois mois ou plus après une revascularisation coronarienne chez tout patient avec une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure ou égale à 30 %, et ce, même s'il ne présente pas de fibrillation ventriculaire ou de tachycardie ventriculaire soutenue plus de 48 heures après l'infarctus du myocarde (IIaB). Cependant, les recommandations canadiennes à ce sujet, appuyées par les résultats de l'étude DINAMIT, suggèrent un délai minimum de 40 jours, et idéalement de 12 semaines, entre le moment de l'infarctus du myocarde et la prise de décision concernant la pose ou non d'un cardiostimulateur-défibrillateur implantable<sup>2</sup>. Ce délai permet une évaluation adéquate de l'évolution de la fraction d'éjection du ventricule gauche, des co-morbidités et de l'espérance de vie à long terme des patients.

#### *Études cliniques*

Les premières études portant sur l'utilisation d'un cardiostimulateur-défibrillateur implantable n'ont pas ciblé le suivi des patients en phase précoce d'IM. En effet, les études Multicenter Automatic Defibrillator Trial (MADIT), Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigation (MUSST) et MADIT-2 n'ont inclus qu'un petit nombre de patients ayant subi un infarctus du myocarde dans le mois précédant la randomisation<sup>47-49</sup>. Néanmoins, ces études ont obtenu des résultats soutenant l'utilisation d'un cardiostimulateur-défibrillateur implantable pour les patients à haut risque de mort subite après un infarctus du myocarde.

L'étude Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT)<sup>50</sup>, publiée en 2004, s'est penchée sur la pertinence d'implanter un cardiostimulateur-défibrillateur implantable précocement durant le mois suivant un infarctus du myocarde chez des patients présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 35 %. En effet, la fraction d'éjection du ventricule gauche est un critère souvent utilisé pour justifier l'utilisation d'un cardiostimulateur-défibrillateur implantable dans la préven-

tion d'arythmies ventriculaires mortelles. Cependant, comme plusieurs patients voient leur fraction d'éjection du ventricule gauche s'améliorer dans les mois suivants leur infarctus du myocarde et que les cardiostimulateurs-défibrillateurs implantables sont des appareils coûteux, il devenait important de répondre à cette question. Dans l'étude DINAMIT, les patients étaient randomisés à recevoir ou non un cardiostimulateur-défibrillateur implantable six à 40 jours après leur infarctus du myocarde, puis étaient suivis pendant  $30 \pm 13$  mois avec comme issue primaire la mortalité globale. L'incidence de cette issue s'est révélée similaire dans les deux groupes, ce qui amène à penser qu'il est pertinent d'attendre chez la plupart des patients que la fonction ventriculaire gauche ait récupéré au maximum avant d'envisager un tel investissement d'énergie et d'argent.

## Conclusion

En conclusion, le traitement des patients avec IMÉST 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 IMÉST.

Pour toute correspondance :

Julie Méthot

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 segment elevation myocardial infarction. To present the recent recommendations proposed by American and Canadian guidelines.

**Data source and study selection:** The American guidelines 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 segment 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 segment elevation myocardial infarction. Acetylsalicylic acid, heparin, renin-angiotensin-aldosterone system drugs, beta-blockers as well as nitroglycerin comprise the standard treatment of ST segment 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 segment elevation myocardial infarction improves patient prognosis.

**Conclusion:** The treatment of patients with ST segment elevation myocardial infarction has become increasingly complex in the 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 is aware of new studies and recommendations.

**Key words:** myocardial infarction, angiotensin II receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, statins, warfarin, hormonal replacement therapy, implantable defibrillators

## Références

1. 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.
2. 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.
3. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74.
4. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109-13.
5. Jeddy AS, Gleason BL. Aspirin and warfarin versus aspirin monotherapy after myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 2003;37:1502-5.
6. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease : a meta-analysis. *JAMA* 1999;282:2058-67.
7. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, Lu D, Sacco J, Peduzzi P. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction : primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002;105:557-63.
8. Hertz J, Holm J, Peterson M, Karlson BW, Haglid EM, Erhardt L. Effect of fixed low-dose warfarin added to aspirin in the long term after acute myocardial infarction; the LoWASA Study. *Eur Heart J* 2004;25:232-9.
9. Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR, Veen G, Luijten HE, Hertzberger DP et coll. Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction : results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis (APRICOT)-2 Trial. *Circulation* 2002;106:659-65.
10. Antman EM, Colucci WS, Gotto AM, Josephson ME, Loscalzo J, Oparil S et coll. Cardiovascular therapeutics. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002. 112-4, 540, 592, 728-30.
11. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction : the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
12. COMMIT/CCS-2 shows early hazard from IV beta blockade in higher-risk acute-MI patients. <http://www.theheart.org> (site visité le 26 avril 2005).
13. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction : systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Circulation* 1998;97:2202-12.
14. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
15. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease : randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
16. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J et coll. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
17. De Denus S, Brouillette D. Nouveautés en insuffisance cardiaque. *Pharmactuel* 2005;37:134-44.
18. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B et coll. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
19. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP et coll. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
20. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction : the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet* 2002;360:752-60.
21. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL et coll. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
22. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
23. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B et coll. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
24. Wilcox RG, Hampton JR, Banks DC, Birkhead JS, Brooksby IA, Burns-Cox CJ et coll. Trial of early nifedipine in acute myocardial infarction : the Trent study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1204-8.
25. Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, Zion M, Mandelzweig L, Kaplinsky E. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study. *Arch Intern Med* 1993;153:345-53.
26. Tani S, Watanabe I, Nagao K, Kikushima K, Watanabe K, Anazawa T et coll. Efficacy of calcium channel blocker in the secondary prevention of myocardial infarction-retrospective analysis of the 10-year prognosis or coronary thrombolysis-treated patients. *Circ J* 2004;68:853-9.
27. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H et coll. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril : V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96:856-63.
28. Mancini GB, Pitt B. Coronary angiographic changes in patients with cardiac events in the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT). *Am J Cardiol* 2002;90:776-8.
29. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, Starkey IR, Carlier MF, Julian DG et coll. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents : a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000;355:1751-6.
30. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Humminghake DB et coll. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
31. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et coll. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
32. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et coll. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005.
33. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Design and baseline results of the Scandinavian Simvastatin Survival Study of patients with stable angina and/or previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;71:393-400.
34. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye L, Brown LE, Hamm P, Cole TG et coll. Rationale and design of a secondary prevention trial of lowering normal plasma cholesterol levels after acute myocardial infarction : the Cholesterol and Recurrent Events trial (CARE). *Am J Cardiol* 1991;68:1436-46.
35. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et coll. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes : the MIRACL study : a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
36. Aronow HD, Novaro GM, Lauer MS, Brennan DM, Lincoff AM, Topol EJ et coll. In-hospital initiation of lipid-lowering therapy after coronary intervention as a predictor of long-term utilization : a propensity analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2576-82.
37. Patel SB. Ezetimibe: a novel cholesterol-lowering agent that highlights novel physiologic pathways. *Curr Cardiol Rep* 2004;6:439-42.
38. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : 2004. 840-2.
39. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ et coll. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;24:729-41.
40. Feldman T, Koren M, Insull W, Jr., McKenney J, Schrott H, Lewin A et coll. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol* 2004;93:1481-6.
41. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et coll. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
42. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et coll. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy : Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
43. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
44. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobo N, Fabunmi RP et coll. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e29-e50.
45. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H et coll. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy : the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
46. Warren MP. A comparative review of the risks and benefits of hormone replacement therapy regimens. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1141-67.
47. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H et coll. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.
48. Lee KL, Haffley G, Fisher JD, Gold MR, Prystowsky EN, Talajic M et coll. Effect of implantable defibrillators on arrhythmic events and mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2002;106:233-8.
49. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS et coll. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
50. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R et coll. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8.