

THROMBOLYSE PRE-HOSPITALIERE : MODALITES PRATIQUES

K. Tazarourte, C. Imbernon, L. Goix. SAMU 77 SMUR Melun Hôpital Marc Jacquet 77000 Melun.

INTRODUCTION

Les agents thrombolytiques (AT) ont pour finalité commune la dégradation de la fibrine, composant essentiel du caillot. Bien qu'une fibrinolyse physiologique spontanée existe, c'est l'administration intraveineuse des AT qui permet la lyse rapide du thrombus. Le principe de base de la thrombolyse intraveineuse est l'administration d'un des activateurs du plasminogène qui génère la production de plasmine permettant la dégradation de la fibrine et la dissolution du caillot. La fibrino-spécificité d'un thrombolytique (action essentielle sur la fibrine et non sur le fibrinogène ou les facteurs de la coagulation) est une qualité recherchée (réduction des risques hémorragiques et efficacité accrue sur le caillot). Par ailleurs, les AT exercent paradoxalement un effet prothrombotique inhérent à leur mécanisme d'action, ce qui justifie en partie l'intérêt des agents antithrombotiques comme traitement adjuvant de la thrombolyse [1].

1. THROMBOLYTIQUES DISPONIBLES

1.1. STREPTOKINASE

Il s'agit d'une molécule produite par une souche de streptocoques. Elle agit indirectement sur le plasminogène pour former un complexe activateur non fibrino-spécifique. La streptokinase peut entraîner des réactions allergiques.

1.2. ACTIVATEURS DIRECTS DU PLASMINOGENE

L'altéplase (rtPA) a une demi-vie de 4 à 5 minutes et une fibrino-spécificité supérieure au rétéléplase (rPA) dont la demi-vie est de 18 minutes. Le ténecteplase (TNK-tPA) possède la demi-vie la plus longue (20 minutes) et la meilleure fibrino-spécificité.

2. THROMBOLYTIQUES EN COURS D'EXPERIMENTATION

La recherche est très active pour disposer d'un produit susceptible d'être administré en bolus simple et d'avoir une capacité optimale de désobstruction artérielle avec le moins de complications possibles. Le lanotéplase (nPA) et la staphylokinase sont en cours d'expérimentation clinique, d'autres produits (activateur du plasminogène de chauve-souris, recombinants chimériques,..) en sont à la phase expérimentale.

3. INDICATION EN PRE-HOSPITALIER

La décision d'utiliser un traitement thrombolytique repose sur un ensemble d'éléments diagnostiques fiables. En réanimation pré-hospitalière, l'absence d'imagerie médicale limite le débat à la pathologie coronarienne et éventuellement l'embolie pulmonaire massive en état de choc.

4. L'INFARCTUS DU MYOCARDE (IDM)

L'occlusion coronaire secondaire à la formation d'un thrombus sur une plaque d'athérome pré-existante est responsable de 90 % des IDM. Les conséquences myocardiques de l'occlusion coronaire aiguë sont immédiates et redoutables (akinésie du territoire ischémique, arythmies ventriculaires...) mais potentiellement réversibles. En l'absence de repermeabilisation rapide de l'artère coronaire, l'évolution se fait vers la nécrose (irréversible). Dans ce cadre, la thrombolyse intraveineuse est un acte thérapeutique devenu incontournable depuis la publication des résultats des grandes études contrôlées conduites au cours des années 80. Ces études concernaient l'administration d'un AT à la phase hospitalière et la plupart d'entre elles suggérait un bénéfice en terme de mortalité d'autant plus important que le traitement était institué précocement après le début des symptômes [2].

4.1. HYPOTHESE DE L'ARTERE OUVERTE

En 1993, l'étude angiographique (2 431 patients) Gusto [3] a démontré la relation entre la restauration rapide de la perméabilité de l'artère coronaire occluse (jugée 90 min après la thrombolyse), la qualité de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la mortalité à 30 jours. Ce bénéfice sur la mortalité immédiate et retardée n'est valable que lorsque la thrombolyse restaure un flux coronarien normal, non retardé (grade TIMI 3) ; la restauration d'un flux incomplet ou retardé (grade TIMI 1 ou 2) est de mauvais pronostic comparable à celui de l'absence de recanalisation [4-5].

4.2. «NO-REFLOW»

La recanalisation complète de l'artère coronaire n'est pourtant pas toujours synonyme de reperfusion tissulaire myocardique. Ce phénomène dit de «no-reflow» ne serait pas rare et aurait une incidence pronostique péjorative [6].

4.3. FACTEUR TEMPS

La corrélation entre précocité du traitement par AT et mortalité est démontrée chez un collectif de 39 833 patients [7]. Une méta-analyse reprenant 22 études (50 246 patients) [8] confirme un gain significatif de survie chez les patients qui sont traités les 2 premières heures de l'apparition des symptômes (44 % de réduction de mortalité si délai de thrombolyse < 2 heures du début de douleur vs 22 % si thrombolyse effectuée au delà des 2 premières heures). Dans cette étude, le bénéfice de la thrombolyse est prédominant lors de la 1^e heure de l'apparition des symptômes (65 vies sauvées pour 1 000 patients traités) (Figure 1).

4.4. DEBUT DE LA THROMBOLYSE PRE-HOSPITALIERE (TPH)

4.4.1. FAISABILITE DE LA TPH

Les premières études ont été effectuées en Israël et en Europe par des équipes médicales composées de cardiologues ou rattachées à des services de soins intensifs cardiologiques. Aux USA, les premières tentatives de TPH sont confiées à des «paramédics» après transmission téléométrique de l'électrocardiogramme (ECG) et décision du cardiologue de l'hôpital référent. En France, la décision et la réalisation d'un traite-

ment «cardiologique» par des médecins non-cardiologues a suscité de multiples réflexions. De nombreuses études préliminaires à faible collectif de patients ont été menées, toutefois c'est l'étude EMIP (European Myocardial Infarction Project Group) [9], en 1993, qui va valider la faisabilité de la TPH. Dans cette étude européenne randomisée en double aveugle incluant 5 469 patients (3 000 en France) suspects d'IDM en cours de constitution, la thrombolyse a été effectuée soit dès la phase pré-hospitalière soit à l'hôpital. Cette étude montre que les médecins des unités mobiles d'urgence sont aussi fiables que les cardiologues pour porter le diagnostic d'IDM en cours de constitution et initier une thrombolyse intraveineuse. Le gain de temps moyen de la TPH par rapport à une thrombolyse hospitalière est de 60 minutes (130 min vs 190 min). Cependant, dans l'étude, ce gain de temps n'est pas corrélé à une réduction significative de mortalité globale à 30 jours (9,7 % vs 11,1 % $p = 0,08$). Toutefois l'analyse du sous-groupe des patients dont la TPH a permis un gain de temps > 90 minutes montre une réduction significative de mortalité et la mortalité cardiovasculaire est plus faible dans le groupe TPH.

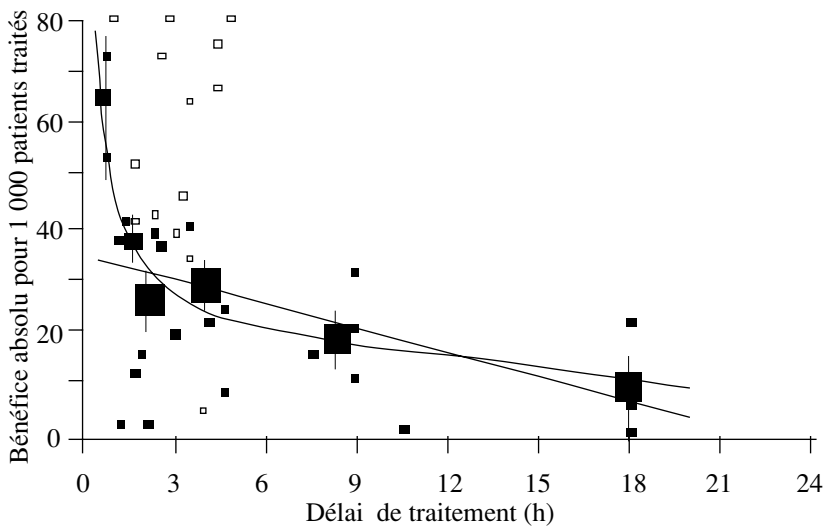


Figure 1 : Réduction de la mortalité à 35 jours en fonction du délai de traitement d'après Boersma [8].

4.4.2. BÉNÉFICE DE LA TPH

Ce bénéfice est confirmé par une méta-analyse [10] reprenant les 6 principaux essais randomisés de TPH comparée à la thrombolyse hospitalière (6434 patients). Une réduction significative de mortalité hospitalière (17 %) en faveur de la TPH est retrouvée (gain de temps de 60 minutes). Ainsi, la TPH précoce doit pouvoir être proposée à tout patient qui le justifie.

4.5. PRATIQUE DE LA TPH A L'HEURE ACTUELLE EN FRANCE

Selon le recueil de données STIM-SAMU 1997 [11] (1 102 patients inclus auprès de 108 SMUR), 25 % des patients pris en charge par le SMUR pour IDM bénéficient d'une TPH et 31 % d'une angioplastie de 1^e intention. Pour 44 % d'entre eux, aucune stratégie de reperfusion n'est proposée, alors que la moitié de ces patients était éligible à la thrombolyse. Le délai moyen entre le début de la douleur et le début de la TPH est

de 135 min. Le délai entre l'arrivée du SMUR et le début de thrombolyse «délai de traitement» est de 40 minutes.

Les résultats préliminaires (905 IDM pris en charge en 9 mois) du registre ESTIM (Evaluation des Stratégies Thérapeutiques dans l'Infarctus du Myocarde) mis en place en Ile de France en 2000 pour évaluer la prise en charge des IDM par les 8 SAMU et les 40 SMUR franciliens, montrent que 51 % des patients ont appelé moins de 2 h après la première douleur, mais trop peu (30 %) contactent directement le SAMU-Centre 15. Une stratégie de reperfusion n'est proposée que chez 59 % de ces patients (23 % TPH). Lorsque la TPH est effectuée le délai moyen est de 125 minutes après le début de la douleur. De fait, la TPH reste largement sous employée dans la pratique des SAMU-SMUR.

4.6. CHOIX DU THROMBOLYTIQUE

L'essai GUSTO 1 (41 000 patients) [12] a démontré la supériorité du rtPA (Actilyse®) sur la streptokinase concernant la mortalité à 30 jours (6,3 % vs 7,3 % $p = 0,001$) et à 1 an (9,1 % vs 10,1 % $p = 0,01$) [13]. A la 90^e minute, l'altéplase permettait l'obtention d'un grade TIMI 3 chez 54 % des patients (32 % avec la streptokinase). Le mode d'administration recommandé était l'injection d'un bolus de 15 mg suivie d'une perfusion en 90 minutes d'une dose maximale de 85 mg adaptée au poids. Le besoin de simplification du mode d'administration de l'AT va s'imposer. Dans l'étude GUSTO-1, 12 % des patients thrombolysés par rtPA vont être victimes d'une erreur (de posologie ou de vitesse d'administration du produit) qui va influencer sur la mortalité (7,7 % en cas d'erreur vs 5,5 % quand le patient reçoit une prescription correcte $p < 0,001$) [14]. L'administration d'un AT en bolus comporte beaucoup d'avantages : réduction du temps de latence entre la prise de décision d'une TPH et sa réalisation effective («délai de traitement»), diminution de la quantité de matériels nécessaires (seringues auto-pousseuses) à l'administration du produit, calcul simplifié de la posologie et obtention d'une efficacité plus rapide. Dans cette optique, Le rtPA testé en double bolus de 50 mg (étude COBALT) expose à un risque accru de complications hémorragiques intra-cérébrales et à une surmortalité à 30 jours imposant l'arrêt prématuré de l'étude [15]. Le rétéplase (Rapilysin®) n'a pas démontré sa supériorité par rapport au rtPA [16]. L'étude ASSENT-2 [17] comparant le rtPA (dose ≤ 100 mg adaptée au poids en 90 min) au TNK-tPA (bolus unique de 0,5 mg.kg⁻¹ sans dépasser 50 mg) sur la mortalité à 30 jours chez un collectif de 17 000 patients inclus pour IDM, confirme une efficacité similaire des deux produits (6,15 % vs 6,18 %). Néanmoins, dans le sous-groupe des patients dont le délai «douleur-traitement» est > 4 heures, le TNK-tPA est plus efficace que le rtPA (7 % vs 9,2 % $p = 0,018$) : la fibrino-spécificité du TNK-tPA explique probablement cette meilleure efficacité sur un caillot «vieilli» donc plus riche en fibrine. Le suivi à 1 an (résultats préliminaires) confirme l'équivalence de mortalité (9,2 %) des deux AT et le bénéfice du TNK-tPA pour les patients traités après la 4^e heure est conservé à 1 an. Les taux de TIMI 3 entre rtPA et TNK-tPA à 60 et à 90 minutes étaient respectivement de 48,2 % vs 54,5 % (NS) et de 62,7 % vs 62,8 % (NS) [18]. Il est intéressant d'observer que, dans cette étude angiographique, l'efficacité maximale du TNK-tPA se situe toujours à 90 minutes de l'injection.

4.7. RISQUES DE LA THROMBOLYSE

4.7.1. COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES

C'est le principal problème du traitement thrombolytique. Dans l'étude GUSTO-1, les complications hémorragiques sévères et/ou nécessitant une transfusion sanguine ont concerné 10 à 15 % des patients [19], 77 % des hémorragies survenaient les 24 pre-

nières heures suivant la thrombolyse. Les hémorragies cérébrales intéressent 1,4 % des patients thrombolysés et font toute la gravité pronostique des complications hémorragiques (72 % de décès ou d'handicap résiduel) [20]. Un certain nombre de facteurs prédictifs de survenue d'une complication hémorragique ont été relevés : l'âge, le faible poids corporel, le sexe féminin, les antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) et l'hypertension artérielle. Dans l'étude ASSENT-2 [17], l'utilisation du TNK-tPA (comparé au rtPA) diminue la fréquence des saignements sévères extra-cérébraux (4,66 % vs 5,94 % $p = 0,0002$) mais pas celle des hémorragies intra-cérébrales (0,93 % vs 0,94 %). Le pourcentage d'AVC ischémique est identique avec les deux produits (0,70 %).

4.7.2. COMPLICATIONS CARDIAQUES

10 % des patients vont présenter un trouble du rythme ou de conduction dans l'étude STIM SAMU [11], une fibrillation ventriculaire (FV) est observé chez 2,5 % des patients dans EMIP [9]. Parmi les patients de GUSTO-1 [21], 10,2 % ont eu une arythmie ventriculaire qui va influencer sur la mortalité à 30 jours et à 1 an. Dans cette étude, l'âge avancé, une hypertension artérielle, un antécédent d'IDM, une insuffisance cardiaque sont des facteurs de risques de FV. Malgré l'apparente fréquence d'arythmie ventriculaire, l'administration intraveineuse préventive de lidocaïne n'a pas fait la preuve de son intérêt [22]. L'existence d'un bloc auriculo-ventriculaire (BAV), même sévère, rend encore plus urgente la TPH. Lors d'un BAV II ou III mal toléré et résistant à l'atropine, l'entraînement électro-systolique externe trouve sa justification.

4.8. CRITERES POUR ADMINISTRER UNE TPH A UN PATIENT VICTIME D'UN IDM

La TPH ne s'adresse qu'à une population de patients dont le diagnostic est quasi formel basé sur des critères précis et dont le rapport bénéfice/risque a été évalué.

4.8.1. DIAGNOSTIC D'IDM

Il est basé sur la clinique et un ECG 16 dérivation. La présence d'une douleur thoracique plus ou moins typique durant plus de 20 minutes et résistante (soulagement absent ou incomplet) à l'administration d'une à deux bouffées d'un spray sub-lingual de trinitrine (TNT) est fortement évocatrice d'une insuffisance coronarienne aiguë. L'interrogatoire du patient et/ou de l'entourage et un examen clinique complet doivent être réalisés en vue de :

- Dépister des éléments confirmant ou infirmant l'hypothèse initiale (attention aux autres étiologies de douleur thoracique).
- Rechercher des critères de gravité.
- Eliminer d'éventuelles contre-indications à la TPH.
- Evaluer le rapport bénéfice/risque de la TPH pour ce patient.

L'ECG 16 dérivation, en dehors de tout rythme électro-entraîné, effectué avant et après le test à la TNT, permet le diagnostic d'IDM (sus-décalage du ST $\geq 0,1$ à $0,2$ mV dans au moins deux dérivation contiguës avec images en miroir inconstantes), de dépister les complications rythmologiques et de constituer un tracé de référence. Dans l'étude EMIP [9], l'association d'une douleur thoracique et d'un tracé ECG précédemment décrits, confirme dans 90 % des cas un IDM avec élévation enzymatique (les 10 % restants sont des syndromes coronariens). Le gain de mortalité d'une thrombolyse pour un patient est exclusivement corrélé à la présence d'un sus-décalage du segment ST ou d'un bloc de branche gauche (BBG) d'apparition récente [2]. Ainsi, même si la douleur est typique, il n'y a pas d'indication à pratiquer une TPH en l'absence d'élévation du segment ST ou de BBG récent à l'ECG. Le dosage des marqueurs biochimiques (Troponine) en pré-hospitalier n'a pas d'intérêt dans la prise de décision d'une TPH [23].

Le délai de début de la douleur est parfois difficile à faire préciser (angor instable précédant l'IDM) et peut être long, toutefois en présence de signes de souffrance myocardique il existe un bénéfice à thrombolysier les patients même au delà de la 12^e heure du début d'apparition des symptômes [24].

4.8.2. CONTRE-INDICATIONS A LA TPH

4.8.2.1. Contre-indications absolues

Quelle que soit la situation, la TPH ne pourra pas être pratiquée chez un patient ayant des antécédents d'AVC hémorragique ou ischémique, d'atteinte cérébrale (ancienne ou récente, traumatique ou non) ou présentant un risque de saignement actif.

4.8.2.2. Contre-indications relatives

La décision de TPH doit être raisonnée et tenir compte de l'environnement logistique (une angioplastie est-elle rapidement accessible ?) et du rapport bénéfice/risque que la TPH entraîne pour le patient. Les patients âgés sont, plus souvent que les autres, privés de TPH en raison d'un risque accru d'hémorragie cérébrale [11], alors même que ces patients sont à plus haut risque de mortalité (âge > 85 ans = 30,5 % de mortalité vs 3 % si âge < 65 ans) et peuvent en tirer le plus de bénéfice [25]. Les diabétiques ont trop souvent été exclus de la TPH par crainte d'un risque de saignement intra-oculaire or en l'absence d'une rétinopathie proliférative documentée, il n'y a pas de risque majoré de saignement [26]. En présence d'une ponction de gros vaisseaux ou d'injections intramusculaires récentes chez un patient, la TPH peut et doit s'envisager surtout si c'est la seule procédure de reperfusion disponible dans un délai acceptable. Enfin, en l'absence de coronarographie rapidement disponible, la réanimation cardio-pulmonaire d'un patient dont le diagnostic d'IDM a été prouvé avant l'arrêt cardio-respiratoire ne contre-indique pas la TPH [27].

4.9. CRITERES D'EFFICACITE DE LA TPH

Bien que les AT aient fait la preuve de leur efficacité pour obtenir une recanalisation complète dans 60 % des cas, il reste 40 % de patients pour lesquels la thrombolyse est inefficace. Chez ces patients, une angioplastie de sauvetage précoce s'impose [28]. Il importe donc de détecter les échecs de thrombolyse, idéalement dès la phase pré-hospitalière. La disparition de la douleur et la résolution complète du sus-décalage du segment ST (régression du sus-décalage ≥ 70 % par rapport à l'ECG initial) traduisent une recanalisation coronaire TIMI 3 dans 79 % des cas. La résolution partielle (régression de 30 à 70 %) ou nulle (≤ 30 %) du sus-décalage du ST est corrélée à un échec de thrombolyse [29]. Si la relation entre régression du sus-décalage du ST et échec de thrombolyse est avérée, le moment optimal pour en juger n'est pas clairement établi : les AT obtenant un taux de flux TIMI 3 maximal à 90 minutes, dans l'état actuel des connaissances il est licite de se baser sur l'ECG à la 90^e minute du début de thrombolyse pour juger de la régression du sus-décalage du ST. Par ailleurs, le segment ST est un bon reflet de la qualité de la reperfusion myocardique quand la recanalisation coronaire est effectuée [30].

Le monitoring continu du segment ST est séduisant en théorie, mais sa pratique en pré-hospitalier n'a pas été validée. Pour certains, à l'avenir, un dosage enzymatique de troponine, myoglobine et CPK effectué à la 60^e minute du début de la thrombolyse permettrait de détecter la quasi-totalité des échecs [31]. La reperfusion myocardique s'accompagne d'une augmentation significative d'extrasystoles ventriculaires (ESV), de tachycardie ventriculaire (TV) et de rythme idio-ventriculaire accéléré (RIVA), toutefois leur présence ou leur absence ne permet pas de conclure formellement à la qualité de recanalisation coronaire [32]. En pratique, la persistance de la douleur et/ou l'absen-

ce de régression complète du sus-décalage du segment ST à 90 minutes du début de la TPH traduit un échec de thrombolyse et doit faire diriger le patient vers une table d'angioplastie coronarienne.

4.10. ASSOCIATION TPH-ANGIOPLASTIE D'EMBLEE

La coronarographie reste le meilleur moyen pour s'assurer de la qualité de recanalisation coronaire après une TPH. L'association d'une TPH suivie d'une angioplastie immédiate, permettrait une réduction de mortalité immédiate et retardée [33].

4.11. TPH ET CHOC CARDIOGENIQUE

La fréquence du choc cardiogénique est faible (7 % dans l'étude GUSTO) mais la mortalité est très élevée (60 %). Le moyen le plus sûr de lutter contre le choc cardiogénique est de prévenir son apparition en proposant une technique de reperfusion rapide (thrombolyse) [34]. Lorsqu'il est constitué, une prise en charge «volontariste» de reperfusion coronaire (angioplastie + Contre-pulsion par ballonnet intra-aortique (CPBIA) et pontage coronarien si besoin) comparée à un traitement médical exclusif (AT +CP-BIA) améliore la survie à 1 an [35]. En pratique, si le délai d'acheminement d'un patient en état de choc cardiogénique vers un plateau technique cardiologique va être présumé long, la thrombolyse se conçoit comme une tentative de désobstruction coronarienne qui sera complétée par angioplastie dès que possible.

4.12. TRAITEMENTS ADJUVANTS A LA THROMBOLYSE

4.12.1. ANTITHROMBOTIQUES

Leur rôle est essentiel pour prévenir la reformation du thrombus après thrombolyse.

4.12.1.1. *Antiagrégants plaquettaires*

Depuis ISIS 2 [36], l'utilisation de l'aspirine est obligatoire (réduction de mortalité de 23 % utilisée seule, avec un effet additif lors de l'association AT - aspirine). Dans une étude récente sur 22 572 patients inclus pour IDM, la mortalité hospitalière des 1 767 patients (8 %) qui n'avaient pas reçu d'aspirine à la phase aiguë était 3 fois plus élevée que ceux qui en avaient bénéficié [37]. La posologie recommandée est de 165 à 350 mg par voie intraveineuse [30]. Les inhibiteurs des glycoprotéines IIb/IIIa (antiG-PIIb/IIIa) associés aux AT ont une action synergique (vitesse, efficacité et durée de reperfusion). Deux études cliniques récentes [38-39] confirment l'intérêt de cette association en termes de recanalisation de l'artère coronaire, sans majoration du risque hémorragique à la condition d'utiliser les AT à demi-doses. Toutefois leur usage en pratique clinique ne peut être recommandé avant les résultats d'études complémentaires (GUSTO-4 et ASSENT-3 avec leurs bras pré-hospitaliers).

4.12.1.2. *Anticoagulants*

L'héparine administrée par voie intraveineuse dès le début de la thrombolyse est indispensable avec le rtPA ou le TNK-tPA. La réduction des doses habituelles semble diminuer le nombre d'hémorragies intra-crâniennes [30]. Les héparines de bas poids moléculaire (dont l'utilisation est validée dans l'angor instable et l'infarctus sans onde Q) sont à l'étude à la phase aiguë de l'IDM (ASSENT-3).

4.12.2. BETA-BLOQUANTS

L'administration précoce des bêta-bloquants permet de réduire la taille de la nécrose, le taux combiné de récurrence d'infarctus et de décès [40]. Toutefois, leur utilisation dans le cadre de l'urgence n'étant pas dénuée de risques, il semble raisonnable d'attendre la stabilisation de l'état clinique du patient et, en l'absence de contre-indications, de débiter le traitement par voie orale [41].

4.12.3. DERIVES NITRES ADMINISTRES PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Les dérivés nitrés n'ont pas montré d'effet sur la mortalité des patients thrombolyés [42] et sont contre-indiqués dans l'infarctus inférieur avec ou sans extension ventriculaire droite. Leur utilisation se justifie en cas d'hypertension artérielle, de récurrences ischémiques ou d'insuffisance cardiaque sans état de choc.

4.12.4. ANTALGIQUES

Bien que la douleur soit le témoin de la persistance de phénomènes ischémiques, le traitement symptomatique de celle-ci pour diminuer ses effets délétères (augmentation de la consommation en oxygène du myocarde) se justifie. Il est préférable de recourir à la morphine intraveineuse titrée.

4.13. ASPECTS PRATIQUES DE LA TPH EN 2001 [30]

- Mise en place de deux voies veineuses de bon calibre avec sérum physiologique en garde veine.
- Electrocardioscope continu avec défibrillateur en ordre de marche et entraînement électro-systolique disponible.
- Monitoring continu non invasif de la pression artérielle.
- Prélèvements sanguins (NFS, hémostase, groupe sanguin...).
- Si pas de contre-indications : TNK-tPA (Metalyse®) en bolus intraveineux unique en 5 à 10 secondes de 0,5 mg.kg⁻¹ sans dépasser 50 mg (seringue graduée par tranche de 10 mg).
- Aspégic per os ou IV 165 à 325 mg.
- Héparine standard avec un bolus de 60 U.kg⁻¹ et 12 U.kg⁻¹.h⁻¹ à la seringue auto-pousseuse sans dépasser 4 000 U en bolus et 800 U.h⁻¹ si le poids est ≤ 67 kg et 5 000 U en bolus et 1 000 U.h⁻¹ si le poids est > 67 kg. Le TCA sera contrôlé à la 6^e heure (1,5 à 2,5 fois le témoin) NB : si le patient est déjà sous anticoagulant ne pas administrer le bolus initial.
- Morphine titrée IV si besoin.
- Thérapeutiques (Lydocaïne, cordarone...) anti-arythmiques prêtes si besoin.
- Trinitrine IV 0,5 à 2 mg.h⁻¹ en l'absence de contre-indication.
- ECG à 90 minutes : pas de normalisation → angioplastie de sauvetage.
- Si contre-indications : angioplastie primaire

5. AUTRES INDICATIONS DE TPH

La TPH dans le cadre d'une embolie pulmonaire menaçant le pronostic vital peut se concevoir sur un faisceau d'arguments diagnostiques, mais reste du domaine de l'exceptionnel [43]. Aucune autre indication de TPH ne peut être retenue.

CONCLUSION

La TPH a largement fait la preuve de sa faisabilité et de son intérêt pour reperméabiliser précocement l'artère coronaire occluse. Elle doit être le traitement de première intention de tous les patients éligibles car c'est dans les premières heures que son efficacité est la plus grande. La conception d'un nouveau thrombolytique injectable en bolus unique doit permettre de faciliter et de généraliser l'usage de la TPH. Un effort de sensibilisation doit être entrepris non seulement auprès de la population pour appeler précocement le SAMU Centre-15, mais aussi auprès des médecins des SMUR qui pratiquent globalement trop peu la TPH. Enfin si l'angioplastie est indiquée en cas de contre-indications à la TPH, elle a également tout son intérêt en complément de la TPH.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Helft G, Elalamy I, Beygui F, Dambrin G, et al. Nouveaux agents thrombolytiques dans l'infarctus du myocarde. *Arch Mal Cœur* 1999;92:411-417
- [2] Fibrinolytic Therapy Trialists Collaborative Study Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-322
- [3] The GUSTO Angiographic Investigator. The effects of tPA, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615-1622
- [4] Lenderink T, Simoons ML, Van Es G, Van De Werf F, Verstraete M, Arnold A, for the European Cooperative Study Group. Benefit of thrombolytic therapy is sustained throughout five years and is related to TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 flow at discharge. *Circulation* 1995;92:1110-1116
- [5] Ross AM, Coyne K, Moreyra E, Reiner JS et al for the GUSTO-1 angiographic investigator. Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion. *Circulation* 1998;97:1549-1556
- [6] Michaels AD, Gibson CM, Barron HV. Microvascular dysfunction in acute myocardial infarction: focus on the roles of platelet and inflammatory mediators in the no-reflow phenomenon. *Am J Cardiol* 2000;85:50B-60B
- [7] Newby LK, Rutsh WR, Califf RM, Simoons ML et al for the GUSTO-1 investigators. Time from symptom onset to treatment and outcome after thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1646-1655
- [8] Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction : reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-775
- [9] The European Myocardial Infarction Project Group (EMIP). Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:383-389
- [10] Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and Prehospital Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction a meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686-2692
- [11] Carli P, Hanania G, Sauval P, pour le groupe de travail STIM-SAMU. Stratégies thérapeutiques dans l'infarctus du myocarde à la phase pré-hospitalière ; résultats de l'étude STIM SAMU. *Lettre de la Thrombolyse* 2000;30:15-19
- [12] The GUSTO investigator. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-682
- [13] Califf RM, White HD, Van De Werf F. One-year results from the Global Utilisation of Streptokinase and T-PA for occluded coronary arteries (GUSTO-1) trial. *Circulation* 1996;94:1233-1238
- [14] Cannon CP. Thrombolysis medication errors: benefits of bolus thrombolysis agents. *Am J Cardiol* 2000;85:17C-22C
- [15] The continuous Infusion versus Double-Bolus Administration of Alteplase (COBALT) investigators. A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337:1124-1130
- [16] The global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO-III) investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337:1118-1123
- [17] Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction : the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716-722
- [18] Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction. Results of the TIMI 10 B trial. *Circulation* 1998;98:2805-2814
- [19] Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, Kee KL, et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:2508-2516
- [20] Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, et al. For the GUSTO-1 investigators. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-1 trial. *Circulation* 1995;92:2811-2818
- [21] Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol E, Califf RM, Natale A for the GUSTO-1 investigators. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy. Incidence and outcomes. *Circulation* 1998;98:2567-2573
- [22] Alexander JH, Granger CB, Sadowski Z, Aylward PE, White HD, Thompson TD, Califf RM, Topol EJ for the GUSTO-I and GUSTO-IIb investigators. Prophylactic lidocaine use in acute myocardial infarction: incidence and outcomes from two international trials. *Am Heart J* 1999;137:799-805

- [23] Laperche T, Juin C. Les marqueurs biologiques de l'infarctus du myocarde : quelle place dans le diagnostic précoce ? *JEUR* 1996;9:8-14
- [24] LATE Study Group. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with altéplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:759-766
- [25] White HD, Barbash GI, Califf RM, Simes RJ et al. for the GUSTO investigators. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO-1 trial. *Circulation* 1996;94:1826-1833
- [26] Mahaffey KW, Granger CB, Toth CA, White HD et al. for the GUSTO-1 investigators. Diabetic retinopathy should not be a contraindication to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : review of ocular hemorrhage incidence and location in the GUSTO-1 trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1606-1610
- [27] Campen LC, Vanleeuwen GR, Verheugt FWA. Safety and efficacy of thrombolysis for acute myocardial infarction in patients with prolonged out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation . *Am J Cardiol* 1994;73:953-955
- [28] Ellis S, Ribeiro da Silva E, Spaulding CM et al. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction : Insights from RESCUE 1, RESCUE 2, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000;139:1046-1053
- [29] De Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, McCabe CH, Murphy SA et al. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 investigators. *Am J Cardiol* 2000;85:299-304
- [30] Ohman EM, Harrington RA, Cannon CP, Agnelli G, Cairns JA, Kennedy JW. Intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001;119:253S-277S
- [31] Stewart JT, French JK, Theroux P, Ramanathan K, Solymoss BC, Johnson R, White HD. Early noninvasive identification of failed reperfusion after intravenous thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1499-1505
- [32] Laperche T, Steg G. Les marqueurs de la recanalisation coronaire après thrombolyse. *La lettre de la thrombolyse* 1996;17:9-15
- [33] Loubeyre C, Lefèvre T, Louvard Y, Dumas P et al. Outcome after combined reperfusion therapy for acute myocardial infarction, combining pre-hospital thrombolysis with immediate percutaneous coronary intervention and stent. *Eur Heart J* 2001 en cours de parution
- [34] Holmes DR, Bates ER, Kleiman NS, Sadowski Z et al. for the GUSTO-1 investigators. Contemporary therapy for cardiogenic shock: The GUSTO-1 trial experience. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:668-674
- [35] Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001;285:190-192
- [36] Second International Trial of Infarct Survival Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-360
- [37] Frilling B, Schiele R, et al for the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) and the Myocardial Infarction Registry (MIR) Study Groups. Characterization and clinical course of patients not receiving aspirin for acute myocardial infarction : Results from the MITRA and MIR studies. *Am Heart J* 2001;141:200-205
- [38] Antman EM, Giugliano RP, Gibson M et al. Abciximab facilitates the rate and extend of thrombolysis. Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 14 Trial. *Circulation* 1999;99:2720-2732
- [39] Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Departement (SPEED) Group. Trial of Abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2788-2794
- [40] Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred Beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 1991;83:422-437
- [41] Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, Brener SJ, et al. For the GUSTO-1 investigators. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-1 experience. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:634-640
- [42] GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-1122
- [43] Allouch C, LeGall P, Sattouet P, Brunel P, Petit JL. Y a-t-il une place pour la thrombolyse pré-hospitalière de l'embolie pulmonaire avec inefficacité circulatoire ? *La Lettre de la Thrombolyse* 2000;32:74-76