

CARDIOLOGIE

Conférences scientifiques

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL'S,
UNIVERSITÉ DE TORONTO

La perméabilité d'une artère est-elle suffisante? Évaluation et optimisation de la perfusion myocardique dans l'IM avec sus-décalage du segment ST

Par HARINDRA WIJEYSUNDERA, MD, ET WARREN CANTOR, MD, FRCP

Pendant plus de deux décennies, le traitement de référence de l'infarctus du myocarde (IM) aigu a été le rétablissement du flux dans l'artère responsable de l'infarctus (ARI) sur la base de « l'hypothèse de la perméabilité des artères ». En 1977, Reimer a démontré que le degré des lésions irréversibles des cellules myocardiques ischémiques est proportionnel à la durée de l'occlusion de l'artère épicaudique. Ce phénomène de mort des myocytes illustre l'importance du flux épicaudique dans l'IM. En utilisant l'angiographie coronarienne, De Wood a élargi cette observation pour montrer la prévalence élevée de l'occlusion coronarienne totale par un thrombus après un IM. Les investigateurs de l'étude TIMI (*Thrombosis In Myocardial Infarction*) ont normalisé l'évaluation du flux sanguin épicaudique en flux TIMI de grades 0 à 3 (tableau 1). La sous-étude angiographique de l'étude GUSTO-1 (*Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded coronary arteries*) a révélé que le flux de l'ARI 90 minutes après la thrombolyse était corrélé avec la préservation de la fonction du ventricule gauche (VG) et avec une meilleure survie. Le rétablissement du flux TIMI de grade 3 est donc devenu la norme de référence du succès de la reperfusion dans l'IM. Cependant, chez environ 25 % des patients dont le flux TIMI de grade 3 a été rétabli dans l'ARI épicaudique, la reperfusion au niveau des tissus est inadéquate, selon l'échocardiographie myocardique de contraste. Ces patients présentent une moins bonne fonction systolique du VG globale, un taux plus élevé d'arythmies ventriculaires malignes et une incidence accrue d'insuffisance cardiaque congestive, un remodelage progressif du VG, une rupture du coeur et la mort. Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous examinons la pathophysiologie à la base de l'absence de reperfusion dans l'artère responsable de l'infarctus.

Pathophysiologie

Après une occlusion coronarienne due à la rupture d'une plaque et à la formation d'un thrombus occlusif, l'ischémie cause des lésions ultrastructurelles des myocytes et de la microcirculation tissulaire. La microscopie électronique dans des modèles canins montre des protrusions endothéliales intraluminales tuméfiées et des corps intraluminaux membranaires qui obstruent la lumière capillaire⁷. Cette tuméfaction extravasculaire due aux myocytes lésés peut également causer une compression mécanique de la microcirculation⁷. Lorsque le flux de l'ARI est rétabli, les lésions structurelles du système microvasculaire peuvent être telles qu'elles empêchent la perfusion adéquate des myocytes cardiaques. Ces zones de non reperfusion sont plus nombreuses dans le sous-endocarde⁸. Dans des modèles canins, les zones de non perfusion ne sont pas visibles après 40 minutes d'occlusion coronarienne, mais deviennent apparentes après 90 minutes, indiquant qu'une durée minimale d'ischémie est nécessaire pour que ces zones apparaissent⁷. Avec la recanalisation de l'artère épicaudique, ces zones de non reperfusion deviennent plus prononcées avec le temps tout comme la taille de l'infarctus lorsqu'on l'évalue par des mesures en série 2, 6 et 48 heures après la reperfusion⁹. On note une absence de reperfusion progressive, les plaquettes et la fibrine bouchant le système microvasculaire, une dysfonction endothéliale due à l'infiltration des neutrophiles, la production de substances pouvant être oxydées par l'oxygène et l'activation du système du complément et des molécules d'adhésion⁵. En outre, la microembolisation distale des débris athéroscléreux et des thrombus après la rupture de la plaque cause également l'obstruction du système microvasculaire. Par conséquent, la dysfonction microvasculaire après la recanalisation épicaudique est un processus complexe, probablement dû à un certain nombre de processus interreliés (figure 1)⁵.

Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD
Warren Cantor, MD
Luigi Casella, MD
Robert J. Chisholm, MD
Chi-Ming Chow, MD
Paul Dorian, MD
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)
Michael R. Freeman, MD
Shaun Goodman, MD
Anthony F. Graham, MD
Robert J. Howard, MD
Stuart Hutchison, MD
Victoria Korley, MD
Michael Kutryk, MD
Anatoly Langer, MD
Howard Leong-Poi, MD
Iqwal Mangat, MD
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)
Thomas Parker, MD
Trevor I. Robinson, MD
Duncan J. Stewart, MD (chef)
Bradley H. Strauss, MD

Hôpital St. Michael's
30 Bond St.,
Suite 7049, Queen Wing
Toronto, Ont. M5B 1W8
Télécopieur: (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, St. Michael's Hospital, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Tableau 1 : Le flux TIMI est un système d'évaluation normalisé du flux coronarien dans l'artère épicaordique durant une angiographie	
TIMI Grade 0	Absence de reperfusion : Pas de flux antérograde au-delà du point d'occlusion.
TIMI grade 1	Pénétration sans perfusion : Le produit de contraste traverse la zone d'obstruction, mais n'opacifie pas tout le lit coronarien dans la zone distale de l'obstruction pendant la durée du ciné-angiogramme.
TIMI grade 2	Reperfusion partielle : Le produit de contraste traverse l'obstruction et opacifie le lit coronarien dans la zone distale de l'obstruction. Cependant, la vitesse d'entrée du produit de contraste dans le vaisseau dans la zone distale de l'obstruction et/ou la vitesse de sa clairance du lit distal sont notablement plus lents que son entrée et/ou sa clairance par rapport aux zones comparables non perfusées par le vaisseau responsable.
TIMI grade 3	Perfusion complète : Le flux antérograde dans le lit dans la zone distale de l'obstruction est rapide comme dans le lit près de l'obstruction et la clairance du produit de contraste du lit atteint est aussi rapide que du lit non atteint dans le même vaisseau ou l'artère opposée.

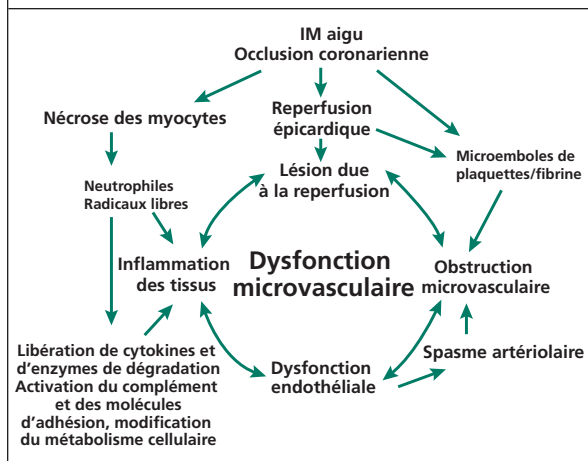
Évaluation de la perfusion cardiaque

Étant donné que l'on ne peut pas visualiser la microcirculation au moyen de l'angiographie coronarienne, le flux au niveau tissulaire doit être évalué indirectement. Il existe un certain nombre de modalités diagnostiques permettant d'identifier une perfusion insuffisante au niveau myocardique.

Échocardiographie de contraste myocardique : L'échocardiographie de contraste myocardique (ECM) était initialement effectuée durant une angiographie en injectant des microbulles d'air dans l'ARI pour évaluer l'augmentation du contraste myocardique dans le tissu de la zone de l'infarctus⁷. Ito a démontré que parmi les patients ayant un flux TIMI de grade 3 dans l'ARI, ceux présentant d'importantes zones de non reperfusion à l'ECM, définies comme des anomalies de contraste après l'angioplastie sur > 25 % de la zone à risque déterminée par l'ECM avant la recanalisation, ne récupèrent pas leur fonction du VG¹⁰. L'administration intraveineuse de produits de contraste a également été étudiée et on a constaté qu'elle permettait de prédire de façon fiable le rétablissement de la fonction régionale du VG en établissant la présence d'un myocarde viable avec une perfusion microvasculaire adéquate dans les segments responsables de l'infarctus¹¹.

Fil-guide pour mesurer le flux Doppler coronarien : Les schémas de vitesse du flux Doppler coronarien ont des profils caractéristiques chez les patients présentant des signes de non reperfusion à l'ECM (figure 2)¹². Comparativement au schéma normal de vitesse du flux Doppler des artères coronaires, dans lequel on note principalement un flux antérograde diastolique en

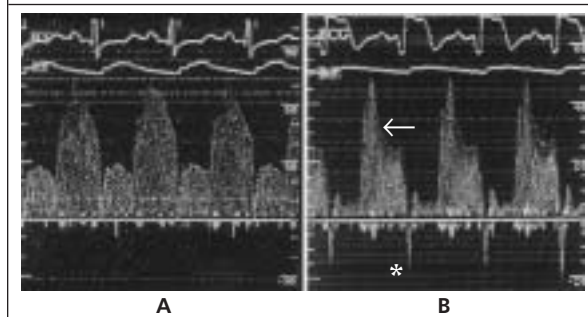
Figure 1 : Pathophysiologie de la dysfonction microvasculaire après la reperfusion myocardique



(Adaptation avec autorisation de Roe et coll.⁵)

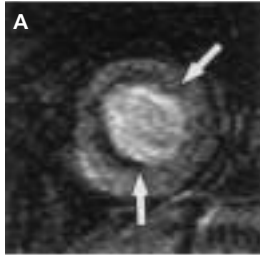
aval de l'artère épicaordique, l'absence de reperfusion est caractérisée par un flux rétrograde systolique précoce, un taux élevé de décélération diastolique et un flux coronarien de réserve plus faible¹². La décélération rapide de la vitesse du flux coronarien diastolique peut s'expliquer par l'obstruction capillaire dans les zones non reperfusées⁶. Chez les sujets normaux, la capacitance du sang intramyocardique est remplie durant la diastole sans augmentation de la pression intramurale. La pente de la vitesse du flux de décélération diastolique est donc faible⁶. La capacitance diminue avec l'obstruction capillaire. Ainsi, lorsque le flux de remplissage coronarien est supérieur à la capacitance, il existe une impédance au flux de remplissage durant la diastole entraînant une baisse rapide de la vitesse du flux coronarien⁶. L'inversion du flux systolique peut également s'expliquer par l'obstruction capillaire. Chez les sujets normaux, à mesure que l'impédance myocardique augmente durant la systole, le sang est éjecté des veinules intramyocardiques dans le sinus coronarien⁶. Cependant, chez les patients présentant une obstruction capillaire, le volume du sang myocardique est reflué dans l'artère coronaire épicaordique, car il ne peut pas passer dans le lit

Figure 2 : Schémas de vitesse du flux Doppler coronarien A : Flux Doppler de l'artère coronaire normal B : DB. Schéma de flux Doppler d'une artère épicaordique ayant un flux TIMI 3, mais pas de reperfusion myocardique avec une décélération rapide caractéristique durant la diastole (flèche) et flux rétrograde systolique précoce (*)



(Adaptation avec autorisation de Iwakura et coll.¹²)

Figure 3 : Image IRM avec injection de contraste chez un patient ayant subi un infarctus antéro-septal et une obstruction microvasculaire sous-endothéliale importante observée dans les régions hypocontrastées (entre les flèches)



(Adaptation avec autorisation de Wu et coll.¹³)

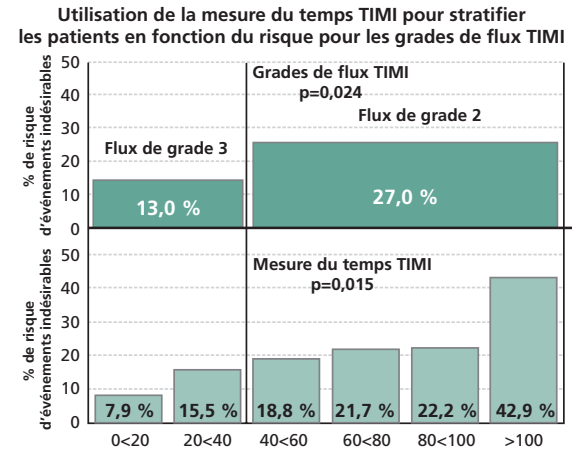
capillaire pour atteindre les veinules, ce qui entraîne l'inversion du flux systolique dans l'artère épicardique⁶.

Imagerie par résonance magnétique (IRM) : Avec l'IRM avec injection d'un produit de contraste, les régions de l'obstruction microvasculaire peuvent être visualisées comme étant des zones sous-endothéliales sombres hypocontrastées (figure 3)¹³. Wu et ses collègues ont étudié 44 patients après un IM et ont constaté que l'obstruction microvasculaire déterminée par l'IRM est un prédicteur puissant de complications cardiovasculaires plus fréquentes pendant un suivi de 2 ans, même après correction en fonction de la taille de l'infarctus. L'IRM cardiaque est donc une modalité prometteuse, étant donné sa capacité à évaluer la taille de l'infarctus, la perfusion microvasculaire, le flux coronarien proximal, la gravité et le degré de la sténose coronarienne et les volumes du VG, en plus de la fonction du VG régionale et globale⁵.

La mesure du temps TIMI et le grade de perfusion myocardique TIMI : La mesure du temps TIMI corrigée (MTTC) est un indice angiographique du flux sanguin coronarien épicardique. C'est la mesure du temps nécessaire pour que le produit de contraste radiographique atteigne des repères distaux normalisés dans l'artère épicardique¹⁴. Gibson et coll. ont examiné la MTTC chez 1248 patients 90 minutes après l'administration d'un agent fibrinolytique¹⁴. Dans un modèle multivarié, la MTTC à 90 minutes était un prédicteur indépendant de la mortalité hospitalière¹⁴. De plus, il a identifié un sous-groupe de patients dont le taux de mortalité était plus élevé malgré un flux TIMI de grade 3 (figure 4)¹⁴.

Par opposition au flux TIMI et à la MTTC, qui évaluent le flux de l'artère épicardique, le flux de perfusion myocardique TIMI (PMT) est une méthode semi-quantitative qui évalue angiographiquement la perfusion myocardique. Elle évalue le remplissage et la clairance du produit de contraste radiographique du myocarde, qui a un aspect « nébuleux » ou de verre dépoli sur l'angiogramme coronarien¹⁵. La PMT est classifiée du grade 0 (ce qui implique une absence de perfusion myocardique) au grade 3 (qui correspond à un remplissage et à une clairance myocardiques normaux). La relation entre la PMT et la mortalité a été évaluée chez 762 patients dans l'étude TIMI 10B¹⁵. Le flux de PMT était un prédicteur de la mortalité 30 jours après la fibrinolyse qui était indépendant du flux de l'artère épicardique et permettait également de stratifier les patients ayant un flux TIMI de grade 3 dans des sous-groupes de risque plus faible ou plus élevé (figure 5)¹⁵.

Figure 4 : Risque de mortalité, de récurrence de l'IM, de choc, d'insuffisance cardiaque congestive ou de diminution de la fraction d'éjection du VG pour les flux TIMI et la mesure du temps TIMI corrigée (MTTC). L'utilisation de la MTTC stratifie le flux TIMI de grade 3 en sous-groupes à faible risque et à risque élevé : une MTTC de 20 entraîne un risque d'événements indésirables de 7,9 %, alors qu'une MTTC > 20 à 40 entraîne un risque d'événements indésirables de 15,5 % (p = 0,17).



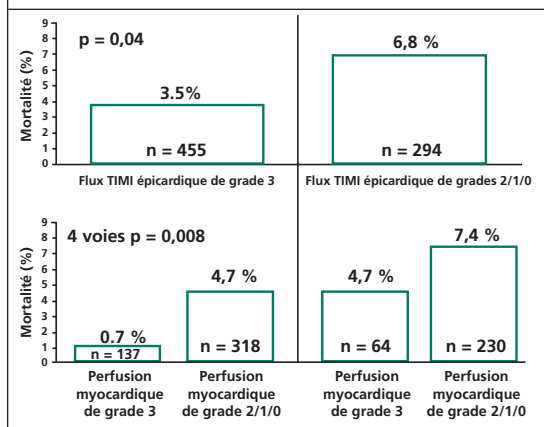
(Adaptation avec autorisation de Gibson et coll.¹⁴)

Résolution du sus-décalage du segment ST : Dans des modèles canins d'IM, le degré du sus-décalage du segment ST est bien corrélé avec la nécrose myocardique à l'examen histologique. De plus, la reperfusion myocardique est accompagnée d'une normalisation rapide des segments ST¹⁶. De nombreuses études chez des patients traités avec une thérapie fibrinolytique ont montré une relation constante entre le degré de résolution du segment ST et la mortalité subséquente¹⁶. L'absence de résolution du sus-décalage du segment ST a une sensibilité et une spécificité de 77 % et de 91 %, respectivement, pour prédire l'absence de reperfusion microvasculaire sur la base de l'ECM chez les patients ayant un flux TIMI de grade 3 après une angioplastie primaire¹⁷. Chez les patients traités avec la fibrinolyse, l'absence de résolution du segment ST à 90 minutes malgré une ARI perméable est associée à une mortalité à 30 jours significativement plus élevée¹⁸. Le sus-décalage persistant du segment ST après une angioplastie primaire, malgré un flux normal dans l'ARI, a été également corrélé avec un infarctus plus étendu et des paramètres cliniques moins favorables, comprenant le taux de mort cardiaque et la récurrence de l'IM non mortel¹⁹. Le degré de résolution du sus-décalage du segment ST après la reperfusion est donc une mesure non invasive fiable de la perfusion microvasculaire, ainsi qu'un prédicteur de la mortalité après une reperfusion réussie⁵.

Prévention et traitement de l'absence de reperfusion

Étant donné les implications pronostiques de l'absence de reperfusion microvasculaire, il est important de prendre des mesures pour prévenir cette complication. Étant donné que l'absence de reperfusion est due à une occlusion prolongée de l'artère épicardique, il est essentiel de raccourcir le temps écoulé jusqu'à la reperfusion.

Figure 5 : Relation du grade du flux TIMI épicardique et du grade de PMT avec la mortalité à 30 jours. La mortalité chez les patients ayant un flux TIMI de grade 3 (16 [3,5 %] des 455 patients) était significativement moins élevée que la mortalité chez les patients ayant un flux TIMI de 0 à 2 (20 [6,8 %] des 294 patients ; $p = 0,04$). Parmi les patients ayant un flux TIMI de grade 3, la mortalité a augmenté à mesure que la perfusion myocardique a diminué, de 0,73 % pour le grade 3 de PMT à 2,9 % pour le grade 2 de PMT à 5,0 % pour les grades 0/1 de PMT ($p = 0,03$ pour le grade 3 de PMT vs les grades 0 à 2 ; analyse à trois voies ; $p = 0,66$)



(Adaptation avec autorisation de Gibson et coll.¹⁵)

Les agents antiplaquettaires ont une utilité potentielle en tant que traitement d'appoint, étant donné l'importance des microembolies plaquettaires et de l'occlusion par la fibrine dans la pathogenèse de l'absence de reperfusion. Chez les patients ayant un flux TIMI de grade 3 après une angioplastie primaire pour un IM aigu, le traitement avec l'abciximab améliore la perfusion myocardique mesurée par la vitesse maximale du flux dans l'ARI ainsi que par les valeurs de l'indice du mouvement de la paroi et la fonction globale du VG²⁰. Chez les patients traités avec une fibrinolyse dans l'étude TIMI 14, le traitement d'association avec l'abciximab a entraîné un taux plus élevé de résolution du sus-décalage du segment ST à 90 minutes, reflétant une amélioration de la reperfusion myocardique²¹. Les inhibiteurs des récepteurs glycoprotéiniques GP IIb/IIIa peuvent donc bénéficier des stratégies pharmacologiques et mécaniques de reperfusion en améliorant la perfusion du tissu myocardique.

Implantation directe de stents intracoronariens : Une autre stratégie pour prévenir la micro-embolisation durant l'angioplastie primaire est l'implantation directe de stents intracoronariens sans dilatation préalable à l'aide d'un ballonnet. Loubeyre a montré la faisabilité de cette approche chez 206 patients atteints d'IM aigu qui ont été assignés au hasard à une stratégie d'implantation directe de stents ou à une stratégie conventionnelle²². On n'a noté aucune différence significative dans le flux TIMI de grade 3 entre les groupes, mais dans le groupe chez qui l'on a implanté directement des stents intracoronariens, le taux de résolution du sus-décalage du segment ST était significativement

plus élevé, ce qui indique une amélioration de la perfusion du tissu myocardique²².

Dispositifs de protection distale : La prévention mécanique de l'embolisation distale a été évaluée chez 104 patients durant une angioplastie primaire avec l'utilisation de FilterWire, un fil-guide qui comprend une membrane filtrante en polyuréthane non occlusive²³. Comparativement au groupe témoin apparié traité par une angioplastie primaire seule, chez les patients chez qui l'on a implanté ce dispositif de protection distale, on a noté une amélioration significative de la résolution du sus-décalage du segment ST, ainsi que de la perfusion angiographique du tissu myocardique²³. De plus, on a noté une amélioration plus importante de l'indice du mouvement de la paroi du VG et de la fraction d'éjection²³.

L'étude EMERALD²⁴ terminée récemment était l'étude la plus importante jusqu'à présent examinant la capacité des dispositifs de protection distale à améliorer la perfusion microvasculaire. Dans cette étude, 501 patients ont été assignés au hasard dans un délai de 6 heures suivant un IM aigu à une angioplastie primaire seule ou à une protection distale avec le système GuardWire Plus. Bien que l'implantation du système GuardWire Plus ait permis d'éliminer avec efficacité les débris athéroscléreux et de prévenir la microembolisation, elle n'a pas entraîné de différence dans la résolution du sus-décalage du segment ST, la taille de l'infarctus ou les paramètres cliniques.

La thrombectomie intracoronarienne est une autre stratégie mécanique pour prévenir la microembolisation distale durant l'angioplastie primaire. Lorsque 92 patients assignés au hasard à la thrombectomie ou à une thérapie conventionnelle ont été évalués, on n'a pas noté un taux plus élevé de résolution du sus-décalage du segment ST et d'amélioration de la perfusion tissulaire angiographique dans le groupe ayant subi la thrombectomie²⁵.

Les agents pharmacologiques qui ciblent la dysfonction microvasculaire sont des traitements potentiels pour améliorer la perfusion tissulaire en l'absence de reperfusion. Le vérapamil intracoronarien durant l'angioplastie percutanée primaire accentue la perfusion tissulaire dans la région de l'infarctus, telle qu'évaluée par l'ECM avant et après l'injection du vérapamil²⁶. Ce résultat a été associé à une amélioration significative du score applicable au mouvement de la paroi du VG à 24 jours²⁶.

On a émis l'hypothèse que le nicorandil – une association d'un nitrate et d'un agent activant les canaux potassiques sensible à l'adénosine triphosphate, exerce des effets cardioprotecteurs après une ischémie prolongée²⁷. L'administration intraveineuse d'un traitement d'appoint à l'angioplastie primaire a entraîné une réduction significative des zones de non reperfusion à l'ECM et a été associée à une amélioration de la fonction du VG, du score relatif au mouvement de la paroi et du mouvement régional de la paroi²⁷. De plus, l'incidence des paramètres cliniques, tels que l'insuffisance cardiaque congestive réfractaire, était plus faible dans le groupe recevant le nicorandil²⁷.

L'adénosine est un nucléoside purin endogène qui réduit la dysfonction ventriculaire après l'ischémie et la nécrose et l'apoptose des myocytes dans des modèles expérimentaux²⁸. Son mécanisme d'action est potentielle-

ment l'inhibition de la formation de radicaux libres et de l'activation des neutrophiles, empêchant ainsi les lésions endothéliales^{8,29}. Un certain nombre d'études rétrospectives ont montré que l'adénosine intracoronarienne réduit l'incidence de l'absence de reperfusion⁹. Marzilli a assigné au hasard prospectivement 54 patients atteints d'un IM aigu subissant une angioplastie primaire à l'adénosine intracoronarienne ou à un placebo. Le flux sanguin épicaudique et la fonction ventriculaire se sont améliorés et on a noté un nombre significativement moins élevé d'événements cliniques dans le groupe recevant l'adénosine²⁸. L'étude AMISTAD (*Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine*) a assigné au hasard 236 patients recevant une thrombolyse à l'adénosine intraveineuse ou à un placebo et a montré une réduction de 33 % de la taille de l'infarctus après 6 jours²⁹. Malgré cela, on n'a noté aucune différence dans les paramètres cliniques²⁹. Ces résultats ont été confirmés dans l'étude AMISTAD II de plus grande envergure, dans laquelle 2118 patients subissant une fibrinolyse ou une angioplastie primaire ont été assignés au hasard à l'adénosine intraveineuse à faible ou à forte dose ou à un placebo. Bien qu'il n'y ait pas eu de différence dans la mortalité ou dans l'insuffisance cardiaque congestive à 6 mois, le groupe ayant reçu la forte dose d'adénosine a montré une diminution de la taille de l'infarctus à 5 jours.

Activation du complément : Le rôle de l'activation du complément dans la pathogenèse de l'absence de reperfusion microvasculaire a été examiné par le programme CARDINAL (*Complement And ReDuction of INfact size after Angioplasty or Lytics*)³⁰. Ce programme comprenait 2 études de phase II vérifiant si le pexelizumab, un anticorps monoclonal contre le complément C5, a réduit la taille de l'infarctus ou a amélioré les paramètres cliniques lorsqu'il était utilisé avec une thérapie de reperfusion³⁰. Le pexelizumab n'a pas été associé à une diminution de la taille de l'infarctus lorsqu'il était utilisé comme traitement d'appoint avec la thrombolyse ou l'angioplastie primaire³⁰. Cependant, l'élément COMMA (*COMplement inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty*) de ce programme a montré une réduction significative de la mortalité à 90 jours avec le pexelizumab³⁰. Ces résultats intrigants indiquent un autre effet du médicament qui mérite des recherches plus approfondies.

D'autres méthodes cardioprotectrices qui ont été étudiées comprennent l'hypothermie et la perfusion de glucose-insuline-potassium (GIK). Bien que toutes deux aient eu des effets cardioprotecteurs dans des modèles animaux, aucune n'a montré qu'elle était efficace dans des études cliniques. Dans l'étude COOL-MI (*COOLing as an Adjunctive Therapy to Percutaneous Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction*), 357 patients atteints d'IM aigu traités avec une angioplastie primaire ont été assignés au hasard à un refroidissement à 33°C Celsius au moyen du système de refroidissement endovasculaire Reprise. Bien que cette méthode soit faisable et sûre, elle n'a pas entraîné d'effet significatif sur la taille de l'infarctus ou les paramètres cliniques³¹. Le sous-groupe de patients atteints d'un IM antérieur dont le système endovasculaire a été refroidi avec succès à < 35°C Celsius a montré une réduction statistiquement significative de la taille de l'infarctus, suggérant que

l'implantation plus précoce d'un système d'hypothermie peut conférer une cardioprotection plus importante³¹.

La perfusion de GIK empêche les lésions associées à la reperfusion en supprimant les taux d'acides gras libres³². De plus, la perfusion de GIK maintient l'intégrité de la membrane cellulaire myocardique, empêchant ainsi la tuméfaction des cellules ischémiques et la compression microvasculaire subséquente³². Dans l'étude la plus récente sur l'IM aigu, van de Horst a étudié 940 patients atteints d'IM aigu qui étaient admissibles à une angioplastie primaire, assignés au hasard à une perfusion continue de GIK pendant 8 ou 12 h ou à aucune perfusion. Ils n'ont noté aucune amélioration du paramètre primaire (mortalité à 30 jours). Dans le sous-groupe prédéterminé de 856 patients ayant des symptômes de la classe 1 de Killip, on a noté une réduction statistiquement significative de 28 % de la mortalité³². On a émis l'hypothèse que l'absence d'efficacité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque était due aux effets confusionnels de la charge volémique associés à la perfusion de GIK. Cependant, l'application thérapeutique des perfusions de GIK avec le traitement de reperfusion demeure obscure.

Conclusion

Les modèles animaux d'occlusion de l'artère coronaire et les études cliniques ont démontré une altération de la perfusion du tissu myocardique, malgré la recanalisation de l'artère épicaudique occluse. L'altération de la perfusion des tissus et l'absence de reperfusion ont des implications pronostiques néfastes. L'hypothèse de la perméabilité artérielle peut être une simplification excessive, étant donné que les objectifs de la reperfusion devraient inclure non seulement le rétablissement rapide et complet du flux de l'artère épicaudique, mais également de la perfusion myocardique en aval. Il existe un certain nombre de modalités prometteuses pour détecter une altération de la perfusion tissulaire qui seront des compléments utiles à l'angiographie pour évaluer les résultats de la thérapie de reperfusion. Cependant, des méthodes efficaces pour optimiser mécaniquement et pharmacologiquement la perfusion myocardique doivent être élaborées et étudiées, afin d'améliorer davantage les paramètres cliniques chez les patients atteints d'IM.

Références clés

1. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs. duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977;56:786-94.
2. Dewood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902.
3. The GUSTO-1 Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615-22.
4. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. *Circulation* 1995; 91:1923-1928.
5. Roe MT, Ohman EM, Maas ACP, et al. Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:9-18.
6. Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: Part II: Evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation* 2004;109:310-5.

7. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002;87:162-8.
8. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002;105:656-62.
9. Rochitte CE, Lima JAC, Blerne DA, et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:1006-14.
10. Ito H, Okamura A, Iwakura K, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:1993-9.
11. Greaves K, Dixon SR, Fejka M, et al. Myocardial contrast echocardiography is superior to other known modalities for assessing myocardial reperfusion after acute myocardial infarction. *Heart* 2003; 89:139-44.
12. Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, et al. Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:1269-75.
13. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97: 765-72.
14. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. *Circulation* 1999;99:1945-50.
15. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000;101:125-30.
16. De Lemos JA, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1283-94.
17. Santoro GM, Valenti R, Buonamici P, et al. Relationship between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Am J Cardiol* 1998;82:932-7.
18. De Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, et al. ST-resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2000;85:299-304.
19. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, et al. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction. importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1972-7.
20. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after placement of coronary artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:2695-701.
21. De Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 Trial. *Circulation* 2000;101:239-243.
22. Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, et al. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:15-21.
23. Limbruno U, Micheli A, de Carlo M, et al. Mechanical prevention of distal embolization during primary angioplasty. safety, feasibility and impact on myocardial reperfusion. *Circulation* 2003;108:171-6.
24. Stone G. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with distal protection of the microcirculation: principal results from the prospective, randomized EMERALD Trial. A presentation at the American College of Cardiology 2004 Scientific Sessions; Mar 7-10, 2004; New Orleans, LA.
25. Napodano M, Pasqueto G, Sacca S, et al. Intracoronary thrombectomy improves myocardial reperfusion in patients undergoing direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1395-402.
26. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, et al. Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1193-9.
27. Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, et al. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:654-60.
28. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, et al. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2154-9.
29. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata A, et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial – the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1171-20.
30. Granger CB, Mahaffey KW, Weaver WD, et al. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. The Complement inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA) Trial. *Circulation* 2003;108:1184-90.
31. O'Neill WW. COOLing as an Adjunctive Therapy to Percutaneous Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction (COOL-MI). A presentation at the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) Meeting 2003; September 15-19, 2003, Washington, DC.
32. Van de Horst ICC, Zijlstra F, Van't Hof AWJ, et al. Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. The Glucose-Insulin-Potassium Study: A Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:784-91.

Réunions scientifiques à venir

17 au 20 juillet 2004

9th World Congress on Heart Failure:

Mechanisms and Management

Vancouver, Colombie-Britannique

Renseignements : Tél. : 1 310 657-8777

Fax : 1 310 275-8922

Courriel : Klimedco@ucla.edu

28 août – 1 septembre 2004

European Society of Cardiology Congress 2004

Munich, Germany

Renseignements : www.escardio.org

Fax : +33(0)4 92 94 76 10

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Novartis Pharma Canada Inc.