



Le cœur du traitement de l'infarctus du myocarde en 2013

définition, thrombolyse et nouveaux antiplaquettaires

Nicolas Thibodeau-Jarry et Richard Gallo

Par une journée de décembre, vous commencez votre travail à l'urgence de l'hôpital de votre région. À peine y avez-vous mis les pieds que l'infirmière au triage vous avise que trois patients viennent d'arriver en ambulance, tous se plaignant d'une douleur rétrosternale. Bien que ce soit votre pain quotidien, vous sentez-vous outillé pour bien évaluer ces trois patients ?

MALGRÉ DE GRANDS progrès dans le domaine de la cardiologie, le syndrome coronarien aigu demeure très prévalent et comporte son lot de morbidité et de mortalité. En effet, en 2008, les maladies cardiovasculaires ont été responsables de 29 % de tous les décès au Canada et ont coûté plus de 20,9 milliards de dollars^{1,2}. L'arrivée de nouvelles molécules dans les dernières années a augmenté les possibilités thérapeutiques. Cependant, il est parfois difficile de s'y retrouver dans la pléiade d'anticoagulants et d'antiplaquettaires offerts. Dans le présent article, nous tenterons de clarifier le recours aux différents traitements du syndrome coronarien aigu à l'aide de trois cas arrivant à l'urgence d'un centre périphérique.

Sus-décalage du segment ST : thrombolyse ou transfert ?

Votre premier patient, Alain, est un homme de 52 ans sans antécédents particuliers qui se plaint d'une forte douleur rétrosternale apparue une heure plus tôt pendant qu'il pelletait. L'ECG montre des sus-décalages du segment ST en dérivation V₁ à V₄. Vous dirigez habituellement un tel patient vers un hôpital offrant l'angioplastie

primaire. Toutefois, en raison de la tempête de neige, le transfert par ambulance prendra au moins deux heures. Que faire ?

Plusieurs études ont révélé la supériorité de l'angioplastie primaire sur la thrombolyse dans les cas d'infarctus aigu, dont une méta-analyse de dix études à répartition aléatoire qui a montré une diminution significative de la mortalité à la suite d'une angioplastie primaire (4,4 % contre 6,5 %)³. L'angioplastie primaire avec endoprothèse (*stent*) a également donné les mêmes résultats dans différentes études. Outre cette baisse de la mortalité, les avantages de cette approche sont nombreux : une diminution de l'incidence d'un nouvel infarctus, une réduction du nombre d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ainsi que la possibilité de diagnostiquer d'autres causes de sus-décalage aigu du segment ST (dissections coronariennes spontanées, embolisation du thrombus dans les artères coronaires par fibrillation auriculaire ou, dans la cardiomyopathie non ischémique, infarctus attribuable à une décharge élevée de catécholamines en situation de grand stress émotif, comme la cardiomyopathie de Takotsubo).

Néanmoins, l'angioplastie primaire ne doit pas être priorisée à n'importe quel coût. En cas d'infarctus aigu, le plus important reste toujours une revascularisation le plus rapidement possible. Les lignes directrices de l'American College of Cardiology et de l'American Heart Association (ACC/AHA) de 2007 recommandent d'ailleurs

Le Dr Nicolas Thibodeau-Jarry est résident en cardiologie à l'Université de Montréal. Le Dr Richard Gallo, cardiologue, exerce à l'Institut de Cardiologie de Montréal et est professeur adjoint à l'Université de Montréal.

Tableau I

Éléments nécessaires pour optimiser une revascularisation coronarienne précoce⁵

La thrombolyse est favorisée dans les cas suivants :

- ⊕ délai avant la mise en œuvre de la stratégie efficace :
 - ⊕ transport prolongé
 - ⊕ intervalle de plus de 90 minutes entre l'arrivée et l'intervention
 - ⊕ délai de plus d'une heure pour la revascularisation par rapport à une fibrinolyse immédiate
- ⊕ stratégie efficace impossible pour les raisons suivantes :
 - ⊕ problèmes d'accès vasculaire
 - ⊕ accès impossible à un laboratoire d'angioplastie qualifié

Une stratégie efficace est privilégiée dans les cas suivants :

- ⊕ présence d'un laboratoire d'angioplastie qualifié avec un intervalle de moins de 90 minutes entre l'arrivée et l'intervention
- ⊕ choc cardiogénique, classe III ou plus, de Killip
- ⊕ contre-indications à la thrombolyse
- ⊕ arrivée tardive (plus de trois heures depuis l'apparition des symptômes)
- ⊕ doute quant au diagnostic d'infarctus

que le patient atteint d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST qui se présente à un hôpital sans équipement pour l'angioplastie primaire, et qui ne peut être transféré dans un délai de 90 minutes pour subir une telle intervention, devrait être traité par un agent thrombolytique⁴.

Une stratégie de revascularisation coronarienne précoce doit être établie dès les premiers contacts avec le patient. Le *tableau I*⁵ contient plusieurs éléments qui doivent être pris en considération pour optimiser la revascularisation.

Les propriétés des différents antiplaquettaire seront revues plus tard dans l'article. Cependant, il est à noter que le clopidogrel (Plavix) devrait être privilégié

Tableau II

La bithérapie antiplaquettaire après un infarctus⁴

Angioplastie primaire

AAS : dose de charge de 160 mg à 325 mg par voie orale, suivie de 80 mg à 160 mg, 1 f.p.j.,

et

Clopidogrel : dose de charge de 600 mg par voie orale, suivie de 75 mg, 1 f.p.j., pendant un an

ou

Ticagrélor : dose de charge de 180 mg par voie orale, suivie de 90 mg, 2 f.p.j., pendant un an

ou

Prasugrel : dose de charge de 60 mg par voie orale, suivie de 10 mg, 1 f.p.j., pendant un an

Thrombolyse

AAS : dose de charge de 150 mg à 365 mg par voie orale, suivie de 80 mg à 160 mg, 1 f.p.j.,

et

Clopidogrel : dose de charge de 300 mg par voie orale, suivie de 75 mg, 1 f.p.j., pendant un an

dans le cas d'approche pharmacologique, les nouveaux antiplaquettaire n'ayant toujours pas fait leurs preuves en pareille situation. Par contre, lorsqu'une approche efficace est adoptée, le recours au clopidogrel, au ticagrélor (Brilinta) ou au prasugrel (Effient) est adéquat (*tableau II*)⁴.

Après une thrombolyse, certains patients bénéficient d'une stratégie pharmaco-efficace avec un transfert vers un centre offrant l'angioplastie. C'est notamment le cas des patients se présentant à l'hôpital en raison d'un infarctus antérieur ou inférieur important. La *figure 1*¹ présente un algorithme pour le choix de reperfusion en infarctus aigu.

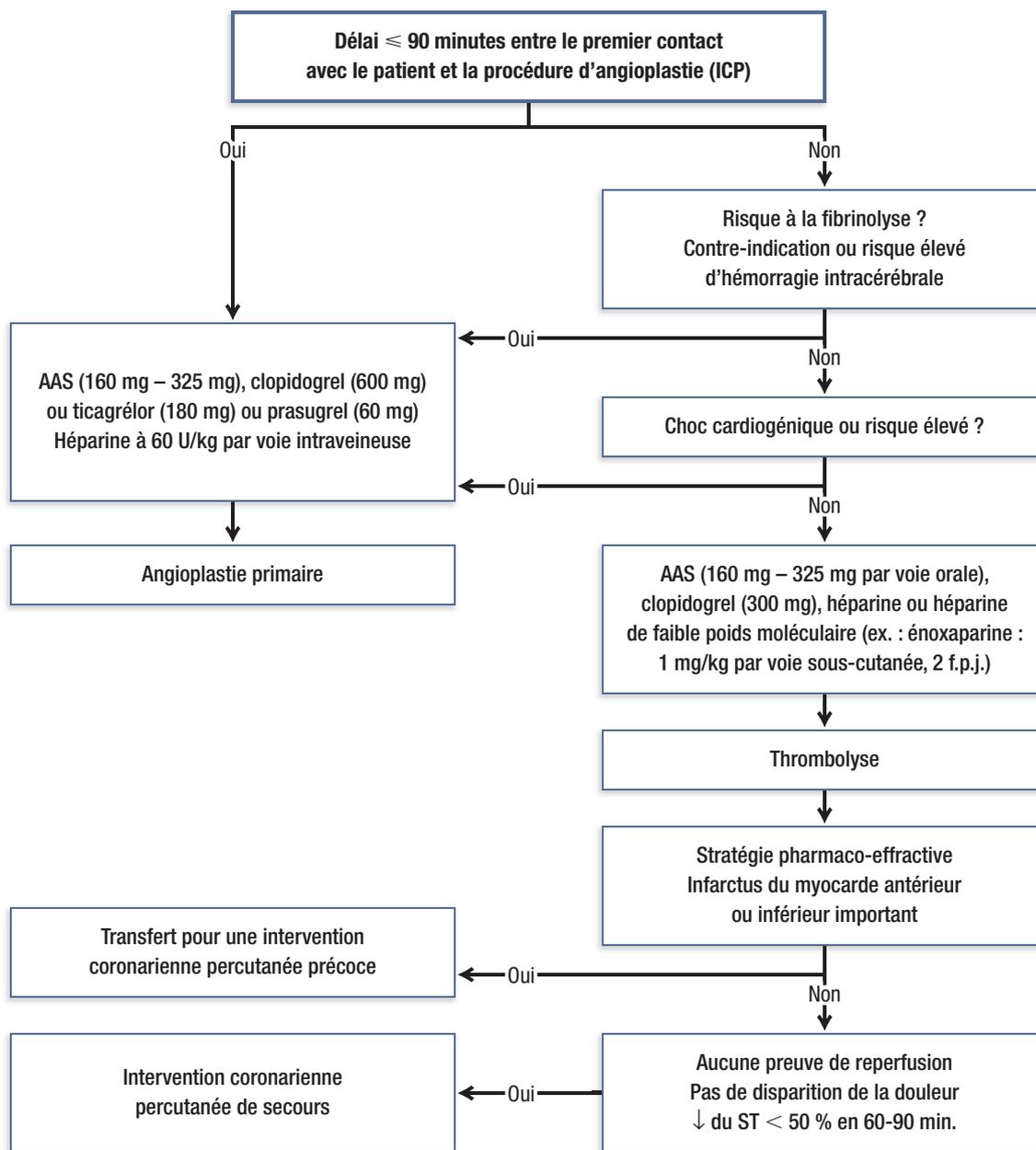
Il est à noter que certaines études, comme l'essai TRANSFER AMI⁶, ont révélé un avantage à transférer les patients avec sus-décalage du segment ST qui avaient subi une thrombolyse en vue d'une coronarographie urgente par rapport à une coronarographie

L'angioplastie primaire est supérieure à la thrombolyse chez les patients en infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST. Cependant, lorsque la stratégie efficace ne peut être mise en œuvre immédiatement, le patient devrait être thrombolysé.

Repère

Figure 1

Priorité du traitement après un infarctus aigu : choix de reperfusion optimale¹



Adapté de : Fitchett DH, Theroux P, Brophy JM et coll. Assessment and management of acute coronary syndromes (ACS): a Canadian perspective on current guideline-recommended treatment – part 2: ST-segment elevation myocardial infarction. *Can J Cardiol* 2011 ; 27 (6 suppl. A) : S402-S412. Reproduction autorisée.

non urgente. Cette approche réduirait de façon significative le taux de nouvel infarctus et d'ischémie récurrente après trente jours.

Le transport d'Alain sera probablement retardé à cause de la tempête. Vous optez donc pour la thrombo-

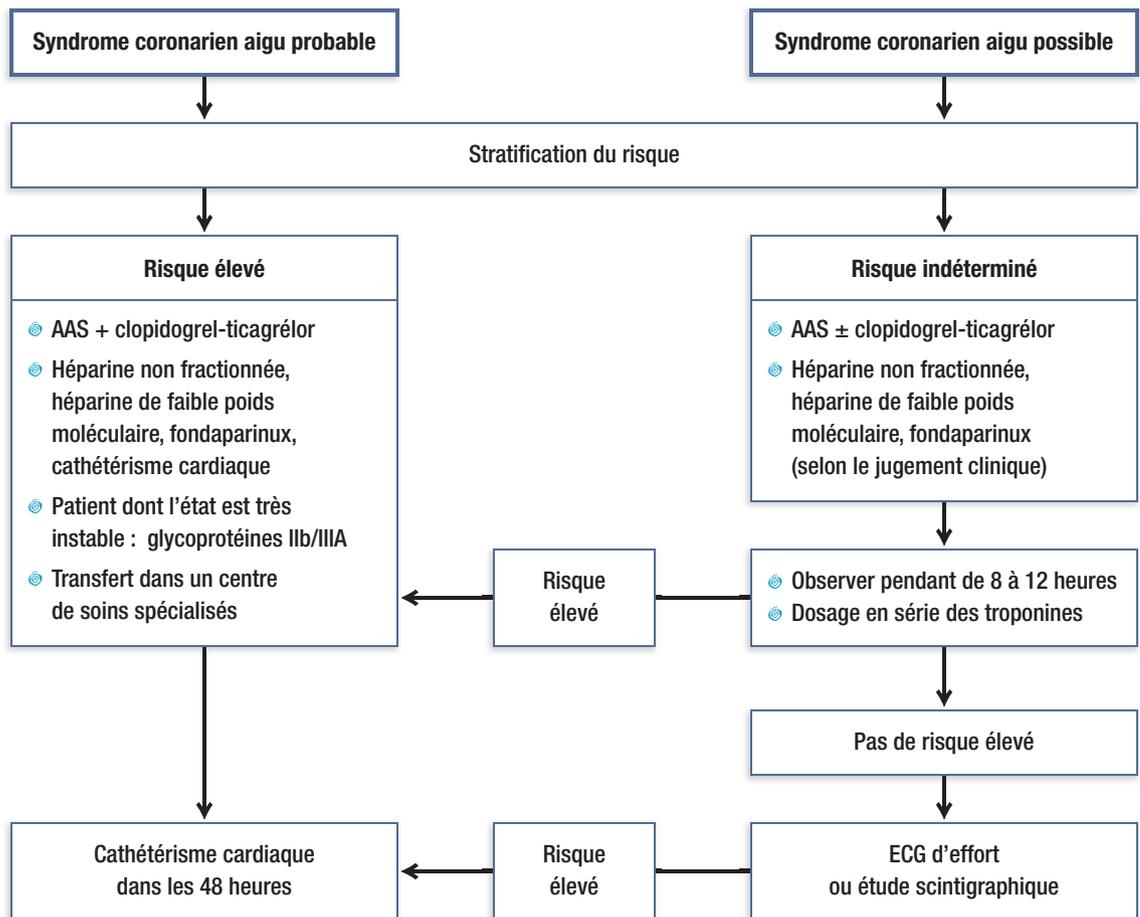
lyse, tout en transférant le patient par la suite puisqu'il s'agit d'un infarctus antérieur.

Inhiber les plaquettes, oui, mais comment ?

Votre deuxième patient, Laurent, 50 ans, a également

Figure 2

Prise en charge du syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST⁵



Adapté de : Fitchett DH, Theroux P, Brophy JM et coll. Assessment and management of acute coronary syndromes (ACS): a Canadian perspective on current guideline-recommended treatment – part 1: Non ST-segment elevation ACS. *Can J Cardiol* 2011 ; 27 (6 suppl. A) : S387-S401. Reproduction autorisée.

une douleur rétrosternale caractéristique. Son ECG présente des sous-décalages diffus du segment ST et le dosage des troponines est positif. Quel traitement devez-vous choisir ?

Comment traiter un syndrome coronarien aigu ?

Tout d'abord, avant de discuter des avantages et des inconvénients des différents antiplaquettaires existants, il est bon de réviser l'approche d'un syndrome coro-

naire aigu. Bien que l'angioplastie soit devenue une méthode très sûre, elle comporte tout de même un certain pourcentage de morbidité et de mortalité. La sélection des patients pour cette intervention est donc importante. Tout patient présentant un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST devrait être classé selon son risque de morbidité et de mortalité subséquent. Les patients dont le risque est très élevé sont ceux qui font de l'insuffisance cardiaque ou qui

Les patients thrombolysés qui ont un risque élevé ou qui ne présentent pas de preuve de reperfusion devraient être transférés dans un centre offrant l'angioplastie.

présentent une hypotension, une arythmie maligne ou une ischémie réfractaire avec changements à l'ECG. Les facteurs de risque élevé sont un sous-décalage du segment ST de plus de 0,5 mm à 1 mm, un sus-décalage transitoire du segment ST ou une inversion de l'onde T profonde et symétrique à l'ECG ou encore un dosage des troponines positif.

Après cette stratification rapide, le traitement du syndrome coronarien aigu peut commencer. Les patients peuvent être traités selon une approche effractive ou subir des tests non effractifs. Pour un algorithme de prise en charge du syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST, voir la *figure 2*⁵.

Le clopidogrel

Différentes options s'offrent au clinicien dont le patient est en syndrome coronarien aigu. Les différents antiplaquettaires en vente au Canada sont indiqués dans le *tableau III*.

Le clopidogrel est un médicament qui a fait ses preuves dans le traitement du syndrome coronarien aigu. Dans l'étude CURE, l'association clopidogrel et AAS diminuait de 11,4 % à 9,3 % l'incidence d'infarctus du myocarde, d'AVC et de décès d'origine cardiovasculaire par rapport à l'association placebo et AAS⁷. Cependant, cet antiplaquettaire comporte certains désavantages. Tout d'abord, il y a un délai dans l'atteinte d'une inhibition plaquettaire adéquate puisque ce médicament doit être converti en un métabolite actif. Deuxièmement, il est difficile de prédire si un patient présentera une réponse faible ou forte puisqu'il existe une importante variabilité interindividuelle d'origine génétique dans la réponse au clopidogrel après la dose de charge et les doses d'entretien. Enfin, le clopidogrel produit un effet antiplaquettaire irréversible et possède une durée d'action prolongée, ce qui complique les choses lors d'une intervention chirurgicale urgente ou d'un saignement important. De nouveaux antiplaquettaires ont donc été créés pour compenser ces désavantages.

Le ticagrélor

Le ticagrélor se lie de façon réversible au récepteur plaquettaire P2Y₁₂ et plus rapidement aux plaquettes que le clopidogrel. L'étude PLATO⁸ a révélé un avantage clinique combiné ainsi qu'une diminution des décès d'origine cardiovasculaire après douze mois par

Tableau III

Antiplaquettaires offerts au Canada*

Voie orale

- ⊕ Acide acétylsalicylique (AAS)
- ⊕ Dipyridamole (Persantine)
- ⊕ Cilostazol (Pletal)
- ⊕ Antagonistes du récepteur P2Y₁₂
 - ⊕ Thiénoxydines
 - Ticlopidine (Ticlid)
 - Clopidogrel (Plavix)
 - Prasugrel (Effient)
 - ⊕ CPTP (Cyclopentyltriazolopyrimidine)
 - Ticagrélor (Brilinta)

Voie intraveineuse

- ⊕ Inhibiteurs des glycoprotéines IIb/IIIa
 - ⊕ Abciximab (Reopro)
 - ⊕ Eptifibatide (Integrilin)
 - ⊕ Tirofiban (Aggrastat)

* Tableau des auteurs.

rapport au clopidogrel dans les cas de syndrome coronarien aigu, avec un taux de saignement similaire. Les doses de ticagrélor sont présentées dans le *tableau II*⁴. Il est à noter que les patients qui avaient déjà reçu un bolus de clopidogrel étaient admissibles à l'étude et recevaient un nouveau bolus de ticagrélor.

Le ticagrélor est cependant contre-indiqué chez les patients en hémorragie active, ayant des antécédents d'hémorragie intracrânienne, souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave ou prenant de façon concomitante un inhibiteur ou un inducteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4 (kétoconazole, ritonavir, rifampine, phénytoïne).

Le ticagrélor n'est pas non plus recommandé en cas de thrombolyse, de bloc auriculoventriculaire du 2^e ou du 3^e degré ou de bradycardie symptomatique⁸. Par ailleurs, il ne devrait pas être employé avec une dose d'AAS de plus de 150 mg, car son efficacité en sera probablement réduite⁸.

Les principaux effets indésirables du ticagrélor sont la bradycardie (6 %) et la dyspnée (14 %)⁸. Le mécanisme en cause dans la dyspnée est inconnu, mais est possiblement en lien avec une médiation par l'adénosine. La dyspnée n'est cependant pas attribuable à une

Tableau IV**Critères pour le diagnostic d'un infarctus du myocarde¹⁰**

Détection d'une élévation ou d'une diminution des biomarqueurs cardiaques avec au moins une valeur au-dessus du 99^e percentile de la valeur de référence supérieure avec au moins un des critères suivants :

- symptômes d'ischémie ;
- nouveaux changements du segment ST ou de l'onde T ou bloc de branche gauche *de novo* ;
- nouvelles ondes Q à l'ECG ;
- nouvelle perte de myocarde viable à l'examen d'imagerie ou anomalies régionales de la contractilité ;
- thrombus coronarien à l'angiographie.

apparition ou à une aggravation de la maladie cardiaque ou pulmonaire. Elle survient en général en début de traitement et disparaît la plupart du temps au bout de dix à quatorze jours. Il faut cesser le ticagrélor cinq jours avant une intervention chirurgicale ou une opération non urgente⁸.

Le prasugrel

Le prasugrel se lie au même récepteur plaquettaire que le clopidogrel, mais inhibe les plaquettes plus rapidement. L'étude TRITON-TIMI 38⁹ a montré un avantage clinique du prasugrel sur le clopidogrel chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu traités par une méthode effractive après l'établissement de l'anatomie coronarienne. En effet, contrairement à l'étude sur le ticagrélor, dans laquelle le médicament était administré à l'urgence, le protocole de cette étude nécessitait une connaissance de l'anatomie coronarienne avant l'administration du prasugrel. C'est pourquoi il est recommandé de donner le prasugrel qu'au moment de la coronarographie aux patients ayant fait un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST. Cette limitation ne s'applique pas aux patients

Tableau V**Différents types d'infarctus du myocarde¹⁰**

Type 1 :	infarctus du myocarde spontané
Type 2 :	infarctus du myocarde causé par une discordance entre l'apport et la demande
Type 3 :	infarctus du myocarde causant la mort avant qu'un dosage des biomarqueurs ne puisse être effectué
Type 4a :	infarctus du myocarde lié à une intervention percutanée
Type 4b :	infarctus du myocarde lié à une thrombose de tuteur
Type 5 :	infarctus du myocarde lié à un pontage

ayant fait un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST chez qui le prasugrel peut être administré à l'urgence.

Certains groupes de patients de l'étude TRITON présentaient un risque plus élevé de saignement. Le prasugrel est donc contre-indiqué en cas d'antécédents d'AVC ou d'AIT, chez les patients de plus de 75 ans ainsi que chez ceux pesant moins de 60 kg⁹. Les doses de prasugrel sont présentées dans le *tableau II*⁴.

Le principal effet indésirable du prasugrel est une réaction allergique. Il existe d'ailleurs une sensibilité croisée entre le prasugrel et le clopidogrel.

Il faut cesser le médicament sept jours avant une intervention chirurgicale ou une intervention non urgente⁹.

Pour en savoir plus, veuillez lire l'article de D^r Michel Lapierre et de M^{me} Kim Messier intitulé : « Les nouveaux antiplaquettaires – Brillants et efficaces » publié dans le numéro de juillet 2012 du *Médecin du Québec*.

Étant donné les résultats de l'ECG et une augmentation du taux de troponines, vous optez pour une approche effractive chez Laurent et pour un traitement par l'héparine, l'AAS et le ticagrélor.

Le diagnostic d'infarctus du myocarde nécessite une hausse du taux de troponines accompagnée de signes ou de symptômes d'ischémie myocardique.

Repère

Tableau VI**Causes d'élévation des taux de troponines¹⁰**

- ⊗ Lésion liée à un infarctus du myocarde primaire
 - ⊕ Rupture de plaque
 - ⊕ Formation d'un thrombus dans une artère coronaire
- ⊗ Lésion causée par une discordance entre l'apport et la demande
 - ⊕ Tachy- ou bradyarythmies
 - ⊕ Dissection aortique ou maladie grave de la valve aortique
 - ⊕ Choc cardiogénique, hypovolémique ou septique
 - ⊕ Défaillance respiratoire importante
 - ⊕ Anémie importante
 - ⊕ Spasme coronarien
- ⊗ Lésion non attribuable à un infarctus du myocarde
 - ⊕ Contusion cardiaque, intervention chirurgicale, ablation, impulsion d'un stimulateur cardiaque ou choc d'un défibrillateur
 - ⊕ Myocardite
- ⊗ Lésion myocardique multifactorielle ou de nature indéterminée
 - ⊕ Défaillance cardiaque
 - ⊕ Cardiomyopathie de stress (Takotsubo)
 - ⊕ Embolie pulmonaire importante
 - ⊕ Sepsis
 - ⊕ Insuffisance rénale
 - ⊕ Maladie neurologique grave aiguë
 - ⊕ Exercice important

Infarctus primaire ou secondaire, telle est la question !

Votre troisième patient, Rémi, 42 ans, sans antécédents, ressent une douleur rétrosternale depuis deux heures. À l'arrivée, il est en fibrillation auriculaire à 180 battements par minute. Sa douleur disparaît lorsque vous ralentissez sa fréquence cardiaque. Son taux de troponines est légèrement élevé. A-t-il eu une crise cardiaque ?

Le dosage des troponines constitue un outil très sensible pour détecter les lésions myocardiques. Cependant, selon le tableau clinique, les résultats peuvent compliquer le diagnostic, car certains patients ont une élévation bien que le reste du tableau clinique ne semble pas du tout pointer vers un diagnostic de syndrome coronarien aigu.

Pour uniformiser la description d'infarctus du myocarde, plusieurs sociétés internationales en ont établi conjointement la troisième définition universelle¹⁰. Selon ce document, le terme « infarctus du myocarde » correspond à une nécrose du myocarde dans le cadre d'un scénario clinique compatible avec une ischémie myocardique. Les critères énumérés au *tableau IV*¹⁰ correspondent au diagnostic d'infarctus du myocarde.

Cinq types d'infarctus du myocarde sont reconnus (*tableau V*)¹⁰. Différentes causes d'élévation du taux de troponines sont énumérées dans le *tableau VI*¹⁰. Il est à noter que les deux premières causes seulement du tableau (rupture de plaque et formation d'un thrombus dans une artère coronaire) correspondent à un infarctus du myocarde de type 1 réel. Seuls les patients faisant un infarctus du myocarde de type 1 bénéficient d'un traitement courant du syndrome coronarien aigu. En cas d'infarctus du myocarde de type 2, l'important est de traiter le problème primaire ayant causé l'infarctus.

En interrogeant Rémi, vous déterminez qu'il n'a aucun facteur de risque cardiovasculaire. Comme vous avez une bonne cause pour l'élévation du taux de troponines (tachycardie importante), vous concluez que votre patient a eu un infarctus de type 2. Vous continuez donc à traiter sa fibrillation auriculaire et simultanément poursuivez l'évaluation d'une maladie coronarienne sous-jacente. 📡

Date de réception : le 14 mars 2013

Date d'acceptation : le 12 avril 2013

Le D^{rs} Nicolas Thibodeau-Jarry et Richard Gallo n'ont déclaré aucun intérêt conflictuel.

Pour en savoir plus – Guide de pratique

Fitchett D, Thérioux P. *Prise en charge des syndromes coronariens aigus. Guide destiné aux professionnels de la santé canadiens. Guide clinique*. 2^e éd. Toronto : Elsevier Canada. Site Internet : <http://supplements.onlinecjc.ca/Content/PDF/Management-of-ACS-2nd-Edition-French.pdf> (Date de consultation : avril 2013).

Bibliographie

1. Fitchett DH, Theroux P, Brophy JM et coll. Assessment and management of acute coronary syndromes (ACS): a Canadian perspective on current guideline-recommended treatment – Part 2: ST-segment elevation myocardial infarction. *Can J Cardiol* 2011 ; 27 (6 suppl. A) : S402-S412.
2. Statistique Canada. *Mortalité : liste sommaire des causes 2008*. Ottawa : Statistique Canada ; 2011. 146 p.

Summary

At the Heart of Myocardial Infarction Management: Definition, Thrombolysis and New Antiplatelet Agents.

Primary angioplasty is the treatment of choice for patients presenting with STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction). However, when primary angioplasty is unavailable or inaccessible within a reasonable amount of time, patients with acute myocardial infarction must be revascularized in a timely fashion with thrombolytics. Ticagrelor and prasugrel are new antiplatelet agents that have shown proven benefits over clopidogrel, in part because of their faster platelet inhibition. Finally, troponin elevation should be associated with signs or symptoms of myocardial ischemia in order to detect myocardial infarction.

3. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A et coll. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278 (23): 2093-8.
4. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim D et coll. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127 (4): e362-e425.
5. Fitchett DH, Theroux P, Brophy JM et coll. Assessment and management of acute coronary syndromes (ACS): a Canadian perspective on current guideline-recommended treatment – Part 1: Non ST-segment elevation ACS. *Can J Cardiol* 2011; 27 (suppl. A): S387-S401.
6. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B et coll. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 360 (26): 2705-18.
7. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et coll. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345 (7): 494-502.
8. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et coll. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361 (11): 1045-57.
9. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et coll. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357 (20): 2001-15.
10. Thygesen K, Alpert JS, Saffe AS et coll. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33 (20): 2551-67.