

GUIDE ET
NORME

Fibrinolyse dans le cadre d'un
infarctus aigu du myocarde avec
élévation du segment ST

Rapport en appui à l'ordonnance et à l'outil complémentaire à l'intention
des établissements et des cliniciens

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Fibrinolyse dans le cadre d'un infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST

Rapport en appui à l'ordonnance et à l'outil complémentaire à l'intention des établissements et des cliniciens

Rédigé par

Karine Lejeune, B. Pharm., M. Sc.

Avec la collaboration de

Mélanie Tardif, Ph. D.

Unité d'évaluation cardiovasculaire de l'INESSS

Sous la direction de

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Michèle de Guise, M. D., FRCPC, M. M.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document et ses annexes sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteure

Karine Lejeune, B. Pharm., M. Sc.

Autres contributions

Lucy Boothroyd, Ph. D.

Laurie Lambert, Ph. D.

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Jean-Simon Denault, stagiaire en pharmacie

Jean-François Deschênes, stagiaire en pharmacie

Catherine Papillon-Hogue, stagiaire en pharmacie

Coordination scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Direction scientifique

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Michèle de Guise, M. D., FRCPC, M. M.

Recherche d'information scientifique

Julien Chevrier

Soutien documentaire

Flavie Jourdain

Équipe éditoriale

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe

Avec la collaboration de

Catherine Lavoie, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017

Bibliothèque et Archives Canada, 2017

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-78494-4 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Fibrinolyse dans le cadre d'un infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST. Rapport rédigé par Karine Lejeune Québec, Qc : INESSS; 53p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

D^r Mark Blostein, hématologue, professeur associé à l'Université McGill;

D^r Peter Bogaty, cardiologue;

D^{re} Marie-Dominique Breault, urgentologue, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de la Gaspésie;

Marie-Pier Devin, infirmière, Centre régional de santé et de services sociaux de la Baie-James;

Suzy-Ann Godin, pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec (CIUSSS-MCQ), Centre hospitalier affilié universitaire régional (CHAUR), Trois-Rivières;

D^r Simon Kouz, cardiologue, Centre hospitalier régional de Lanaudière;

D^{re} Maryse Mercier, interniste, Hôtel-Dieu d'Arthabaska;

D^{re} Céline Odier, neurologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM).

Comité directeur du Réseau québécois de cardiologie tertiaire (RQCT)

D^r Normand Racine, président du RQCT, cardiologue, Institut de cardiologie de Montréal;

D^r Martin Bernier, cardiologue, Centre universitaire de santé McGill;

D^r Paul Farand, cardiologue, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie;

Joël Brodeur, infirmier, Direction du développement et du soutien professionnel, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec;

D^r Laurence Rudski, cardiologue, Hôpital général juif;

D^r Peter Guerra, cardiologue, Institut de cardiologie de Montréal;

D^r Onil Gleeton, cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec;

D^r Georges Honos, cardiologue, CHUM;

D^r Michel Pellerin, chirurgien cardiaque, Association des chirurgiens cardio-vasculaires et thoraciques du Québec, Institut de cardiologie de Montréal;

Nathalie Labrecque, infirmière, Direction générale des services de santé et médecine universitaire, ministère de la Santé et des Services sociaux;

D^r Jean-Philippe Pelletier, cardiologue, Association des cardiologues du Québec;

D^{re} Michèle de Guise, cardiologue, Institut national d'excellence en santé et service sociaux;

D^r Erick Schampaert, cardiologue, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes employés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ces documents, les lecteurs externes sont :

D^r Guy Boucher, cardiologue, Centre hospitalier régional de Rimouski;

David de Maupeou, pharmacien, Hôpital de Maniwaki, CISSS de l'Outaouais;

Véronique Deraspe, infirmière clinicienne, CISSS des Îles;

D^{re} Anne-Marie Forget, interniste, Centre hospitalier régional de Sept-Îles;

D^r Benjamin Rioux-Massé, hématologue, CHUM.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs du présent rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce guide. Les membres du Comité consultatif et les lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^r Simon Kouz : financement ou allocation de voyage pour Jerwin, Amgen, Novartis, financement ou versement d'honoraires pour la réalisation d'une communication orale ou écrite de la part de Sanofi, de BMS, de Pfizer, de Bayer, de Merck, de Boehringer Ingelheim, de Jerwin et d'AstraZeneca, toute autre forme de financement de versement d'honoraires de compensation significative, pour quelque motif que ce soit de Medtronic, rémunération à titre de consultant ou d'expert pour BMS, Pfizer, Medtronic, Bayer, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novartis, Amgen, Medtronic, Merck, Jerwin, financement ou versement d'honoraires pour des activités personnelles de formation de Novartis, d'Amgen, de Jerwin, de Boehringer Ingelheim, financement ou versement d'honoraires à titre de subvention de recherche de la part de Sanofi, de Bayer, de Pfizer, de Novartis, de Theracore, de Boehringer Ingelheim, de Lilly et de GlaxoSmithKline.

D^{re} Maryse Mercier : financement ou allocation de voyage pour un colloque sur la thromboembolie veineuse, en 2015, de Bayer), financement ou versement d'honoraires pour la réalisation d'une communication orale de la part de BMS, de Pfizer, de Bayer et d'AstraZeneca, rémunération à titre de consultante ou d'experte à l'*Advisory Board* de Sanofi et de Bayer.

D^{re} Céline Odier : financement ou versement d'honoraires pour la réalisation d'une communication orale de la part de BMS et de Genzyme.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	III
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	V
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1 Questions de recherche	3
1.1 Aspects contextuels.....	4
1.2 Questions de recherche complémentaires	4
1.3 Stratégie de recherche d'information	4
1.3.1 Sélection des documents	5
1.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique des documents	6
1.3.3 Extraction des données.....	7
1.3.4 Analyse et synthèse des données issues de la littérature	7
1.3.5 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique	7
1.4 Repérage des données contextuelles et expérientielles à partir des consultations.....	8
1.5 Approche d'intégration de la preuve	8
1.6 Méthode délibérative et de formulation des recommandations	9
1.7 Validation	9
2 RÉSULTATS.....	11
2.1 Sélection, description et qualité des documents retenus.....	11
2.2 Indications de la fibrinolyse.....	11
2.3 Agents fibrinolytiques	12
2.4 Innocuité de la fibrinolyse	14
2.4.1 Innocuité de la ténecteplase.....	14
2.4.2 Innocuité de l'altéplase.....	15
2.5 Facteurs de risque de saignement	16
2.6 Contre-indications à la fibrinolyse.....	17
2.6.1 Contre-indications absolues.....	17
2.6.2 Contre-indications relatives	17
2.7 Amorce de la fibrinolyse.....	18
2.7.1 Posologie, préparation et administration de la ténecteplase.....	18
2.7.2 Posologie, préparation et administration de l'altéplase.....	20
2.7.3 Mesures préventives de saignement.....	21

2.8	Autres traitements pharmacologiques en association avec la fibrinolyse.....	23
2.8.1	Antiplaquettaires	23
2.8.2	Anticoagulants	24
2.9	Autres traitements pharmacologiques à envisager dans le cadre d'un IAMEST	29
2.9.1	Bloquants des récepteurs β -adrénergiques (β -bloquants).....	29
2.9.2	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	30
2.9.3	Statines.....	30
2.9.4	Autres traitements.....	31
2.10	Traitement de soutien non pharmacologique	32
2.10.1	Oxygénothérapie.....	32
2.11	Surveillance	33
2.11.1	Électrocardiogramme.....	33
2.11.2	Glycémie.....	33
2.11.3	Bilan lipidique.....	33
2.11.4	Autres analyses de laboratoire	34
2.12	Traitements à réévaluer dans le cadre d'un infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST	34
2.12.1	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	34
2.13	Saignements	35
2.13.1	Gestion du saignement mineur.....	35
2.13.2	Gestion du saignement majeur.....	36
2.13.3	Surveillance neurologique suivant la fibrinolyse	40
2.14	Autres considérations suivant la fibrinolyse	40
3	DISCUSSION	42
3.1	Principaux constats.....	42
3.2	Répercussions cliniques.....	43
3.3	Forces et limites de l'évaluation.....	43
4	RECOMMANDATIONS.....	46
5	CONCLUSION	47
	RÉFÉRENCES.....	48

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	: Critères d'inclusion et d'exclusion liés à la sélection des documents issus de la littérature...	5
Tableau 2	: Indications officielles de Santé Canada des agents fibrinolytiques	13
Tableau 3	: Mesures préventives générales suivant la fibrinolyse	22
Tableau 4	: Gestion d'un saignement mineur.....	35
Tableau 5	: Gestion d'un saignement majeur.....	39

RÉSUMÉ

Introduction

L'infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST (IAMEST) est une maladie grave qui a pour cause immédiate l'occlusion d'une artère coronaire par un caillot, et qui doit être traitée de toute urgence, soit par une intervention coronarienne percutanée primaire (ICPP), soit par la fibrinolyse (aussi connue sous le nom de thrombolyse coronarienne).

L'Unité d'évaluation cardiovasculaire (UÉCV) de l'Institut d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a réalisé une évaluation sur le terrain, au Québec, qui a montré que le nombre de décès et de réadmissions en raison d'une insuffisance cardiaque et d'un nouvel infarctus à un an était comparable chez les patients traités par fibrinolyse ou par ICPP.

Selon les normes relatives aux traitements de reperfusion de l'IAMEST publiées par l'UÉCV, à l'arrivée d'un patient à un centre qui n'offre pas d'ICP, il est recommandé, si le patient ne présente pas de contre-indications à la fibrinolyse et que le délai anticipé du premier contact médical à la réalisation de l'ICPP est supérieur à 120 minutes, de privilégier l'administration d'un agent fibrinolytique, selon un protocole écrit.

Les objectifs poursuivis par l'INESSS sont d'encadrer et de faciliter l'ordonnance de la fibrinolyse, de diminuer l'appréhension reliée à son emploi, d'aider le clinicien à gérer les saignements qui peuvent lui être associés et de promouvoir son bon usage pour qu'elle demeure un choix de traitement de reperfusion selon les indications proposées. La Direction du médicament de l'INESSS a donc élaboré, en collaboration avec l'UÉVC, les documents suivants :

- une ordonnance individuelle standardisée qui comprend les indications et les contre-indications de la fibrinolyse, de même que les posologies recommandées pour la ténecteplase ou l'altéplase, les anticoagulants et les antiplaquettaires;
- un outil complémentaire à l'intention des établissements et des cliniciens, comprenant les choix de traitements complémentaires à la fibrinolyse, la préparation et l'administration de l'agent fibrinolytique, la surveillance neurologique suivant la fibrinolyse ainsi que les meilleures pratiques au regard des mesures préventives et de la gestion des saignements après une fibrinolyse.

Méthodologie

La réalisation de ces documents est fondée sur les meilleures données scientifiques disponibles, appréciées par les auteurs des guides de pratique clinique (GPC). Elles ont été bonifiées par des éléments de contexte législatif et organisationnel propres au Québec ainsi que par le savoir expérientiel de différents experts et cliniciens québécois qui ont collaboré aux travaux.

Une recherche systématique a été effectuée dans les banques de données MEDLINE et Embase afin de repérer les GPC, les lignes directrices et les conférences de consensus. La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés entre 2011 et 2016, en français et en anglais. Un bibliothécaire a également recherché la littérature grise : il a consulté, entre autres, les sites Web des agences, organismes, associations et institutions suivants : *Guidelines International Network (G-I-N)*, *National Guideline Clearinghouse (NGC)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, Haute Autorité de Santé (HAS) et *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*. Les monographies officielles des médicaments homologués par Santé Canada ont aussi été consultées.

Résultats

Considérant que la majorité des patients seront transférés dans un établissement qui offre l'intervention coronarienne percutanée (« centre ICP ») après la fibrinolyse, l'INESSS n'a pas évalué les aspects concernant la surveillance avant, pendant et après la fibrinolyse ainsi que les autres traitements pharmacologiques et de soutien à envisager dans le cadre d'un IAMEST. Ces aspects seront à documenter par les établissements pour l'élaboration de documents cliniques complets contextualisés à leur milieu.

Les principaux constats relevés, dont les indications et les contre-indications de la fibrinolyse, les agents fibrinolytiques, les traitements anticoagulants et antiplaquettaires ainsi que les traitements à réévaluer dans le cadre d'un IAMEST proviennent de l'analyse des données extraites de la littérature et des données contextuelles et expérientielles. Plus particulièrement, les contre-indications absolues et relatives de la fibrinolyse colligées des guides de pratique clinique, des monographies et des différents protocoles québécois recensés divergeaient sur plusieurs points. La nécessité d'identifier les contre-indications les plus pertinentes appuyées par un niveau de preuve suffisant est privilégiée afin de faciliter la prescription de la fibrinolyse par les cliniciens.

Même si la plupart des informations reliées à la gestion de saignements secondaires à la fibrinolyse ne sont pas soutenues par des preuves scientifiques suffisantes et découlent principalement d'opinions d'experts, les membres du Comité consultatif sont d'avis que ces propositions aideront les cliniciens moins expérimentés à se dessiner une conduite en cas de recours à la fibrinolyse.

Conclusion

L'ordonnance de ténecteplase, l'outil complémentaire à l'intention des établissements et des cliniciens ainsi que l'ordonnance d'altéplase en cas de rupture d'approvisionnement de la ténecteplase permettront, avec des recommandations cliniques, d'uniformiser, de soutenir et, idéalement, de favoriser l'usage optimal de la fibrinolyse lorsque celle-ci est indiquée. Toutefois, le défi qui consiste à offrir la meilleure qualité de soins possible aux personnes ayant subi un IAMEST et à assurer l'accès au traitement de reperfusion dans les délais opportuns à l'ensemble de la population du Québec passe invariablement par une optimisation de la formation des professionnels de la santé et par celle de la prise en charge des patients, selon le contexte clinique et géographique.

SUMMARY

Fibrinolysis in ST-segment elevation acute myocardial infarction

Introduction

ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) is a serious condition caused by the occlusion of a coronary artery by a blood clot that requires urgent treatment, either by primary percutaneous coronary intervention (PPCI) or fibrinolysis (also known as thrombolysis). The Cardiovascular Evaluation Unit (UÉCV) of the Institut d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) carried out a field evaluation in Quebec which showed that the number of deaths and readmissions due to heart failure and a new infarction at one year was comparable in patients treated with fibrinolysis or PPCI.

According to the standards regarding reperfusion treatments for STEMI published by the UÉCV, when a patient arrives at a hospital that does not offer PCI, it is advisable to favour the administration of a fibrinolytic agent, in accordance with a written protocol, if he or she does not present contraindications to fibrinolysis and the anticipated time from first medical contact to PPCI is greater than 120 minutes.

INESSS's objectives are to guide and facilitate the prescribing of fibrinolysis, to reduce apprehension regarding its use, to assist clinicians in managing any potential associated bleeding, and to promote its proper use so that it remains a reperfusion treatment option in accordance with the proposed indications. INESSS's Direction du médicament has therefore developed the following documents, in collaboration with the UÉVC:

- A standardized individual prescription that includes the indications for and the contraindications to fibrinolysis, as well as the recommended dosages for tenecteplase or alteplase, anticoagulants and antiplatelet agents;
- A complementary tool for health-care facilities and clinicians that includes the treatment options that complement fibrinolysis, the preparation and administration of the fibrinolytic agent, post-fibrinolysis neurological monitoring, and the best practices regarding preventive measures and the management of post-fibrinolysis bleeding.

Methodology

The creation of these documents was based on the best available scientific data evaluated by the authors of clinical practice guidelines (CPGs). These data were enriched with legislative and organizational elements specific to the Quebec context and with experiential knowledge provided by various Quebec experts and clinicians who collaborated in the project.

A systematic search was conducted in the MEDLINE and Embase databases to identify CPGs and consensus conferences. The literature search was limited to documents published in French or English between 2011 and 2016. In addition, a grey literature search was conducted by a librarian who consulted, among others, the websites of the following agencies, organizations, associations and institutions: the Guidelines International Network (G-I-N), the National Guideline Clearinghouse (NGC), the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Haute Autorité de Santé (HAS) and the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Official product monographs approved by Health Canada were also consulted.

Results

Given that most patients are transferred to a facility that offers PCI after fibrinolysis, INESSS did not evaluate the aspects concerning monitoring before, during and after fibrinolysis or the other pharmacological and support treatments to be considered in cases of STEMI. These aspects are to be documented by health-care facilities for the purpose of developing comprehensive clinical documents contextualized to their setting.

The main findings, which include fibrinolysis indications and contraindications, the fibrinolytic agents, anticoagulants and antiplatelet agents, and the therapies to be reevaluated in the context of STEMI, arise from the analysis of the literature and the contextual and experiential data. More specifically, the absolute and relative contraindications to fibrinolysis compiled from the clinical practice guidelines, product monographs and the various Quebec protocols consulted differed on several points. The need to identify the most relevant contraindications supported by a sufficient level of evidence is emphasized in order to facilitate clinician prescribing of fibrinolysis.

Even if most of the information regarding the management of bleeding due to fibrinolysis is not supported by sufficient scientific evidence and is based primarily on expert opinion, the members of the advisory committee believe that these proposals will help less experienced clinicians develop a treatment plan in cases where fibrinolysis is used.

Conclusion

The use of the tenecteplase prescription, the complementary tool for health-care facilities and clinicians, and, when tenecteplase is out of stock, the alteplase prescription will, together with the clinical recommendations, make it possible to standardize, support and, ideally, promote the optimal use of fibrinolysis when indicated. However, the challenge of providing the best possible quality of care to STEMI patients and of ensuring access to reperfusion treatment in a timely manner to the entire Quebec population necessarily requires optimizing health professional training and, in so doing, patient management according to clinical and geographical context.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAS	acide acétylsalicylique
AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
ALT	alanine aminotransférase
AOD	anticoagulant oral direct
APES	Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec
ARA	antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
AST	aspartate aminotransférase
AVC	accident vasculaire cérébral
BBG	bloc de branche gauche
BJH	<i>British Journal of Haematology</i>
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CHAUR	Centre hospitalier affilié universitaire régional
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CK-MB	créatinine-kinase MB
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
Clcr	clairance à la créatinine
DIE	une fois par jour (<i>diebus</i> , en latin)
ECRA	essai comparatif à répartition aléatoire
ECG	électrocardiogramme
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FSC	formule sanguine complète
G-I-N	<i>Guidelines International Network</i>
GPC	guide de pratique clinique
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	hémoglobine
HFPM	héparine de faible poids moléculaire

IAM	infarctus aigu du myocarde
IAMEST	infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST
ICP	intervention coronarienne percutanée
ICPP	intervention coronarienne percutanée primaire
IECA	inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
ISTH	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
IV	intraveineux
LDL	<i>low density lipoproteins</i> (lipoprotéines de basse densité)
Mm Hg	millimètre de mercure
MPOC	maladie pulmonaire obstructive chronique
MSSS	ministère de la Santé et des Services sociaux
NACO	nouveaux anticoagulants oraux
NCGC	<i>National Clinical Guideline Centre</i>
NGC	<i>National Guideline Clearinghouse</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIHSS	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
OHTAC	<i>Ontario Health Technology Advisory Committee</i>
PIPOH	population, intervention, professionnels / personnes, objectifs, lieu d'intervention et contexte organisationnel
PO	administration oralGPCe (<i>per os</i> , en latin)
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RNI	ratio normalisé international
RQCT	Réseau québécois de cardiologie tertiaire
RPAM	régime public d'assurance médicament
SC	par voie sous-cutanée
SCC	Société canadienne de cardiologie
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
STAT	immédiatement (<i>statim</i> , en latin)
STREAM	<i>Strategic Reperfusion Early After Myocardial infarction</i>
TCA	temps de céphaline activée
UÉCV	Unité d'évaluation cardiovasculaire
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>

INTRODUCTION

L'infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST (IAMEST) est une maladie grave qui a pour cause immédiate l'occlusion d'une artère coronaire par un caillot, et qui doit être traitée de toute urgence, soit par une intervention coronarienne percutanée primaire (ICPP), soit par la fibrinolyse (aussi connue sous le nom de thrombolyse coronarienne)¹. Cette maladie est fréquente puisqu'on estime qu'annuellement environ 4 800 patients sont hospitalisés pour un IAMEST au Québec [AETMIS, 2008].

Selon les recommandations de l'avis publié par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, en 2008, la fibrinolyse et l'ICPP devraient être reconnues comme des traitements complémentaires dont le choix dépend d'un ensemble de facteurs cliniques. Les hôpitaux, en collaboration avec les services préhospitaliers d'urgence, ont la responsabilité d'élaborer des stratégies pour optimiser les cheminements cliniques, afin de minimiser les délais d'administration des deux traitements [AETMIS, 2008].

Une évaluation sur le terrain réalisée au Québec par l'Unité d'évaluation cardiovasculaire (UÉCV) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a montré que le nombre de décès et de réadmissions en raison d'une insuffisance cardiaque et d'un nouvel infarctus à un an était comparable chez les patients traités par fibrinolyse (13,5 %) ou par ICPP (13,6 %, IC à 95 %; 1,01 (0,73-1,40)). Dans cette évaluation, la fibrinolyse réalisée dans le délai recommandé était associée à une meilleure issue clinique (8,8 % d'événements) que l'ICPP (14,4 % de ces mêmes événements) si cette dernière était réalisée dans un délai qui dépassait la limite recommandée [Lambert *et al.*, 2010].

En 2016, l'UÉCV a publié des normes relatives aux traitements de reperfusion de l'IAMEST. Selon ces normes, à l'arrivée d'un patient à un centre qui n'offre pas d'interventions coronariennes percutanées (« centre non ICP »), il est recommandé, si le patient ne présente pas de contre-indications à la fibrinolyse et que le délai anticipé du premier contact médical à la réalisation de l'ICPP est supérieur à 120 minutes, de privilégier l'administration d'un agent fibrinolytique, selon un protocole écrit [INESSS, 2016a]. Chaque centre hospitalier a son protocole de fibrinolyse. Or, il n'est pas nécessairement mis à jour de façon régulière. Il y a une grande variabilité dans les structures et les processus de soins en place dans les différentes régions du Québec. Aussi, il est nécessaire d'effectuer des changements dans l'organisation des soins et des services afin d'augmenter la qualité de la prise en charge des patients aux prises avec un IAMEST. Une excellente coordination est essentielle entre les intervenants préhospitaliers et hospitaliers pendant les heures régulières de travail et en dehors de celles-ci, pour :

- diriger le patient au bon endroit et choisir le traitement de reperfusion optimal, selon le contexte clinique et géographique;
- réduire les délais de traitement de reperfusion [INESSS, 2016b].

Une catégorisation des centres hospitaliers a été proposée suivant les analyses de l'UÉCV :

¹ Même si l'appellation « thrombolyse coronarienne » demeure la plus utilisée dans la pratique clinique, l'UÉCV a employé le terme fibrinolyse dans ses travaux précédents, qui est linguistiquement reconnu. Dans le cadre des présents travaux, le terme fibrinolyse fait référence à la fibrinolyse coronarienne.

- centre désigné pour la fibrinolyse;
- centre qui offre l'ICPP (« centre ICPP »);
- centre hybride (où la fibrinolyse et le transfert interhospitalier sont possibles).

Ainsi, la Direction du médicament de l'INESSS a été sollicitée pour élaborer des documents sur la fibrinolyse, en collaboration avec l'UÉVC. Les objectifs poursuivis par l'INESSS sont d'encadrer et de faciliter la prescription de la fibrinolyse, de diminuer l'appréhension reliée à son emploi, d'aider le clinicien à gérer les saignements qui peuvent lui être associés et de promouvoir son bon usage pour qu'elle demeure un choix de traitement de reperfusion selon les indications proposées.

Selon le *Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin*, il est entendu que « si l'ordonnance porte sur une condition clinique visée par un protocole médical publié par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, elle doit référer intégralement au protocole médical publié par cet institut »². En conséquence, dans le cadre des présents travaux, le terme « protocole médical » n'est pas utilisé en raison d'une part, du caractère obligatoire de celui-ci et, d'autre part, du fait que certaines sections devront être déterminées par les établissements. Celles-ci portent sur la surveillance requise, la prise des signes vitaux, les analyses de laboratoire et examens à effectuer dans le cadre d'un IAMEST de même que sur les autres traitements, pharmacologiques ou non. Les documents disponibles sont :

- une ordonnance individuelle standardisée qui comprend les indications et les contre-indications de la fibrinolyse, de même que les posologies recommandées pour la ténecteplase, les anticoagulants et les antiplaquettaires;
- un outil complémentaire à l'intention des établissements et des cliniciens, comprenant les choix de traitements complémentaires à la fibrinolyse, la préparation et l'administration de l'agent fibrinolytique, la surveillance neurologique suivant la fibrinolyse ainsi que les meilleures pratiques au regard des mesures préventives et de la gestion des saignements après une fibrinolyse.

L'ordonnance s'adresse aux professionnels de la santé dans les salles d'urgence des centres hybrides et désignés de fibrinolyse qui reçoivent des patients atteints d'un IAMEST (y compris les urgentologues, les cardiologues, les internistes, les infirmières et les pharmaciens).

² Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin, RLRQ, c. M-9, r. 25.1. Disponible à : <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-6-2012-01-01-fr-reglement-normes-relatives-aux-ordonnances-faites-par-un-medecin.pdf?t=1493840298381>.

1 MÉTHODOLOGIE

La réalisation des documents portant sur la fibrinolyse s'appuie sur les meilleures données scientifiques disponibles, appréciées par les auteurs des guides de pratique clinique (GPC) et de lignes directrices. L'INESSS a bonifié les données par des éléments de contexte législatif et organisationnel propres au Québec et par le savoir expérientiel de différents experts et cliniciens québécois qui ont collaboré aux travaux. La méthodologie appliquée pour collecter l'information respecte les normes de production de l'INESSS [2013]. Le détail de la méthodologie est décrit ci-dessous. Les annexes complémentaires sont regroupées dans le document : *Annexes complémentaires du rapport en appui à l'ordonnance et à l'outil complémentaire à l'intention des établissements et des cliniciens*.

1.1 Questions de recherche

Les questions de recherche ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PIPOH : la population, l'intervention, les professionnels à qui s'adresseront les documents, les issues cliniques (*outcomes*) et le milieu d'intervention (*health care setting*). Le modèle a été proposé par l'*ADAPTE Collaboration* [ADAPTE Collaboration 2009].

1. Quelles sont les modalités de bonne pratique de la fibrinolyse retrouvées dans la littérature sur les aspects suivants :
 - les indications cliniques ?
 - les agents fibrinolytiques ?
 - les contre-indications absolues et relatives ?
 - les précautions particulières ?
 - les principales compatibilités ?
 - les principaux effets indésirables ?
 - les posologies, y compris celles pour les populations particulières (comme les personnes âgées) ?
 - les traitements à donner en association avec la fibrinolyse lors d'un IAMEST ?
 - les paramètres à évaluer avant, pendant et après la fibrinolyse (signes vitaux, hémorragiques, neurologiques, examens et analyses de laboratoire, etc.) ?
2. Quelles sont les modalités de bonne pratique des complications possibles de la fibrinolyse et les mesures à prendre, retrouvées dans la littérature, sur les aspects suivants :
 - en cas de saignement mineur ou majeur ?
 - en cas de modifications des signes neurologiques ?

1.1 Aspects contextuels

Pour mieux comprendre l'organisation des soins et des services en première ligne et la pratique en cours au Québec lors de la prise en charge des personnes ayant un IAMEST et afin de mieux connaître les besoins sur le terrain et les meilleures méthodes pour recourir à la fibrinolyse, l'INESSS a réalisé des revues descriptives en plus de la consultation des différentes parties prenantes (Comité consultatif, Comité directeur du Réseau québécois de cardiologie tertiaire (RQCT)). Les aspects suivants y sont documentés :

- les agents fibrinolytiques qui ont l'indication de Santé Canada et qui sont sur la Liste des établissements au Québec;
- les aspects relatifs à la fibrinolyse qui mériteraient des rappels ou des formations aux cliniciens non spécialisés;
- les éléments pertinents à inclure dans l'ordonnance de fibrinolyse adaptés au contexte québécois.

1.2 Questions de recherche complémentaires

Quatre questions complémentaires ont été soulevées à la suite des échanges avec les membres du Comité consultatif (voir l'annexe A) :

1. Est-ce que l'usage d'une demi-dose de ténecteplase, comparativement à la pleine dose, chez les patients âgés de 75 ans et plus, réduit les risques d'effets indésirables majeurs (p. ex., saignement intracrânien) sans diminuer l'efficacité du traitement ?
2. Est-ce que l'utilisation de la fibrinolyse chez un patient recevant préalablement un anticoagulant oral direct (AOD), comparativement à sa non-utilisation, accroît le risque hémorragique ?
3. Quel poids utiliser pour l'ajustement de la dose d'énoxaparine chez un patient de plus de 120 kg ayant reçu la fibrinolyse, sans occasionner de risque de saignement supplémentaire ?
4. Quelles sont les mesures préventives et thérapeutiques à entreprendre lors d'un saignement mineur ou majeur chez les patients qui ont reçu la fibrinolyse ?

1.3 Stratégie de recherche d'information

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). Puis, une recherche systématique a été effectuée dans les banques de données MEDLINE et Embase afin de repérer les GPC nationaux, les lignes directrices nationales et les conférences de consensus. La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés entre 2011 et 2016 et uniquement aux publications en français et en anglais. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents. Pour les questions complémentaires, une recherche non systématique a été réalisée dans les banques de données MEDLINE et de la Cochrane Library, combinée aux monographies officielles lorsque cela s'avérait nécessaire. Cette recherche n'a pas été limitée à une période précise en raison de la difficulté à trouver des documents pertinents.

Un bibliothécaire a réalisé une recherche de la littérature grise, effectuée en consultant entre autres les sites Web des agences, organismes, associations et institutions suivants : *Guidelines International Network (G-I-N)*, *National Guideline Clearinghouse (NGC)*, *National Institute for*

Health and Care Excellence (NICE), Haute Autorité de Santé (HAS), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* et Agence de la santé publique du Canada (ASPC). L'annexe B détaille les différentes stratégies de recherche d'information.

Les documents publiés dans les différentes directions de l'INESSS, dont les Avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription et les Avis d'évaluation des examens et analyses de laboratoire reliés à la thématique du projet ont été consultés. Les Listes de médicaments publiées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) (établissements et régime public d'assurance médicament (RPAM)) ont aussi été examinées.

Le moteur de recherche Google a aussi été employé afin de repérer des documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, par exemple Santé Canada et la Food and Drug Administration (FDA), des lignes directrices issues de sociétés savantes reconnues dans le domaine et des documents rédigés par des associations, ordres professionnels ou autres organisations du Québec, y compris le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Les monographies officielles des médicaments homologués par Santé Canada ont aussi été étudiées (avec e-CPS et la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada (BDPP)) ainsi que les rapports d'organismes gouvernementaux ou d'établissements d'enseignement de même que les sites Web de sociétés savantes. Une recherche a aussi été menée dans la base de données « Avis et mises en garde de Santé Canada ». Les bibliographies des publications retenues ont également été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents et de répondre aux questions complémentaires.

De plus, une recension des ordonnances et protocoles de fibrinolyse de centres hospitaliers de plusieurs régions du Québec a été réalisée afin de guider la recherche sur les éléments pertinents à inclure dans l'ordonnance de fibrinolyse.

1.3.1 Sélection des documents

Deux examinatrices (KL, LB) ont procédé à la première sélection des documents répertoriés par la recherche de l'information. Celle-ci s'appuie sur les titres et résumés des documents et a été réalisée selon les critères présentés au tableau 1 ci-dessous. Elle a aussi été effectuée par deux examinatrices (KL, LB) qui ont également mené la deuxième sélection en se basant sur la lecture complète des documents en fonction des critères de sélection. Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'une troisième examinatrice (MT). Les arguments à l'origine d'une inclusion ou d'une exclusion sont conservés dans un fichier de gestion des références. L'annexe C présente un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA, qui illustre le processus de sélection des études [Moher *et al.*, 2009].

Tableau 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion liés à la sélection des documents issus de la littérature

	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
POPULATION	Personnes de 18 ans et plus	
INTERVENTION	Fibrinolyse lors d'un IAMEST	
ISSUES CLINIQUES (OUTCOME)	Les modalités de bonne pratique de la fibrinolyse retrouvées dans la littérature sur les aspects suivants : <ul style="list-style-type: none"> • les indications cliniques; • les agents fibrinolytiques; 	

	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
	<ul style="list-style-type: none"> • les contre-indications absolues et relatives; • les précautions particulières; • les principales compatibilités; • les principaux effets indésirables; • les posologies, y compris celles pour les populations particulières (p. ex., les personnes âgées); • les traitements à donner en association avec la fibrinolyse lors d'un IAMEST; • les paramètres à évaluer avant, pendant et après la fibrinolyse (signes vitaux, hémorragiques, neurologiques, examens et analyses de laboratoire, etc.). 	
MILIEU D'INTERVENTION	Établissement de santé	Sans objet
TYPE DE PUBLICATION	GPC Conférences de consensus, panel d'experts, lignes directrices	Études primaires, revues systématiques et éditoriales
PÉRIODE DE RECHERCHE	2011 à 2016	
LANGUE	Français et anglais	Autre que français et anglais
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Publications jugées de qualité méthodologique bonne ou modérée à partir de l'outil d'évaluation <i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i> (AGREE) II (50 % et plus)	Documents jugés de faible qualité méthodologique à partir de l'outil d'évaluation AGREE II

Un seul auteur (JFD ou KL) a sélectionné les documents qui répondent aux questions complémentaires. De plus, une auteure (KL) s'est occupée de la recherche et de la sélection des autres types de documents permettant l'obtention de données contextuelles. Une seule examinatrice (KL) a sélectionné des ordonnances et protocoles québécois, visant à couvrir la majorité du territoire québécois, et en portant une attention particulière aux régions éloignées.

1.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique des documents

Deux examinatrices (KL, LB) ont effectué l'évaluation de la qualité des documents, de façon indépendante. Elles ont utilisé l'outil d'évaluation AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) [Brouwers *et al.*, 2010] pour apprécier la qualité des GPC comportant des recommandations. Les désaccords ont été réglés par consensus. Les documents de bonne qualité sont ceux qui ont obtenu un score global (qui tient compte des résultats des deux évaluatrices) fixé arbitrairement à 75 % ou plus, les documents de moyenne qualité, ceux qui ont obtenu un score global entre 50 % à 74 %, les documents de faible qualité, ceux qui ont eu un score global compris entre 25 % et 49 % et les documents de très faible qualité, ceux dont le score global était de moins de 25 %. Seuls les GPC de bonne ou de moyenne qualité ont été retenus pour l'extraction.

L'outil d'évaluation CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*)³ a été utilisé pour les essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA). Les ECRA devaient répondre par l'affirmative :

- aux questions 1 à 6 de la grille CASP, pour être considérés de bonne qualité méthodologique;
- à 4 ou 5 questions entre les questions 1 et 6, pour être considérés de qualité méthodologique moyenne;
- à ≤ 3 questions sur les questions 1 à 6, pour être considérés de faible qualité méthodologique.

La qualité des autres types de documents permettant l'obtention de données contextuelles n'a pas été évaluée.

1.3.3 Extraction des données

Une première examinatrice (KL) a extrait les données issues des documents qui présentaient des recommandations à l'aide de tableaux d'extraction préétablis précisant, entre autres, l'organisme, le ou les auteurs, l'année de publication, les recommandations, la force de celles-ci, la qualité de la preuve, l'argumentaire et les conclusions des auteurs. Ces tableaux ont été testés sur quelques publications afin d'en vérifier la validité. Une deuxième examinatrice (LB) en a revu les données extraites. Les tableaux d'extraction ont été enregistrés dans un répertoire dont l'accès est réservé aux membres de l'équipe de projet. Ces tableaux ont été présentés aux différentes parties prenantes afin d'alimenter la discussion.

Une seule auteure (KL) s'est occupée d'extraire les données relatives aux autres types de documents permettant l'obtention de données contextuelles. Une seule examinatrice (CPH) a extrait les données des ordonnances et protocoles québécois à l'aide de tableaux d'extraction précisant, entre autres, les indications de la fibrinolyse, les contre-indications (relatives et absolues), les doses, les traitements en association, la surveillance et les complications possibles.

1.3.4 Analyse et synthèse des données issues de la littérature

L'information et les recommandations extraites ont été résumées sous la forme d'une synthèse narrative analytique ou comparative. Les recommandations tirées des GPC, des panels d'experts, des consensus d'experts, des conférences consensuelles et des lignes directrices, appuyées par le niveau de preuve scientifique et l'argumentaire, ont été consignées dans des tableaux afin de pouvoir les comparer et de repérer les similarités et les différences. L'information extraite pour les questions complémentaires a également été consignée dans des tableaux, dans le même but.

1.3.5 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

La qualité de la preuve s'appuie sur une évaluation secondaire de l'appréciation de la qualité scientifique des études primaires faite par les auteurs des GPC retenus. L'équipe de projet de l'INESSS n'a pas évalué la qualité méthodologique des études primaires ayant servi à l'élaboration des recommandations des GPC retenus.

³ Critical Appraisal Skills Programme. CASP checklists [site Web]. Disponible à : <http://www.casp-uk.net/#!/casp-tools-checklists/c18f8> (consulté le 11 janvier 2017).

1.4 Repérage des données contextuelles et expérientielles à partir des consultations

Deux groupes de travail, soit le Comité de suivi (RQCT) et le Comité consultatif (experts) ont accompagné l'Institut dans l'élaboration de l'ordonnance de fibrinolyse et des outils complémentaires à l'intention des établissements et des cliniciens. Les pages liminaires du présent document détaillent la composition de ces deux groupes de travail.

À l'occasion de quatre rencontres, les membres du Comité consultatif ont été invités à étudier et à débattre de l'information et des recommandations extraites et à les comparer à celles présentées dans d'autres protocoles et ordonnances québécois sur la fibrinolyse. Ces échanges ont permis de recueillir les données expérientielles et contextuelles nécessaires à l'élaboration des recommandations (aspects scientifiques et cliniques, considérations sociales et organisationnelles, etc.). Certaines données contextuelles ont également été appuyées par des données provenant de la littérature scientifique, qui n'ont pas été recherchées de façon systématique.

Le mandat du Comité directeur du RQCT (qui a agi en tant que Comité de suivi dans le cadre des présents travaux) était d'accompagner l'INESSS dans la production d'outils sur l'usage optimal des médicaments, afin d'assurer leur pertinence et la faisabilité de leur implantation. De plus, le mandat du Comité comprenait l'atteinte de certains objectifs pour assurer l'appropriation des nouvelles recommandations et évaluer les répercussions des changements dans le réseau.

L'équipe de l'INESSS a documenté la contribution des parties prenantes, soit celle des membres des Comités consultatif et directeur du RQCT, en utilisant des fiches d'interaction consignées dans un espace de travail commun. Les fiches contiennent l'information sur la date, le lieu et l'objet des échanges, la synthèse de ses points saillants et les précisions sur le suivi effectué. De plus, les consultations de groupe ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les méthodes de consultation et de délibérations privilégiées et le processus décisionnel ayant mené aux conclusions ont aussi été documentés.

De plus, une examinatrice (CPH) a analysé les informations extraites des ordonnances et protocoles québécois recensés afin de souligner les divergences et les convergences entre les ordonnances et protocoles de fibrinolyse. Ces éléments d'analyse ont été comparés aux informations des monographies des agents fibrinolytiques et des autres traitements. Ces tableaux ont été présentés aux différentes parties prenantes. Cette démarche, jumelée aux données expérientielles et contextuelles mises en lumière lors des discussions avec les membres du Comité consultatif, a permis de déterminer quels éléments pertinents devaient être inclus dans l'ordonnance de fibrinolyse.

1.5 Approche d'intégration de la preuve

Pour chacune des questions de recherche, l'information a été colligée dans un tableau de preuve distinct : le tableau résumant l'énoncé des données scientifiques ainsi que le niveau de preuve scientifique a été repris en y ajoutant une synthèse des données contextuelles et expérientielles relatives à chaque question. De plus, chacun des tableaux de preuve s'accompagnait d'une synthèse narrative qui mettait en parallèle les données issues de la recherche, du contexte et de l'expérience, et qui soulignait les éléments de convergence et de divergence.

1.6 Méthode délibérative et de formulation des recommandations

L'équipe de l'INESSS a élaboré des recommandations en grande partie de concert avec le Comité consultatif. Ainsi, pour chaque question de recherche, un tableau synthèse mettait en parallèle : 1) les recommandations provenant des GPC s'appuyant sur des données scientifiques; 2) les données contextuelles; 3) les données expérientielles; et 4) les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet à la suite de l'analyse de la preuve, qui ont été présentés au Comité consultatif. Les membres du Comité consultatif ont apporté des données contextuelles et expérientielles supplémentaires au cours des réunions. Cette triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles permet de compenser les biais inhérents à chacune des sources de données et ainsi, d'accroître la fiabilité des recommandations [Denzin et Lincoln, 2000].

Les membres du Comité ont par la suite échangé sur la preuve dans un processus délibératif informel afin de formuler des recommandations initiales. Dans un deuxième temps, ils se sont prononcés sur les recommandations finales, soit en délibéré ou par courriel, selon le niveau de divergence des opinions initiales. Les recommandations ont été retenues si elles obtenaient l'approbation d'au moins 80 % des membres. À défaut d'un consensus sur la portée ou la pertinence d'inclure une recommandation, cette dernière a été retirée, reformulée ou modifiée après consultation d'avis externes.

L'équipe de l'INESSS a élaboré les recommandations en prenant en considération la qualité de la preuve scientifique (niveau de preuve), l'équilibre entre les avantages et les inconvénients d'une recommandation, les valeurs et les préférences des professionnels et l'applicabilité de l'intervention dans le contexte de la pratique au Québec. Le processus d'élaboration des recommandations requiert l'examen, de concert avec le Comité consultatif et le Comité directeur du RQCT, des répercussions de leur application sur la population cible et sur les pratiques et les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.

À la suite des rencontres, une version de l'ordonnance et de l'outil complémentaire à l'intention des établissements et des cliniciens a été envoyée par courriel aux membres du Comité consultatif, pour fins d'approbation de la version préliminaire. Ceux-ci ont ensuite été présentés aux membres du Comité directeur du RQCT, puis aux lecteurs externes. Lorsque des changements au contenu ont été proposés par d'autres parties prenantes, l'INESSS a fait un retour par courriel ou par téléphone aux membres du Comité consultatif afin de vérifier la pertinence de reformuler ou non les recommandations.

1.7 Validation

La validation scientifique a pour objectif de vérifier la rigueur et la qualité scientifique, alors que la validation externe vise à recueillir l'opinion des utilisateurs ciblés des documents sur la pertinence de leur contenu (niveau d'accord global), l'applicabilité des recommandations et la clarté de l'information.

L'INESSS a évalué la validation scientifique auprès des instances suivantes :

- les membres du Comité consultatif;
- les membres du RQCT;
- quatre lecteurs externes spécialistes des outils cliniques, qui n'avaient pas participé à la réalisation des travaux.

L'INESSS a apprécié la validation externe auprès des instances suivantes :

- un lecteur externe, futur utilisateur potentiel de l'ordonnance et qui n'avait pas participé à la réalisation des travaux.

L'équipe de projet a analysé les commentaires recueillis tout au long des processus de validation et a apporté les ajustements nécessaires au contenu des documents.

2 RÉSULTATS

2.1 Sélection, description et qualité des documents retenus

L'annexe C fournit le processus de sélection des documents sous forme de diagramme de flux, alors que l'annexe D décrit les caractéristiques des GPC inclus. Par ailleurs, l'annexe E fait état des résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des différents GPC retenus.

En bref, la recherche d'information a permis de répertorier 1 500 documents, parmi lesquels quatre GPC de bonne et moyenne qualité méthodologique (selon la grille AGREE II) ont été retenus (voir les tableaux E-2 et E-3 à l'annexe E). De ces documents, un provient des États-Unis, un, d'un regroupement de pays européens, un, de la Grande-Bretagne et un, de l'Australie et la Nouvelle-Zélande [Chew *et al.*, 2016; NCGC, 2013; O'Gara *et al.*, 2013; Steg *et al.*, 2012]. Les recommandations issues de ces documents s'appuient sur des données scientifiques ainsi que sur l'opinion d'experts. Les quatre documents ont été utilisés pour répondre aux questions de recherche 1 et 2.

Afin de répondre aux questions de recherche complémentaires, un examen additionnel de la littérature a dû être effectué pour repérer les GPC ou des ECRA relatifs aux différentes questions. La recherche d'information a permis de retenir un ECRA de qualité méthodologique moyenne, trois GPC de qualité méthodologique moyenne et un GPC de faible qualité pour répondre respectivement aux questions complémentaires sur l'innocuité de la ténecteplase chez les patients âgés de 75 ans et plus et sur la gestion des saignements (voir les annexes E et F). L'équipe de l'INESSS a retenu le GPC de faible qualité méthodologique avec son score global inférieur à 50 % puisqu'il présente des recommandations particulières sur la gestion des saignements suivant la fibrinolyse. En ce qui concerne les questions complémentaires portant sur l'utilisation de la fibrinolyse chez les patients recevant préalablement un AOD et sur le poids maximal à utiliser avec l'énoxaparine, la recherche additionnelle n'a pas permis de recenser des documents de qualité méthodologique suffisante et qui incluaient la population visée dans le cadre de ces travaux.

Les recommandations de la Société canadienne de cardiologie (SCC), de l'*Ontario Health Technology Advisory Committee* (OHTAC) ainsi que du RQCT ont été prises en considérations en raison de leur contenu contextuel canadien, bien que leur méthodologie, telle qu'elle a été décrite dans les documents, ne permettait pas d'en juger de la qualité avec la grille AGREE II [OHTAC, 2010; RQCT, 2010; Armstrong *et al.*, 2004].

2.2 Indications de la fibrinolyse

La fibrinolyse coronarienne constitue un traitement de reperfusion bien établi et soutenu par les lignes directrices internationales et les normes élaborées pour le Québec [INESSS, 2016c]. Elle est indiquée en présence d'une douleur rétrosternale d'une durée ≤ 12 heures et d'un électrocardiogramme (ECG) à 12 dérivations compatible avec un IAMEST (sus-décalage ST d'au moins 2 mm dans 2 dérivations consécutives en V1-3 ou sus-décalage ST d'au moins 1 mm dans 2 autres dérivations contiguës).

La fibrinolyse coronarienne devrait être privilégiée chez les personnes dont la durée des symptômes est inférieure à 2 heures, surtout le délai à l'ICPP risque d'être relativement long et

allonge significativement la durée de l'ischémie. Dans le cas de bloc de branche gauche (BBG) complet accompagné d'une symptomatologie compatible à un IAMEST, une concertation entre l'urgentologue et un expert consultant est suggérée pour faciliter la prise de décision pour un traitement de reperfusion par fibrinolyse ou par ICPP.

Selon les GPC retenus, la fibrinolyse devrait être administrée à tous les patients ayant un IAMEST qui se présentent dans un centre n'offrant pas l'ICPP dans les 12 premières heures après le début de leurs symptômes, en l'absence de contre-indications et lorsque les délais anticipés d'une ICPP dépassent 120 minutes (classe 1, niveau de preuve A) [NCGC, 2013; O'Gara *et al.*, 2013; Steg *et al.*, 2012].

La fibrinolyse est une option raisonnable (en l'absence de contre-indications) chez les patients atteints d'un IAMEST dans les 12 à 24 heures suivant le début des symptômes d'ischémie si l'ICPP ne peut être envisagée et si l'ischémie myocardique est à risque ou instable sur le plan hémodynamique (classe IIa, niveau de preuve C) [O'Gara *et al.*, 2013].

Le délai entre le triage du patient à la salle d'urgence et l'administration de la fibrinolyse devrait être d'au plus 30 minutes que ce soit pendant les heures régulières de travail ou non ([O'Gara *et al.*, 2013] (classe 1, niveau de preuve B), [Chew *et al.*, 2016; Steg *et al.*, 2012]).

Selon les [normes de l'UÉCV](#), si le patient qui se présente avec un IAMEST dans un centre n'offrant pas l'ICPP n'a pas de contre-indication à la fibrinolyse et qu'il est anticipé que le délai du premier contact médical à la réalisation de l'ICPP excédera 120 minutes, la fibrinolyse doit être privilégiée, selon un protocole écrit (classe I, niveau de preuve B) [O'Connor *et al.*, 2015; O'Gara *et al.*, 2013].

Le RQCT a récemment élaboré trois algorithmes relatifs au traitement de l'IAMEST, fondés sur les normes de l'UÉCV et adaptés s'il s'agit d'un centre désigné de fibrinolyse, un centre hybride ou un centre offrant l'ICPP. Ces algorithmes incluent les indications médicales et organisationnelles liées à une ICPP ou à une fibrinolyse ainsi que les indications subséquentes de transferts à un centre ICP selon le contexte et la réponse clinique relatifs à la fibrinolyse. De plus, certaines particularités concernant le choc cardiogénique et la présence d'un BBG à l'ECG se retrouvent dans l'algorithme. Ainsi, les membres du Comité consultatif s'accordent pour faire référence à ces algorithmes relativement aux critères d'admissibilité à la fibrinolyse, aux orientations vers un centre qui offre l'ICP ainsi qu'aux particularités concernant le BBG et le choc cardiogénique.

2.3 Agents fibrinolytiques

Les GPC recommandent des agents fibrinolytiques ayant une affinité avec la fibrine lorsqu'ils sont disponibles, soit l'altéplase, le rétéplase et la ténecteplase [O'Gara *et al.*, 2013; Steg *et al.*, 2012].

Selon la BDPP, les deux seuls agents fibrinolytiques disponibles au Canada sont la ténecteplase et l'altéplase [Santé Canada, 2017]. Ces deux produits sont les seuls fibrinolytiques à être inclus dans la liste des médicaments fournis en établissements⁴.

⁴ Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments fournis en établissement [site Web]. Disponible à : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/Pages/liste-medicaments-etablisements.aspx> (consulté le 21 mars 2017).

Tableau 2 : Indications officielles de Santé Canada des agents fibrinolytiques

AGENTS	INDICATIONS OFFICIELLES DE SANTÉ CANADA
Ténectéplase	La ténectéplase est indiquée pour l'administration intraveineuse à des adultes, pour la lyse de thrombus coronariens occlusifs que l'on croit responsables d'un infarctus transmural du myocarde en évolution, en vue de réduire la mortalité associée à l'infarctus aigu du myocarde (IAM). Le traitement doit commencer le plus tôt possible après le début des symptômes de l'IAM [Hoffmann-La Roche Limitée, 2008].
Altéplase	L'altéplase est indiqué par voie intraveineuse chez les patients adultes afin de produire : 1) la lyse d'un thrombus soupçonné obstruant l'artère coronaire, associée à un infarctus myocardique transmural évolutif, et 2) une réduction de la mortalité associée à l'IAM, une amélioration de la fonction ventriculaire après un IAM et une réduction de l'incidence de l'insuffisance cardiaque [Hoffmann-La Roche Limitée, 2013].

Un avis de la FDA, publié en 2015, concerne les risques d'erreurs d'administration entre la ténectéplase et l'altéplase. En effet, 21 cas d'erreurs d'administration de l'agent fibrinolytique ont été recensés entre les années 2000 et 2014 en raison des appellations des deux agents qui peuvent être confondantes : une des abréviations de la ténectéplase est le TNK et une de l'altéplase est le TPA [FDA, 2015]. Les recommandations de la FDA sont de ne plus utiliser les abréviations TNK ni TPA, mais plutôt d'utiliser le nom générique ou commercial complet. Dans le cadre de ces travaux, seuls les noms génériques sont utilisés.

Les membres du Comité consultatif sont d'accord pour recommander la ténectéplase comme premier choix de traitement dans le cas d'une fibrinolyse, en raison de l'efficacité de la ténectéplase équivalente à celle de l'altéplase, ainsi que de son profil d'innocuité semblable sinon meilleur, de son coût identique et, surtout, de sa facilité d'administration unique en bolus par rapport à l'altéplase. En effet, l'altéplase s'administre à l'aide d'une perfusion de 90 minutes et permet un ajustement de la dose en fonction du temps, ce qui est plus complexe que le simple bolus de la ténectéplase. De plus, la majorité des centres hospitaliers québécois privilégie la ténectéplase comme option thérapeutique depuis quelques années dans le cadre du traitement de l'IAM. Toutefois, en cas de rupture d'approvisionnement de la ténectéplase, l'altéplase constituerait l'option de remplacement à envisager. Ainsi, les membres suggèrent qu'une annexe soit ajoutée dans l'ordonnance afin d'y inclure les informations concernant l'altéplase (dose, administration, préparation, etc.) en cas de rupture d'approvisionnement de la ténectéplase.

Notez que l'appréciation de la preuve scientifique sur l'efficacité équivalente de la ténectéplase et de l'altéplase n'a pas été effectuée dans les présents travaux de l'INESSS. Lors de l'ajout à la Liste en 2002, il est mentionné dans l'avis qu'il y a une efficacité équivalente entre les deux molécules. En effet, l'étude ASSENT-2, ECRA, portait sur 16 949 patients et visait à comparer l'efficacité et l'innocuité de la ténectéplase (à une dose ajustée pour le poids) à celles de l'altéplase. La détermination de la mortalité à 30 jours, qui était l'objectif primaire de l'étude, s'est avérée presque identique dans les 2 groupes : 6,18 % chez les patients sous ténectéplase et 6,15 % chez les personnes sous altéplase [Conseil consultatif de pharmacologie, 2002; Van De Werf et al., 1999].

2.4 Innocuité de la fibrinolyse

2.4.1 Innocuité de la ténecteplase

L'hémorragie intracrânienne demeure la complication hémorragique la plus grave de la fibrinolyse, survenant chez 0.9 à 1 % des patients traités avec la fibrinolyse selon les plus récentes études [Steg *et al.*, 2012]. Les saignements majeurs non cérébraux (qui requièrent une transfusion sanguine ou qui mettent la vie du patient en danger) surviennent chez 4 à 13 % des patients traités avec la fibrinolyse [Steg *et al.*, 2012].

Lors de l'ajout à la Liste en 2002, il a été documenté que la mortalité des patients traités plus de 4 heures après le début de leurs symptômes a été moindre chez ceux sous ténecteplase que chez ceux sous altéplase (7 % contre 9,2 %, $p = 0,018$). En ce qui concerne les effets indésirables, les deux traitements examinés dans l'étude ASSENT-2 ont provoqué un nombre équivalent d'hémorragies cérébrales, mais la ténecteplase a entraîné moins de complications hémorragiques non cérébrales ($p = 0,0003$) et a réduit le besoin en transfusions ($p = 0,0002$) [Conseil consultatif de pharmacologie, 2002; Van De Werf *et al.*, 1999].

L'ECRA de phase 3 intitulé *Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction* (STREAM), issu de 15 différents pays et qui a inclus 1 892 patients ayant eu un IAMEST, compare l'efficacité et l'innocuité de la fibrinolyse et de l'angioplastie primaire [Armstrong *et al.*, 2013]. En raison d'un risque hémorragique accru (hémorragie intracrânienne) au cours de cette étude chez les patients de 75 ans et plus, une modification a été apportée à la médication afin de diminuer de 50 % la dose de la ténecteplase chez ces patients. Ainsi, la sous-analyse de l'étude STREAM publiée en 2015 présente en détail les données relatives à la population âgée de 75 ans et plus. Avant la modification, les hémorragies intracrâniennes étaient 5 fois plus fréquentes dans le groupe qui a reçu une fibrinolyse que dans le groupe qui a eu une ICP (1 % comparativement à 0,2 %, $p = 0,04$); 3 des 42 patients avaient eu une hémorragie intracrânienne (qui, dans 2 cas, a été fatale). Après la modification de la dose de la ténecteplase, aucun cas d'hémorragie intracrânienne n'a été répertorié au sein des 93 patients de l'étude.

*Notez que l'indice électrocardiographique de reperfusion (résolution du segment ST d'au moins 50 %) (63,2 % vs 56 %) ainsi que le taux d'angioplastie de sauvetage (42,9 % vs 44,1 %) étaient comparables entre les deux doses, soit dans le groupe ayant reçu une pleine dose avant la modification et dans celui ayant reçu la demi-dose après la modification [Armstrong *et al.*, 2015].*

Selon la monographie, la réaction indésirable associée à la ténecteplase survenant le plus fréquemment est le saignement [Hoffmann-La Roche Limitée, 2008]. Les manifestations indésirables qui ont été signalées après la commercialisation du médicament concordent avec celles qui ont été observées pendant les essais cliniques de la ténecteplase. Des réactions de type allergique (p. ex., anaphylaxie, œdème de Quincke, œdème laryngé, éruption cutanée et urticaire) ont rarement été signalées (< 1 %) chez les patients traités avec la ténecteplase [Hoffmann-La Roche Limitée, 2008]. La fibrinolyse peut entraîner des arythmies associées au rétablissement de l'irrigation sanguine. Ces arythmies (comme la bradycardie sinusale, le rythme idioventriculaire accéléré, la dépolarisation ventriculaire prématurée et la tachycardie ventriculaire) ne sont pas différentes de celles que l'on observe souvent au cours de l'évolution habituelle d'un IAM et peuvent être traitées par des antiarythmiques habituels. Quelques rares cas d'embolie attribuables au cholestérol ont été signalés chez les patients traités par tous les types de fibrinolytiques, mais l'incidence véritable de ces cas est inconnue. Ce trouble grave, pouvant être fatal, est également associé à des interventions vasculaires effractives (p. ex.,

cathétérisme cardiaque, angiographie, chirurgie vasculaire) et au traitement anticoagulant [Hoffmann-La Roche Limitée, 2008].

Parmi les ordonnances et protocoles québécois recensés, un seul propose l'ajustement de la dose en fonction de l'âge. Un des protocoles québécois recensés fait état des effets indésirables suivants : saignements, réaction allergique, arythmie de reperfusion. Les membres du Comité consultatif désirent présenter les principaux effets indésirables de la ténecteplase, dont les saignements majeurs, puisqu'il s'agit d'un sujet pertinent de discussion avec le patient. Les membres ne considèrent pas l'arythmie de reperfusion comme un effet indésirable puisqu'il s'agit d'un effet désiré du traitement de reperfusion coronarienne.

Ils recommandent les doses de la ténecteplase en fonction du poids du patient, comme la monographie l'indique. En effet, ils sont d'avis que l'échantillonnage de patients inclus dans la sous-analyse de l'étude STREAM est insuffisant et que l'expérience clinique demeure faible pour recommander de façon systématique un ajustement de la dose de la ténecteplase chez tous les patients âgés de 75 ans et plus. En outre, ni les GPC ni la monographie de la ténecteplase ne recommandent la diminution de 50 % de la dose chez cette population. Seules les lignes directrices australiennes et néo-zélandaises suggèrent de considérer une demi-dose de ténecteplase chez les patients de 75 ans et plus afin de réduire le risque d'hémorragie intracrânienne [Chew *et al.*, 2016].

2.4.2 Innocuité de l'altéplase

Comme il en a été fait mention précédemment, selon l'ECRA ASSENT-2, le taux de mortalité des patients traités plus de 4 heures après le début de leurs symptômes a été moindre chez ceux sous ténecteplase que chez ceux sous altéplase (7 % contre 9,2 %, $p = 0,018$). Pour ce qui est des effets indésirables, les deux traitements ont provoqué un nombre équivalent d'hémorragies cérébrales, mais la ténecteplase a entraîné moins de complications hémorragiques non cérébrales ($p = 0,0003$) que l'altéplase et a réduit le besoin en transfusions ($p = 0,0002$) [Conseil consultatif de pharmacologie, 2002; Van De Werf *et al.*, 1999].

Selon la monographie, l'hémorragie constitue l'effet indésirable qui survient le plus souvent avec l'altéplase. Chez les patients traités par 100 mg ou moins d'altéplase (perfusion accélérée, ajustement posologique en fonction du poids du patient), l'incidence d'hémorragie intracrânienne a été de 0,7 %. Dans des études menées auprès de plus de 1 300 patients ayant reçu des doses différentes d'altéplase sous forme de perfusion de 3 heures, l'incidence d'hémorragie interne significative (estimée à 250 mL ou plus) a été la suivante :

- région gastro-intestinale : 5 %;
- région génito-urinaire : 4 %.

L'incidence d'hémorragie modérée ou grave observée auprès de plus de 10 000 patients (étude GUSTO) par suite de l'administration d'une perfusion accélérée de 100 mg ou moins d'altéplase a été la suivante :

- région gastro-intestinale : 1,5 %;
- région génito-urinaire : 0,5 %.

L'incidence d'ecchymose, d'hémorragie rétropéritonéale, d'épistaxis et d'hémorragie gingivale signalée dans les études sur l'altéplase était d'au plus 1 %. Très peu de réactions allergiques telles que le choc anaphylactoïde, l'œdème laryngé, l'angioœdème orolingual, les éruptions cutanées et l'urticaire ont été signalées (moins de 0,02 %). Aucune relation de cause à effet n'a été établie [Hoffmann-La Roche Limitée, 2013].

2.5 Facteurs de risque de saignement

L'American Heart Association (AHA) présente les facteurs de risque de saignement associés au syndrome coronarien aigu : âge avancé (> 75 ans), sexe féminin, petit poids, hypertension, insuffisance rénale grave, diabète, insuffisance cardiaque ou choc, usage de la fibrinolyse, anémie, usage inapproprié de la médication antithrombotique, infarctus (comparativement à l'angine instable), thérapie anticoagulante orale chronique, traitement par stratégie invasive, élévation du taux de globules blancs et antécédent de saignement [O'Gara *et al.*, 2013]. Plus précisément, les principaux facteurs de risque d'une hémorragie intracrânienne sont un âge avancé, la population féminine, un petit poids corporel (< 70 kg chez la femme et < 80 kg chez l'homme), un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) et l'hypertension artérielle (avec une augmentation graduelle du risque débutant à plus de 160 à 170 millimètres de mercure (mm Hg)) [Steg *et al.*, 2012; O'Gara *et al.*, 2013].

Selon la monographie, l'incidence des AVC, y compris des hémorragies intracrâniennes, augmentait avec l'âge [Hoffmann-La Roche Limitée, 2008]. Afin de minimiser le risque de complications hémorragiques, il est impératif d'évaluer les facteurs de risque du patient, de l'intervention et du traitement pharmacologique au moment où le patient ayant un IAMEST est admis au centre hospitalier, et de façon continue par la suite. À titre d'exemple, un délai plus long avant de recevoir une ICP peut être justifié si le risque d'hémorragie par fibrinolyse est considéré comme prohibitif [O'Gara *et al.*, 2013].

Un seul protocole québécois de fibrinolyse fournit une grille de calcul du risque d'hémorragie intracrânienne lors de l'utilisation de la fibrinolyse, qui comprend les facteurs de risque suivants : patient âgé de 75 ans et plus, population noire, sexe féminin, antécédents d'AVC, pression artérielle systolique égale ou supérieure à 160 mm Hg, poids \leq 65 kg chez les femmes et \leq 80 kg chez les hommes ainsi qu'un ratio normalisé international (RNI) supérieur à 4. Il est précisé que si un patient présente cinq facteurs ou plus, le risque d'hémorragie intracrânienne lors de l'usage d'un fibrinolytique est de 4,11 %, ce qui constitue une contre-indication relative [Brass *et al.*, 2000].

Les membres du Comité consultatif sont d'avis qu'il n'est pas nécessaire de concevoir une section particulière sur les facteurs de risque de saignement ni d'en dresser une liste. Ces facteurs de risque de saignement ne sont pas associés à un effet relatif permettant de les classer par ordre d'importance. Ils sont également reliés à des traitements par d'autres médicaments, tels que l'héparine ou le clopidogrel. L'ajout de ces facteurs de risque pourrait alourdir les documents cliniques de fibrinolyse et pourrait freiner les cliniciens à la prescrire.

Toutefois, les membres proposent d'ajouter une mention particulière pour les patients de 75 ans et plus, soit envisager une demi-dose de ténecteplase surtout en présence d'au moins un des facteurs de risque de saignement suivants: hypertension ou petit poids corporel. Les membres ne désirent pas ajouter de valeur de pression artérielle et de poids à ces deux facteurs de risque de saignement puisqu'ils préfèrent que ceux-ci soient tributaires du jugement clinique. Effectivement, la valeur du poids présentée par l'AHA sans la valeur de la taille ne permet pas de calculer l'indice de masse corporelle (IMC), indicateur qui permet d'évaluer le degré général d'obésité, selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). En effet, l'IMC est une mesure simple du poids par rapport à la taille et il est l'indicateur le plus utile de risques pour la santé associés à un poids excessif et à un poids insuffisant [OMS, 2016]. Les autres facteurs de risque de saignement ne sont pas retenus par consensus d'experts en raison du manque d'effet relatif sur le risque de saignement.

2.6 Contre-indications à la fibrinolyse

2.6.1 Contre-indications absolues

Les GPC font état de plusieurs contre-indications. L'AHA et l'*European Society of Cardiology* (ESC) les catégorisent selon qu'elles sont absolues ou relatives, tandis que le NICE et les lignes directrices australiennes et néo-zélandaises les présentent de façon générale. La monographie de la ténecteplase indique des mises en garde et des précautions. Beaucoup de particularités divergent d'une source à l'autre en ce qui concerne les contre-indications des différents GPC et de la monographie.

Les contre-indications soumises dans les protocoles québécois varient également beaucoup selon les centres hospitaliers. Les membres suggèrent de ne retenir que les contre-indications les plus pertinentes afin de ne pas effrayer les cliniciens quant au fait de choisir la fibrinolyse comme option de traitement de reperfusion. Les contre-indications sont inscrites par ordre alphabétique dans l'ordonnance.

Le tableau G-1 à l'annexe G présente à la fois les contre-indications absolues des GPC et de la monographie ainsi que celles retenues par les membres du Comité consultatif, avec l'argumentaire appuyant leur décision.

2.6.2 Contre-indications relatives

Les GPC font état de plusieurs contre-indications relatives. Encore une fois, au sein des contre-indications des GPC et de la monographie, beaucoup de particularités divergent d'une source à l'autre.

Les « nouveaux anticoagulants oraux » ont d'abord été appelés NACO lorsqu'ils sont apparus sur le marché. Cette appellation semble avoir désormais été remplacée par « anticoagulant oral direct » (AOD) [ACMTS, 2015]. Afin d'éviter toute ambiguïté, l'appellation AOD (NACO) sera utilisée dans le cadre des présents travaux. Les seules données qui concernent l'usage des AOD (NACO) et la fibrinolyse sont associées pour la plupart à l'expérimentation animale [Ploen *et al.*, 2014; Sun *et al.*, 2013; Pfeilschifter *et al.*, 2012]. Une recherche complémentaire dans les banques de données MEDLINE, Embase et la Cochrane Library a permis de repérer seulement des études de cas ou des séries de cas chez l'humain. Le niveau de preuve de ce type d'études étant très faible, les données scientifiques sont insuffisantes pour permettre d'évaluer l'innocuité de l'association de la fibrinolyse avec un AOD (NACO).

Les contre-indications présentées dans les protocoles québécois varient également beaucoup selon les centres hospitaliers et plusieurs sont différentes des GPC ou de la monographie. Il est important de considérer les contre-indications relatives de façon distincte selon le niveau d'éloignement du centre hospitalier. Dans ce contexte, elles n'ont pas la même force d'impact dans les centres éloignés d'un établissement qui offre l'ICP que dans un centre hybride. En effet, pour les centres éloignés sans possibilité de transfert vers un établissement qui offre l'ICP, la présentation des contre-indications relatives n'influencera pas la décision du clinicien quant au fait de choisir la fibrinolyse ou non puisqu'il s'agit de la seule option de reperfusion possible dans les délais recommandés. Toutefois, dans les centres hospitaliers dits hybrides (c'est-à-dire qui offrent une possibilité de transfert vers un centre ICP), les contre-indications relatives peuvent influencer sur le type de traitement de reperfusion qui sera privilégié. Dans ces centres, en raison de la perception d'un risque de saignements plus important avec la fibrinolyse, le clinicien peut

décider, selon la contre-indication, d'orienter le patient vers une angioplastie primaire dans un délai raisonnable, et ce, même si les délais recommandés sont dépassés.

Selon les membres du Comité consultatif, compte tenu de la popularité croissante des AOD (NACO) et du risque croissant que des patients se présentent sous AOD (NACO) en étant aux prises avec un IAMEST, il devient important d'être prudent. Il serait alors approprié d'en faire une contre-indication relative surtout dans les centres hospitaliers où l'ICP n'est pas disponible et où la fibrinolyse est le seul choix de traitement de reperfusion. Les données scientifiques sont manquantes pour priver de façon absolue un patient qui reçoit un AOD (NACO) des bénéfices de la fibrinolyse. Dans les centres hospitaliers éloignés, la fibrinolyse pourrait être donnée, mais dans les centres hybrides, l'ICP pourrait plutôt être privilégiée. La prise d'un nouveau antiplaquettaire (ticagrélor ou prasugrel) avant l'admission à l'hôpital n'est pas considérée comme une contre-indication, selon les membres.

Le tableau G-2 à l'annexe G dresse à la fois un portrait des contre-indications relatives des GPC et de la monographie ainsi que de celles retenues par les membres du Comité consultatif, accompagnées des argumentaires appuyant leur décision.

2.7 Amorce de la fibrinolyse

2.7.1 Posologie, préparation et administration de la ténecteplase

La monographie canadienne indique les différentes étapes nécessaires à la préparation et à l'administration de la ténecteplase ainsi que les doses de ténecteplase à donner en fonction du poids du patient [Hoffmann-La Roche Limitée, 2008] :

POIDS DU PATIENT (KG)	TÉNECTÉPLASE (MG)	VOLUME DE TÉNECTÉPLASE À ADMINISTRER (ML)
< 60	30	6
≥ 60 à < 70	35	7
≥ 70 à < 80	40	8
≥ 80 à < 90	45	9
≥ 90	50	10

Reconstitution

1. Enlever l'étui de la seringue B-D® de 10 mL fournie, munie d'un dispositif à double canule TwinPak®. À l'aide de la canule à embase rouge pour le remplissage de la seringue, prélever de façon aseptique 10 mL d'eau stérile pour injection USP (*United States Pharmacopoeia*) dans la fiole de solvant fournie. Ne pas utiliser de l'eau bactériostatique pour injection USP.

Remarque : Ne pas jeter l'étui.

2. Injecter tout le contenu de la seringue (10 mL) dans la fiole de ténecteplase, en dirigeant le jet de solvant sur la poudre. Il n'est pas rare qu'une mousse légère se forme au moment de la reconstitution; il suffit habituellement de laisser reposer la solution pendant quelques minutes pour que les grosses bulles se dissipent.
3. Remuer délicatement la fiole d'un mouvement circulaire jusqu'à ce que le tout soit complètement dissous. Ne pas agiter.

4. Déterminer la dose appropriée de ténectéplase (voir le tableau posologique) et, à l'aide de la seringue, prélever le volume correspondant de solution reconstituée (en millilitres) dans la fiole. Jeter la solution inutilisée.
5. Après le prélèvement de la dose appropriée de ténectéplase dans la seringue, reboucher la canule à embase rouge en l'enfonçant dans l'étui posé verticalement (capuchon vert en bas).
6. Détacher tout l'assemblage servant d'étui, y compris la canule à embase rouge, en le dévissant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.

Remarque : L'assemblage servant d'étui comporte aussi une canule de plastique à bout arrondi et transparent; elle sert aux points d'injection intraveineuse (IV) à cloison.

Administration

1. Le produit doit être inspecté visuellement avant usage afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur. La ténectéplase peut être administrée après sa reconstitution à 5 mg / mL.
2. Un précipité peut se former lorsque la ténectéplase est administrée par une tubulure IV contenant du dextrose. Rincer les tubulures contenant du dextrose avec une solution salée avant et après le bolus de ténectéplase.
3. La ténectéplase reconstituée doit être administrée sous forme d'un seul bolus IV durant 5 secondes.
4. Comme la ténectéplase ne contient aucun agent de conservation antibactérien, la reconstitution doit être effectuée juste avant l'utilisation. Si la solution reconstituée de ténectéplase n'est pas utilisée immédiatement, réfrigérer la fiole de ténectéplase à une température de 2 à 8 degrés Celsius et administrer la solution dans les 8 heures qui suivent.
5. Même si la seringue fournie s'adapte aux aiguilles ordinaires, elle est conçue pour les systèmes IV sans aiguille. Parmi les instructions ci-dessous, suivre celles qui s'appliquent au système IV employé.

Système IV à cloison	Enlever le capuchon vert. Fixer la canule de plastique à bout arrondi et transparent sur la seringue. Enlever l'étui et accéder au site d'injection cloisonné grâce à la canule de plastique à bout arrondi. Comme la canule de plastique à bout arrondi a deux orifices sur les côtés, l'air ou le liquide expulsé sortira de la canule par les deux côtés; diriger les deux jets loin du visage ou des muqueuses.
Système Luer-Lok®	Fixer la seringue directement sur l'accès IV.
Aiguille classique (non fournie dans la trousse)	Fixer une aiguille de gros calibre (p. ex., calibre 18) à l'embout Luer-Lok® universel de la seringue.

6. Jeter la seringue, la canule et l'étui conformément au protocole.

Tel que mentionné par la monographie, un précipité peut se former lorsque le médicament est administré par une tubulure IV contenant du dextrose [Hoffmann-La Roche Limitée, 2008]. Les membres sont d'accord pour préciser l'incompatibilité de la ténectéplase avec le dextrose dans l'ordonnance et de mentionner que si la tubulure contient du dextrose à 5 %, il faut la rincer avec

10 mL de NaCl 0,9 %.

Les membres du Comité consultatif désirent ajouter les informations générales concernant la préparation et l'administration de la ténecteplase à l'outil complémentaire à l'intention des établissements et des cliniciens puisqu'il est utile de trouver ces éléments dans un seul même document destiné au personnel soignant.

2.7.2 Posologie, préparation et administration de l'altéplase

Selon la monographie de l'altéplase, il est possible d'avoir recours à deux types de perfusion: une perfusion accélérée de 90 minutes ainsi qu'une perfusion de trois heures. La dose totale recommandée, calculée en fonction du poids du patient, ne doit pas dépasser 100 mg. Chez les patients de plus de 67 kg, la dose recommandée est de 100 mg, administrée sous forme de bolus intraveineux de 15 mg, suivie d'une perfusion de 50 mg administrée pendant 30 minutes, puis d'une perfusion de 35 mg, administrée pendant 60 minutes.

Chez les patients de moins de 67 kg, la dose recommandée est de 15 mg, administrée sous forme de bolus intraveineux, suivie d'une perfusion de 0,75 mg / kg (sans dépasser 50 mg), administrée pendant 30 minutes, puis d'une perfusion de 0,50 mg / kg (sans dépasser 35 mg), administrée pendant 60 minutes. L'altéplase est efficace chez les patients qui le reçoivent en perfusion accélérée moins de 6 heures après le début de leurs symptômes ou en perfusion de 3 heures dans les 12 heures suivant l'apparition de leurs symptômes. Par conséquent, la perfusion de 90 minutes n'est recommandée que jusqu'à 6 heures après l'apparition des symptômes d'IAM alors que la perfusion de 3 heures n'est recommandée que jusqu'à 12 heures après l'apparition de ces symptômes [Hoffmann-La Roche Limitée, 2013].

Il faut préparer et administrer la dose d'altéplase pour perfusion accélérée de la manière suivante :

A. L'une des trois méthodes ci-dessous peut être employée pour la préparation du bolus :

1. À l'aide d'une seringue, aspirer 15 mL de solution d'altéplase reconstituée (1 mg / mL) directement à partir de la fiole. Lors de l'emploi des fioles de 50 mg, ne pas aspirer d'air dans la seringue auparavant; insérer simplement l'aiguille dans le bouchon de la fiole d'altéplase. Si l'on utilise une fiole de 100 mg, insérer l'aiguille à côté de la perforation laissée par le dispositif de transfert.
2. Après amorce de la perfusion, aspirer 15 mL à partir d'un point de ponction (auxiliaire) de la tubulure.
3. Programmer la pompe à perfusion de telle sorte que le patient reçoive un bolus de 15 mL (1 mg / mL) au début de la perfusion.

B. Le reste de la dose d'altéplase peut être administré de la manière suivante :

- Fioles de 50 mg : utiliser un sac en chlorure de polyvinyle ou une fiole en verre et un nécessaire à perfusion.
- Fioles de 100 mg : insérer la pointe du nécessaire à perfusion dans le point de ponction créé par le dispositif de transfert dans le bouchon de la fiole d'altéplase reconstitué. Suspendre la fiole d'altéplase par le support en plastique moulé situé sous la fiole [Hoffmann-La Roche Limitée, 2013].

Il est important que l'altéplase soit reconstitué uniquement avec de l'eau stérile pour injection USP ne contenant pas d'agent de conservation. La solution reconstituée peut être diluée davantage immédiatement avant l'administration, jusqu'à une concentration minimale de 0,5 mg / mL. Employer pour ce faire du chlorure de sodium 0,9 % pour injection USP ou du dextrose 5 % pour injection à USP. Aucun autre médicament ne doit être ajouté à la solution d'altéplase. La perfusion d'héparine doit être amorcée avant que la perfusion d'altéplase soit terminée [Hoffmann-La Roche Limitée, 2013].

Seul le NICE présente les deux types de perfusion avec leurs délais respectifs, tout en mentionnant que la perfusion accélérée était celle la plus couramment utilisée [NICE, 2002]. Les autres GPC ne parlent que de la perfusion accélérée d'altéplase [Chew *et al.*, 2016; O'Gara *et al.*, 2013; Steg *et al.*, 2012]. Bien que la monographie recommande la perfusion de 90 minutes et la perfusion de 3 heures, jusqu'à 6 heures et jusqu'à 12 heures, respectivement après l'apparition des symptômes d'IAM, les parties prenantes s'accordent pour retenir la perfusion d'altéplase accélérée de 90 minutes comme présentée dans l'AHA et l'ESC tout en reflétant ce qui était généralement fait dans la pratique antérieure québécoise.

2.7.3 Mesures préventives de saignement

Les GPC ne présentent pas de mesures préventives qui visent à diminuer le risque de saignement suivant l'administration de la fibrinolyse. L'AHA de 2007 stipule que le traitement de l'hypertension dans un contexte non aigu est l'élément le plus important pour diminuer le risque d'une hémorragie intracrânienne et probablement les récurrences également (classe I, niveau de preuve A) [Broderick *et al.*, 2007].

Selon la monographie de la ténecteplase, il est suggéré d'éviter les injections intramusculaires ou les interventions non essentielles pendant quelques heures suivant le traitement par ténecteplase. Il faut exécuter soigneusement les ponctions veineuses et les surveiller attentivement. Si une ponction artérielle est nécessaire pendant les premières heures suivant l'administration de ténecteplase, il est préférable de la faire dans l'artère d'un membre supérieur facile à comprimer manuellement. Il faut appliquer une pression durant au moins 30 minutes, mettre un pansement compressif et s'assurer régulièrement qu'il n'y a pas d'hémorragie au point de ponction [Hoffmann-La Roche Limitée, 2008].

Les protocoles québécois mentionnent plusieurs mesures préventives afin de diminuer les risques de saignement suivant l'administration de la fibrinolyse. Certaines des mesures préventives présentées n'ont pas été recommandées par les membres, car elles sont considérées comme étant trop restrictives pour le patient (par exemple, éviter un brossage de dents vigoureux ou un rasage avec une lame). Ce dernier point (rasage) viendrait à l'encontre des étapes nécessaires à la préparation du patient en vue d'une ICP, qui peut être prévue après la fibrinolyse.

Les membres considèrent qu'il est important de restreindre au minimum les interventions invasives jusqu'à 24 heures suivant l'administration de la fibrinolyse. Parmi ces interventions, suite à un consensus d'experts, il est précisé de faire le moins de ponctions veineuses ou artérielles possible et d'effectuer une compression locale avec un pansement compressif pendant environ 10 minutes après les ponctions veineuses. En cas d'une ponction artérielle requise, l'information de la monographie est retenue par les membres. De plus, selon les membres, certaines interventions sont à éviter suivant la fibrinolyse, telles que les injections intramusculaires, l'installation d'une sonde urinaire ou d'un tube nasogastrique. En effet,

puisqu'il y a un risque de saignements nasaux à la suite de l'installation d'un tube nasogastrique, il est préférable d'éviter son installation suivant la fibrinolyse, dans la mesure du possible. Le repos au lit pendant 24 heures est présenté par une mobilité selon la tolérance du patient et sous surveillance afin de ne pas trop restreindre les patients aux activités de la vie quotidienne.

Selon les membres, les manifestations de saignement suivantes seraient à surveiller :

- anomalie neurologique (altération de l'état de conscience, troubles du langage, faiblesse musculaire ou engourdissements, etc.);
- douleur abdominale aiguë;
- douleur lombaire ou ecchymose au dos ou aux flancs (saignement rétropéritonéal);
- épistaxis non maîtrisées;
- expectorations sanguinolentes, dyspnée ou désaturation inexplicables;
- hématurie, rectorragie, méléna;
- hématurie.

La surveillance de toute manifestation de saignement inclut entre autres la présence d'expectorations sanguinolentes. Sachant que la majorité des dyspnées ou des désaturations en péri-infarctus sont reliées à une insuffisance cardiaque ou à une surcharge pulmonaire, l'ajout d'une dyspnée ou d'une désaturation inexplicables est tout de même proposé. En effet, une dyspnée ou une désaturation inexplicables, même en l'absence d'expectorations sanguinolentes, peuvent être la conséquence d'une hémorragie alvéolaire suivant l'administration de la fibrinolyse, si le patient ne présente pas de surcharge pulmonaire. Cet ajout guiderait le clinicien à ne pas se limiter seulement aux expectorations sanguinolentes pouvant expliquer l'hémorragie alvéolaire ou pulmonaire. Le médecin traitant du patient devra évaluer la situation clinique, le cas échéant. La surveillance de la pression artérielle est également importante non seulement dans la prévention de l'hémorragie intracrânienne, mais aussi dans la prise en charge globale de l'IAMST.

Tableau 3 : Mesures préventives générales suivant la fibrinolyse

<p>Restreindre au minimum les interventions invasives jusqu'à 24 heures suivant l'administration de la fibrinolyse :</p> <p>Ponctions veineuses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faire le moins de ponctions veineuses possible; • Après les ponctions veineuses, effectuer une compression avec un pansement compressif pendant environ 10 minutes; <p>Ponctions artérielles</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faire le moins de ponctions artérielles possible; • Éviter les ponctions artérielles non compressibles; • S'il est absolument requis de faire une ponction artérielle, utiliser une artère facile à comprimer manuellement et exercer une compression durant au moins 30 minutes, suivie d'un pansement compressif, et vérifier régulièrement le point de ponction; <p>Autres interventions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Éviter l'installation d'un tube nasogastrique dans la mesure du possible; • Éviter l'installation d'une sonde urinaire dans la mesure du possible; • Éviter les injections intramusculaires; • Favoriser la prise de température par une voie autre que rectale dans la mesure du possible. <p>Mobilité du patient, selon sa tolérance et sous surveillance, jusqu'à 24 heures suivant l'administration de la fibrinolyse et avec aide s'il y a risque de chutes.</p>

Surveiller toute manifestation de saignement et aviser immédiatement le médecin traitant en présence de :

- Anomalie neurologique (altération de l'état de conscience, troubles du langage, faiblesse musculaire ou engourdissements, etc.);
- Douleur abdominale aiguë;
- Douleur lombaire ou ecchymose au dos ou aux flancs (saignement rétro-péritonéal);
- Épistaxis non maîtrisées;
- Expectorations sanguinolentes, dyspnée ou désaturation inexplicables;
- Hématémèse, rectorragie, méléna;
- Hématurie.

Mesurer la pression artérielle

- Fréquence à déterminer par le médecin traitant.

2.8 Autres traitements pharmacologiques en association avec la fibrinolyse

2.8.1 Antiplaquettaires

2.8.1.1 Acide acétylsalicylique

Les GPC recommandent l'acide acétylsalicylique (AAS) chez tous les patients aux prises avec un IAMEST qui reçoivent la fibrinolyse (classe I, niveau de preuve A ou l'équivalent) [Chew *et al.*, 2016; NCGC, 2013; O'Gara *et al.*, 2013; Steg *et al.*, 2012]. Le bolus d'AAS recommandé varie entre 150 mg et 500 mg, suivi d'une dose de maintien entre 75 à 325 mg, administrée une fois par jour. Il est raisonnable de donner 81 mg d'AAS, une fois par jour (DIE), à long terme (par rapport à une dose plus élevée), après un traitement fibrinolytique [O'Gara *et al.*, 2013]. Les patients qui ont des antécédents de réaction allergique à l'AAS devraient recevoir le clopidogrel comme traitement de remplacement [Chew *et al.*, 2016; NCGC, 2013; Steg *et al.*, 2012].

Les protocoles québécois recensés recommandent pour la plupart une dose initiale de 160 mg ou de 320 mg d'AAS, suivie d'une dose de maintien de 80 mg DIE. En ce qui concerne la dose de charge, l'inhibition de la thromboxane A2 sera plus rapide si le produit est préalablement croqué avant d'être avalé. Pour ce qui est de la dose de maintien, selon un membre du Comité consultatif, des données probantes dans la littérature mentionnent que l'AAS 80 mg enrobée pourrait ne pas supprimer suffisamment la thromboxane A2 chez tous les patients [Cox *et al.*, 2006]. Ainsi, une dose minimale de 80 mg non enrobée serait à privilégier. Les membres désirent donc s'arrimer avec l'intervalle de dose proposé par l'AHA, de 160 mg à 320 mg (2 à 4 comprimés de 80 mg à croquer) pour le bolus d'AAS. En raison de ce qui est fait dans la pratique en cours au Québec et de l'association d'un autre antiplaquettaire tel que le clopidogrel, la dose de 80 mg est privilégiée pour l'usage chronique par rapport à une dose plus élevée, tel que suggéré par l'AHA. Ils conviennent de préciser qu'en présence d'un antécédent d'une réaction allergique objectivée à l'AAS, il est conseillé d'opter seulement pour le clopidogrel.

2.8.1.2 Clopidogrel

En plus de l'AAS dans le traitement d'un IAMEST en association avec un agent fibrinolytique, les GPC recommandent le clopidogrel (classe I, niveau de preuve A ou l'équivalent) [Chew *et al.*, 2016; NCGC, 2013; O'Gara *et al.*, 2013; Steg *et al.*, 2012]. L'AHA et l'ESC indiquent l'ajustement du clopidogrel en fonction de l'âge. Ainsi, si la personne est âgée de 75 ans et moins, un bolus de

300 mg de clopidogrel est proposé, suivi d'une dose de 75 mg DIE. Si la personne a plus de 75 ans, le bolus correspond à la dose de maintien, soit 75 mg DIE. La durée du clopidogrel est d'au moins 14 jours, selon l'AHA, d'un mois, selon le NICE, et peut aller jusqu'à un an [NCGC, 2013; O'Gara *et al.*, 2013]. Les autres traitements antiplaquettaires, tels que le prasugrel et le ticagrélor n'ont pas été étudiés dans le contexte de la fibrinolyse et ne devraient donc pas être utilisés [Chew *et al.*, 2016; O'Gara *et al.*, 2013; Fitchett *et al.*, 2011].

La moitié des protocoles québécois recensés propose la dose de clopidogrel ajustée en fonction de l'âge du patient, tandis que l'autre moitié la suggère sans faire référence à l'âge. Le RQCT recommande que 300 mg de clopidogrel soient administrés à tous les patients qui ont reçu un diagnostic d'IAMÉST (à l'exception des patients de plus de 75 ans) en plus de l'AAS, dès la confirmation du diagnostic par l'ECG préhospitalier [RQCT, 2010]. Les membres du Comité consultatif approuvent l'ajustement de la dose de clopidogrel en fonction de l'âge comme le recommandent l'AHA et l'ESC.

2.8.2 Anticoagulants

D'emblée, il est recommandé d'avoir recours à un anticoagulant en association avec la fibrinolyse [Chew *et al.*, 2016; NCGC, 2013; O'Gara *et al.*, 2013; Steg *et al.*, 2012]. Trois GPC proposent l'héparine IV (IC, IC et IA, respectivement) et l'énoxaparine (IA, IA, IA, respectivement) comme options d'anticoagulants [Chew *et al.*, 2016; O'Gara *et al.*, 2013; Steg *et al.*, 2012]. L'énoxaparine est préférée à l'héparine IV [Chew *et al.*, 2016; Steg *et al.*, 2012], plus particulièrement si l'anticoagulation s'étend au-delà de 48 heures [O'Gara *et al.*, 2013]. Seule l'AHA recommande le fondaparinux dans les options d'anticoagulants possibles (classe I, niveau de preuve B) [O'Gara *et al.*, 2013]. Toutefois, le fondaparinux ne devrait pas être utilisé comme seul choix d'anticoagulant lors d'une ICP suivant la-fibrinolyse en raison d'un risque de thrombose du cathéter (classe III, niveau de preuve C) [O'Gara *et al.*, 2013]. Selon la monographie du fondaparinux, l'emploi du fondaparinux comme seul anticoagulant durant l'ICP n'est pas recommandé en raison du risque accru de thrombose liée à la sonde-guide chez les patients qui subissent une ICP, peu importe le type. De plus, de rares cas de thrombopénie induite par l'héparine chez des patients traités avec du fondaparinux ont été rapportés de manière spontanée [Aspen Pharmacare Canada, 2017].

Les lignes directrices états-uniennes mentionnent que la bivalirudine peut être utilisée comme anticoagulant chez les patients traités à l'aide d'un agent fibrinolytique chez qui survient une thrombocytopénie à l'héparine et qui nécessitent une anticoagulation continue [O'Gara *et al.*, 2013]. Selon le CHEST 2012, chez les patients ayant des antécédents de thrombocytopénie induite par l'héparine et qui nécessitent un cathétérisme cardiaque ou une ICP, l'usage de la bivalirudine (grade 2B) ou de l'argatroban (grade 2C) est suggéré par rapport aux autres anticoagulants non hépariniques [Linkins *et al.*, 2012].

Selon les GPC, le traitement anticoagulant devrait être administré jusqu'à la revascularisation ou pendant un minimum de 48 heures et un maximum de 8 jours ou jusqu'à l'obtention du congé de l'hôpital, selon la première éventualité [O'Gara *et al.*, 2013; Steg *et al.*, 2012].

La majorité des protocoles québécois présentent l'héparine IV ou l'énoxaparine, parfois seulement l'héparine IV. Seul un protocole suggère également le fondaparinux. Quelques protocoles mentionnent de favoriser l'héparine IV si le risque de saignement est élevé ou en présence d'une insuffisance rénale grave (clairance à la créatinine (Clcr) < 30 mL / min) ou d'un poids > 120 kg. D'une part, les membres du Comité consultatif appuient les preuves scientifiques

qui favorisent l'énoxaparine ainsi que sa facilité d'administration par rapport à l'héparine IV. D'autre part, certains cardiologues interventionnistes seraient plus à l'aise avec un traitement à l'héparine IV avant une ICP. Les membres s'accordent pour ajouter une mise en garde, soit de favoriser l'héparine IV si le risque de saignement est élevé, en présence d'une insuffisance rénale grave ou si le poids du patient excède 120 kg ou se situe en-deçà de 45 kg. Les membres sont d'accord pour proposer les trois options de traitement, soit l'héparine IV, l'énoxaparine ainsi que le fondaparinux, même si cette dernière option n'est pas recommandée chez les patients qui subissent une ICP en raison du risque accru de thrombose liée à la sonde-guide. En présence d'antécédents de réaction allergique ou de thrombocytopenie induite par l'héparine, la bivalirudine peut être une option, mais celle-ci n'est pas disponible dans tous les centres hospitaliers du Québec. Le fondaparinux qui, lui, est davantage disponible à l'échelle provinciale, pourrait alors constituer une solution de rechange dans le cadre de la fibrinolyse. Si le besoin d'anticoagulation se prolonge, la bivalirudine pourra être envisagée après le transfert dans un centre ICP, où elle sera disponible.

Les protocoles et ordonnances québécois précisent rarement la durée de traitement. Les membres du Comité consultatif conviennent que le traitement anticoagulant devrait être administré pendant un minimum de 48 heures et poursuivi jusqu'à l'ICP ou pendant un maximum de 8 jours.

2.8.2.1 Héparine non fractionnée

Les GPC recommandent l'héparine IV (héparine non fractionnée) à raison d'un bolus de 60 unités / kg (maximum de 4 000 unités), suivi d'une perfusion à un débit initial de 12 unités / kg / heure (maximum de 1 000 unités / heure), visant un temps de céphaline activée (TCA) de 1,5 à 2 fois la valeur témoin (ce qui correspond approximativement à un TCA visé de 50 à 70 secondes) [O'Gara *et al.*, 2013; Steg *et al.*, 2012].

Certains protocoles québécois indiquent de commencer l'héparine IV selon le protocole de l'établissement ou le protocole associé à la fibrinolyse, d'autres mentionnent la dose du bolus et de la perfusion à administrer en fonction du poids du patient, comme le recommandent l'AHA et l'ESC. Les membres du Comité consultatif s'accordent pour recommander l'héparine IV selon le protocole de l'établissement associé à la fibrinolyse. Il est important de préciser le protocole associé à la fibrinolyse puisque les doses d'héparine IV et les TCA visés ne sont pas les mêmes selon les différentes indications d'anticoagulation. Les membres désirent ajouter deux mises en garde concernant les éléments de surveillance reliés à l'héparine IV. La première touche la thrombocytopenie induite par l'héparine. Le cas échéant, il est recommandé de consulter un collègue expérimenté et d'utiliser un autre traitement. La deuxième mise en garde indique qu'en présence d'un taux de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9 / L$ ou de signes d'hémorragie, il est recommandé de cesser immédiatement la perfusion d'héparine et d'aviser le médecin traitant.

2.8.2.2 Héparine de faible poids moléculaire

Doses générales d'énoxaparine

Les GPC présentent les doses d'énoxaparine en fonction de l'âge, du poids et de la fonction rénale. Ainsi, chez les patients de moins de 75 ans, ils recommandent un bolus de 30 mg IV, suivi 15 minutes plus tard d'une dose de 1 mg / kg par voie sous-cutanée, aux 12 heures (maximum de 100 mg pour les 2 premières doses). Chez les patients de 75 ans et plus, aucun bolus initial n'est à donner et il est recommandé d'administrer une dose de 0,75 mg / kg par voie sous-cutanée, aux 12 heures (maximum de 75 mg pour les 2 premières doses) [Chew *et al.*, 2016; O'Gara *et al.*,

2013; Sanofi-Aventis Canada, 2014; Steg *et al.*, 2012].

Selon la monographie, la posologie recommandée pour l'énoxaparine est un bolus IV de 30 mg, suivi immédiatement d'une dose de 1 mg / kg par voie sous-cutanée, toutes les 12 heures (maximum de 100 mg dans le cas des 2 premières doses par voie sous-cutanée seulement, les doses subséquentes étant de 1 mg / kg par voie sous-cutanée). L'administration du bolus doit se faire au moyen d'un cathéter intraveineux. On ne doit pas mélanger ni employer l'énoxaparine avec d'autres médicaments. L'énoxaparine peut être administrée en toute sûreté dans une solution saline isotonique (0,9 %) ou dans une solution aqueuse de dextrose à 5 %. On ne doit pas administrer un bolus IV initial pour traiter un IAMEST chez les patients âgés de 75 ans et plus. Le traitement doit être amorcé à raison de 0,75 mg / kg sous-cutané, toutes les 12 heures (maximum de 75 mg dans le cas des 2 premières doses, les doses subséquentes étant de 0,75 mg / kg par voie sous-cutanée). Lorsqu'elle est administrée en association avec un fibrinolytique (fibrino-spécifique ou non), l'énoxaparine doit être injectée de 15 minutes avant à 30 minutes après le traitement fibrinolytique [Sanofi-aventis Canada Inc., 2014].

Doses d'énoxaparine en fonction d'un patient ayant un poids faible ou élevé

Aucun des GPC ne fait mention d'un ajustement particulier chez les patients qui ont un poids faible ou élevé. Selon la monographie, l'innocuité et l'efficacité des héparines de faible poids moléculaire (HFPM) n'ont pas été totalement établies chez les patients de fort poids (> 120 kg) ni chez ceux de faible poids (< 45 kg), et une surveillance clinique et biochimique au cas par cas chez ces patients est recommandée [Sanofi-aventis Canada Inc., 2014].

Selon une publication récente de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES), la mesure de l'activité anti-Xa devrait être envisagée chez les populations suivantes qui reçoivent une HFPM : celles souffrant d'obésité, d'insuffisance rénale, les femmes enceintes, la clientèle pédiatrique (bébés de moins de 2 mois), les patients de faible poids (< 45 kg), les patients âgés (de plus de 80 ans) ou si l'on suspecte une surdose d'HFPM. Chez les patients obèses, il est recommandé d'envisager l'administration des HFPM aux doses usuelles en fonction du poids réel jusqu'à un poids maximal de 150 kg. Au-delà de 150 kg, il faut limiter la dose au poids maximal de 150 kg, évaluer les risques individuels de saignements et de thrombose et effectuer un suivi de l'activité anti-Xa uniquement lorsque le résultat risque d'influencer l'évolution clinique du patient [Giroux *et al.*, 2016]. Les auteurs de l'étude de Spinler et ses collaborateurs remarquent une augmentation du risque de saignement associé au dosage de l'énoxaparine chez les patients de plus de 150 kg comparativement à une dose ajustée, mais la population étudiée n'incluait pas de patients traités en raison d'un IAMEST qui avaient reçu une fibrinolyse [Spinler *et al.*, 2009]. En fait, aucune étude soutenant les recommandations de cette publication n'a inclus des patients ayant reçu une fibrinolyse.

Les dernières recommandations de l'*American College of Chest Physicians* (CHEST) de 2008 et de 2012 préconisent d'administrer les HFPM en fonction du poids réel dans le traitement et la prophylaxie des patients obèses (grade 2C). L'activité anti-Xa de l'énoxaparine augmente jusqu'à des niveaux appropriés lorsque le médicament est administré à des patients obèses à des doses qui s'appuient sur le poids réel (allant jusqu'à 144 kg). Ces valeurs de l'activité anti-Xa ont été étudiées chez des patients qui présentaient un IAM sans élévation du segment ST, donc qui n'ont pas reçu de fibrinolyse [Linkins *et al.*, 2012; Hirsh *et al.*, 2008]. La valeur de 144 kg est tirée de l'étude randomisée et contrôlée de Sanderink et ses collaborateurs (n = 49) qui évaluait les différences pharmacocinétiques de l'énoxaparine chez des patients obèses en santé et chez des patients de poids normaux en santé (IMC de 18 kg / m² à 25 kg / m²) par rapport à des patients obèses (IMC de 30 kg / m² à 40 kg / m²). Le poids le plus élevé dans cette étude était de 144 kg

[Sanderink *et al.*, 2002]. Une recherche complémentaire dans MEDLINE, Embase et la Cochrane Library n'a pas permis de recenser de documents concernant l'usage de l'énoxaparine chez les patients obèses qui ont reçu une fibrinolyse.

Doses d'énoxaparine en fonction de l'atteinte rénale

Les GPC recommandent un ajustement de la dose d'énoxaparine selon la fonction rénale du patient. Ainsi, si la Clcr est inférieure à 30 mL / min, la dose serait de 1 mg / kg, à tous les 24 heures [O'Gara *et al.*, 2013; Steg *et al.*, 2012]. Les lignes directrices australiennes et néo-zélandaises mentionnent que l'énoxaparine devrait être ajustée à 1 mg / kg par jour chez les patients atteints d'une insuffisance rénale de stade 4 et qu'elle n'est pas recommandée au stade 5 d'une insuffisance rénale [Chew *et al.*, 2016].

Selon la monographie, l'exposition accrue à l'énoxaparine s'accompagne d'un plus grand risque hémorragique chez les insuffisants rénaux. On doit ajuster la dose chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (Clcr < 30 mL / min), puisque l'exposition est augmentée de façon notable chez cette population. Voici les recommandations posologiques pour le traitement des patients atteints d'insuffisance rénale grave :

- Pour le traitement de l'IAMEST, la posologie recommandée est d'un bolus IV de 30 mg, suivi immédiatement d'une dose de 1 mg / kg par voie sous-cutanée, puis d'une dose de 1 mg / kg par voie sous-cutanée, une fois par jour (maximum de 100 mg dans le cas de la première dose par voie sous-cutanée seulement).
- Pour le traitement de l'IAMEST chez les patients âgés de 75 ans et plus, la posologie recommandée est de 1 mg / kg par voie sous-cutanée, une fois par jour (sans bolus initial) (maximum de 100 mg dans le cas de la première dose par voie sous-cutanée seulement) [Sanofi-aventis Canada Inc., 2014].

Selon la publication de l'APES, dans le cadre du traitement d'un syndrome coronarien aigu, la dose d'énoxaparine de 1 mg / kg par voie sous-cutanée, une fois par jour, pourrait quant à elle être utilisée si la Clcr se situe entre 20 et 30 mL / min et que le risque hémorragique n'est pas élevé. Aucun suivi de l'activité anti-Xa n'est nécessaire si le traitement est de courte durée (≤ 7 jours) [Giroux *et al.*, 2016].

Les doses d'énoxaparine varient largement dans les propositions des divers protocoles québécois; certaines sont ajustées en fonction de l'âge et de la fonction rénale. Les membres du Comité consultatif seraient d'avis qu'il faille ajuster la dose de l'énoxaparine selon l'âge et la fonction rénale du patient. Les membres mentionnent que si le patient présente deux des trois facteurs qui justifient un ajustement de la dose (âge, poids élevé ou faible et insuffisance rénale grave), il pourrait être plus prudent d'opter pour l'héparine IV (opinion d'experts). Comme il en a été fait mention précédemment, dans la recommandation du traitement par héparine IV, les membres ajoutent une mise en garde à savoir qu'il faut favoriser l'héparine IV si le risque de saignement est élevé ou en présence d'une insuffisance rénale grave ou si le poids du patient est supérieur à 120 kg ou inférieur à 45 kg. Le dosage de l'activité anti-Xa n'est pas proposé par les membres, car il n'est pas disponible dans tous les centres hospitaliers du Québec. Les membres ont retenu une administration immédiate entre la fibrinolyse et le bolus IV d'énoxaparine. Le même délai est retenu entre le bolus IV et la dose sous-cutanée, comme le présente la monographie.

En raison de l'absence de données probantes sur l'association de la fibrinolyse avec l'énoxaparine chez les patients obèses, la recommandation la plus sécuritaire devrait être envisagée. Une mise en garde en ce qui concerne une limite de poids à 120 kg, comme le

propose la monographie, a donc été retenue par les membres du Comité consultatif afin de réduire les risques de saignement qui pourraient augmenter avec l'association de la fibrinolyse, de l'anticoagulation et des antiplaquettaires utilisés dans le cadre d'un IAMEST. Les extrapolations des limites de poids à 144 kg ou à 150 kg demeurent difficiles étant donné l'absence d'administration de la fibrinolyse dans les groupes de patients étudiés. Les membres proposent donc les ajustements suivants :

Patients de moins de 75 ans	Clcr égale ou supérieure à 30 mL / min	<input type="checkbox"/> Énoxaparine bolus 30 mg IV à commencer immédiatement après l'administration de la ténecteplase, suivi de 1 mg / kg SC aux 12h (maximum de 100 mg pour les 2 premières doses SC) à débiter <u>immédiatement</u> après le bolus d'énoxaparine.
	Clcr inférieure à 30 mL / min	<input type="checkbox"/> Énoxaparine bolus 30 mg IV immédiatement après la ténecteplase suivi de 1 mg/kg SC DIE (maximum de 100 mg pour la première dose SC) à débiter <u>immédiatement</u> après le bolus d'énoxaparine.
Patients de 75 ans et plus	Clcr égale ou supérieure à 30 mL / min	<input type="checkbox"/> Énoxaparine 0.75 mg/kg SC aux 12 heures (maximum de 75 mg pour les 2 premières doses) à débiter <u>immédiatement</u> après le bolus de la ténecteplase.
	Clcr inférieure à 30 mL / min	<input type="checkbox"/> Énoxaparine 1 mg/kg SC DIE (maximum 100 mg pour la première dose) à débiter <u>immédiatement</u> après le bolus de la ténecteplase.

2.8.2.3 Fondaparinux

L'AHA propose le fondaparinux à raison d'un bolus initial de 2,5 mg IV, puis d'une dose de 2,5 mg sous-cutanée, une fois par jour, dès le lendemain de la fibrinolyse (classe I, niveau de preuve B) [O'Gara *et al.*, 2013]. Il est mentionné que le fondaparinux est contre-indiqué en présence d'une insuffisance rénale grave, soit lorsque la Clcr est inférieure à 30 mL / min. L'ESC propose le fondaparinux à la même dose que l'AHA, mais seulement en association avec la streptokinase, agent fibrinolytique qui n'est plus disponible au Canada (classe IIa, niveau de preuve B) [Santé Canada, 2017; Steg *et al.*, 2012].

Selon la monographie, le fondaparinux est indiqué dans le traitement de l'IAMEST pour prévenir la mortalité et la survenue d'un nouvel infarctus du myocarde chez les patients traités par fibrinolytiques ou qui ne recevront initialement aucune autre forme de traitement de reperfusion. La dose recommandée de fondaparinux est de 2,5 mg, une fois par jour. La première dose est administrée par voie intraveineuse et les doses subséquentes, par voie sous-cutanée. Le traitement doit être instauré dès que possible suivant le diagnostic et se poursuivre jusqu'à concurrence de huit jours ou jusqu'à l'obtention du congé de l'hôpital. En cas d'insuffisance rénale grave, le fondaparinux ne doit pas être administré, ou si le médecin juge que le bienfait l'emporte sur le risque, le fondaparinux ne devrait être administré qu'avec prudence [Aspen Pharmacare Canada, 2017]. L'administration intraveineuse doit se faire par une ligne intraveineuse existante, soit directement, soit en utilisant une petite quantité (25 ml ou 50 mL) par mini sac de solution saline à 0,9 % comme première dose dans le traitement de l'IAMEST. Le fondaparinux doit être administré avec prudence chez les patients dont le poids est inférieur à 50 kg [Aspen Pharmacare Canada, 2017].

Peu de protocoles québécois proposent le fondaparinux parmi les choix d'anticoagulants. Les membres mentionnent que le fondaparinux est peu utilisé en pratique clinique, mais consentent à le proposer à l'instar des recommandations de l'AHA, avec l'ajout d'une mise en garde, soit de ne pas l'administrer si la Clcr est inférieure à 30 mL / minutes.

2.9 Autres traitements pharmacologiques à envisager dans le cadre d'un IAMEST

Les traitements suivants, à envisager dans le cadre d'un IAMEST, sont exclus de l'ordonnance de fibrinolyse, mais une mention est incluse dans l'outil complémentaire à l'intention des établissements et des cliniciens. Afin de donner des repères aux cliniciens sur les traitements ayant des bénéfices ou non, les recommandations des GPC, des informations des monographies et des protocoles québécois ainsi que des données expérientielles ont été documentées dans ce rapport.

2.9.1 Bloquants des récepteurs β -adrénergiques (β -bloquants)

Selon l'AHA, il est raisonnable d'administrer un β -bloquant IV à la survenue de l'IAMEST et en l'absence de contre-indications chez les patients qui sont hypertendus et qui sont atteints d'ischémie active (classe IIa, niveau de preuve B) [O'Gara *et al.*, 2013]. Selon l'ESC, les β -bloquants IV devraient être considérés à la survenue de l'IAMEST chez les patients qui ne présentent pas de contre-indications ni signes d'insuffisance cardiaque, ont une pression artérielle élevée et de la tachycardie (classe IIa, niveau de preuve B). Les β -bloquants IV devraient être évités chez les patients hypotendus ou les insuffisants cardiaques (classe III, niveau de preuve B) [Steg *et al.*, 2012].

Les β -bloquants oraux devraient être amorcés dans les 24 premières heures après la survenue d'un IAMEST chez les patients qui ne présentent aucun des signes suivants : insuffisance cardiaque, diminution du débit cardiaque, risque accru de choc cardiogénique ou tout autre contre-indication à l'usage d'un β -bloquant (intervalle PR supérieur à 0,24 seconde, bloc cardiaque de deuxième ou troisième degré, asthme actif ou affection respiratoire réactive) (classe I, niveau de preuve B) [O'Gara *et al.*, 2013]. Les patients qui ont une contre-indication initiale à l'administration d'un β -bloquant dans les 24 premières heures après un IAMEST devraient être réévalués pour que leur admissibilité ultérieure soit déterminée (classe I, niveau de preuve C) [O'Gara *et al.*, 2013]. Selon l'ESC, un traitement oral à l'aide d'un β -bloquant devrait être considéré pendant l'hospitalisation et poursuivi par la suite chez tous les patients aux prises avec un IAMEST qui n'ont pas de contre-indications (classe IIa, niveau de preuve B). Un β -bloquant oral est indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou d'une dysfonction ventriculaire gauche (classe I, niveau de preuve A) [Steg *et al.*, 2012].

Le NICE recommande d'offrir un β -bloquant à toutes les personnes qui reçoivent un traitement dans le cadre d'un IAMEST, et de l'administrer le plus tôt possible après l'IAMEST, lorsque la personne est stable sur le plan hémodynamique [NCGC, 2013]. Les lignes directrices australiennes et néo-zélandaises suggèrent d'amorcer un β -bloquant chez les patients qui ont une fonction ventriculaire gauche systolique diminuée (fraction d'éjection $\leq 40\%$), sauf en cas de contre-indication (force de la recommandation forte, niveau de preuve IIa) [Chew *et al.*, 2016].

Peu d'ordonnances ou de protocoles québécois de fibrinolyse proposent l'emploi des β -bloquants. Lorsque celui-ci est suggéré, le métoprolol est généralement le seul agent présenté. L'esmolol n'est indiqué qu'une seule fois. Les membres s'accordent pour considérer un β -bloquant IV chez les patients stables sur le plan hémodynamique, en l'absence de contre-indication, de bradycardie ou d'hypotension. Afin de bien encadrer l'administration du β -bloquant IV en phase aiguë, les membres désirent préciser les valeurs de pression artérielle systolique et de fréquence cardiaque qui sont à tenir en compte ainsi que les contre-indications aux β -bloquants suivantes proposées par l'AHA, en 2004 : pression artérielle systolique inférieure

à 100 mm Hg, fréquence cardiaque inférieure à 60 battements / minute, insuffisance ventriculaire gauche modérée à grave, hypoperfusion périphérique, choc cardiogénique, intervalle PR supérieur à 0,24 seconde, bloc auriculo-ventriculaire de deuxième ou troisième degré et asthme actif ou affection respiratoire réactive [Antman *et al.*, 2004]. Les lignes directrices de l'AHA, publiées après 2004, ne font pas état des contre-indications aux β -bloquants de façon aussi détaillée.

2.9.2 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Les GPC recommandent un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) dans le cadre de la prise en charge de l'IAMEST. Ainsi, un IECA devrait être administré dans les 24 premières heures chez tous les patients qui ont un IAMEST de localisation antérieure, de l'insuffisance cardiaque, une fraction d'éjection $\leq 40\%$, sauf en cas de contre-indications (classe I, niveau de preuve A) [O'Gara *et al.*, 2013]. Selon l'ESC, il est indiqué d'amorcer un IECA dans les 24 premières heures suivant la survenue d'un IAMEST chez les patients qui ont des signes évidents d'insuffisance cardiaque, de dysfonction systolique ventriculaire gauche, de diabète ou d'infarctus antérieur (classe I, niveau de preuve A) [Steg *et al.*, 2012]. Le NICE recommande d'offrir un IECA aux patients en phase aiguë d'un infarctus dès qu'ils sont stables sur le plan hémodynamique [NCGC, 2013]. Il est aussi recommandé d'amorcer et de continuer un IECA (ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)) chez les patients qui présentent des signes évidents d'insuffisance cardiaque, une dysfonction systolique ventriculaire gauche, un diabète, un infarctus antérieur ou une hypertension concomitante (force de la recommandation forte, niveau de preuve IA) [Chew *et al.*, 2016]. Un IECA devrait être administré à tous les patients aux prises avec un IAMEST qui n'ont pas de contre-indication à leur usage (classe IIa, niveau de preuve A) [O'Gara *et al.*, 2013]. Un ARA devrait être donné aux patients atteints d'un IAMEST qui ont l'indication de recevoir un IECA, mais qui y sont intolérants (classe I, niveau de preuve B) [NCGC, 2013; O'Gara *et al.*, 2013; Steg *et al.*, 2012].

Peu de protocoles québécois abordent le traitement avec un IECA ou un ARA. Les membres suggèrent d'ajouter une mention sur l'ordonnance éventuelle d'un IECA, tout en précisant particulièrement les indications cliniques détaillées comme les GPC les présentent : infarctus antérieur, insuffisance cardiaque, fraction d'éjection $\leq 40\%$, diabète, hypertension, sauf s'il y a contre-indications. Toutefois, puisque l'objectif clinique de l'ordonnance de fibrinolyse n'est pas de répondre à la prise en charge complète du patient qui a un IAMEST, aucune option thérapeutique ne sera proposée.

2.9.3 Statines

Une statine soit à haute intensité, à hautes doses ou à la dose maximale tolérée devrait être amorcée ou poursuivie chez tous les patients ayant un IAMEST, en l'absence de contre-indications (ou d'intolérance) (classe I, niveau de preuve B et A, force de la recommandation forte et niveau de preuve IA, respectivement) [Chew *et al.*, 2016; O'Gara *et al.*, 2013; Steg *et al.*, 2012]. Les lignes directrices états-uniennes soulignent que l'amélioration de l'adhésion au traitement constitue une raison suffisante pour instaurer le traitement avec une statine avant le congé de l'hôpital [O'Gara *et al.*, 2013]. L'ESC indique que le traitement par statine devrait commencer tôt à l'admission au centre hospitalier [Steg *et al.*, 2012].

Un seul des protocoles québécois fournit un choix de traitement avec une statine. Les membres suggèrent d'ajouter une mention sur l'ajout éventuel d'une statine dans le cadre d'un IAMEST.

Toutefois, puisque l'objectif clinique de l'ordonnance de fibrinolyse n'est pas de répondre à la prise en charge complète du patient qui a un IAMEST, aucune option thérapeutique ne sera proposée.

2.9.4 Autres traitements

À la demande des membres du Comité consultatif, aucune autre option thérapeutique que celles proposées précédemment ne sera abordée dans les documents de fibrinolyse rédigés par l'INESSS puisque l'objectif clinique n'est pas de répondre à la prise en charge complète du patient qui a un IAMEST. Les recommandations des GPC concernant ces traitements ont malgré tout été documentées dans le présent rapport pour donner des repères aux cliniciens.

2.9.4.1 Nitrates

Bien que la nitroglycérine puisse améliorer les signes et symptômes de l'ischémie myocardique en réduisant la précharge du ventricule gauche et en augmentant le débit sanguin coronarien, elle n'atténue généralement pas la lésion myocardique liée à l'occlusion, à moins que le vasospasme y joue un rôle important. La nitroglycérine IV peut être utile pour traiter les patients ayant un IAMEST et de l'hypertension ou une insuffisance cardiaque. Les nitrates ne doivent pas être donnés aux patients présentant une hypotension, une bradycardie marquée ou une tachycardie, un infarctus au niveau du ventricule droit ou s'il y a eu utilisation préalable d'un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 dans les 24 à 48 heures précédentes. L'usage systématique de nitrates oraux en phase de convalescence de l'IAMEST n'est pas avantageux [O'Gara *et al.*, 2013].

L'ESC mentionne que l'usage routinier de nitrates dans le traitement de l'IAMEST ne s'est pas démontré efficace et n'est donc pas recommandé. Les nitrates IV peuvent être utiles en phase aiguë de l'IAMEST chez les patients souffrant d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque, à condition qu'ils n'aient pas d'hypotension, d'infarctus au niveau du ventriculaire droit ou qu'ils n'aient pas reçu un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 dans les 48 heures précédentes. Dans les phases aiguë et stable, les nitrates aident à maîtriser les symptômes angineux [Steg *et al.*, 2012].

2.9.4.2 Opiïdes

En l'absence d'antécédents d'hypersensibilité, la morphine est le médicament de choix pour soulager la douleur chez les patients atteints d'un IAMEST, en particulier ceux dont l'évolution s'accompagne d'un œdème pulmonaire aigu. Il peut alléger le travail de la respiration, réduire l'anxiété et influencer favorablement sur le remplissage du ventricule. La dose de sulfate de morphine nécessaire pour atteindre une maîtrise adéquate de la douleur variera en fonction de l'âge du patient, de sa taille, de sa pression artérielle et de sa fréquence cardiaque [O'Gara *et al.*, 2013].

L'ESC mentionne que les opioïdes IV sont indiqués dans le soulagement de la douleur (classe I, niveau de preuve C) dans les recommandations relatives au soulagement de la douleur, à l'essoufflement et à l'anxiété [Steg *et al.*, 2012].

2.9.4.3 Bloquants des canaux calciques

L'AHA stipule que, malgré l'absence de données bénéfiques sur l'étendue de l'infarctus ou le nombre de récidives, les bloqueurs des canaux calciques peuvent néanmoins être utiles pour

soulager l'ischémie, diminuer la pression artérielle ou maîtriser la réponse ventriculaire d'une fibrillation auriculaire chez les patients qui sont intolérants aux β -bloquants. La prudence est de mise chez les patients atteints d'une dysfonction systolique du ventricule gauche. De plus, l'utilisation de la nifédipine à libération immédiate est contre-indiquée chez les patients ayant un IAMEST en raison de l'hypotension et de la tachycardie réflexe [O'Gara *et al.*, 2013].

Selon l'ESC, le vérapamil peut être considéré en prévention secondaire chez les patients qui ont des contre-indications absolues aux β -bloquants et ne sont pas atteints d'insuffisance cardiaque (classe IIb, niveau de preuve B) [Steg *et al.*, 2012].

2.9.4.4 Antagonistes de l'aldostérone

Selon l'AHA, un antagoniste de l'aldostérone devrait être administré aux patients qui subissent un IAMEST, qui n'ont aucune contre-indication, qui reçoivent déjà un IECA et un β -bloquant et qui ont une fraction d'éjection inférieure ou égale à 40 % et soit une insuffisance cardiaque symptomatique ou soit un diabète (classe I, niveau de preuve B) [O'Gara *et al.*, 2013].

Selon l'ESC, les antagonistes de l'aldostérone, par exemple l'éplérénone, sont indiqués, en l'absence d'une insuffisance rénale ou d'une hyperkaliémie, chez les patients qui ont une fraction d'éjection \leq 40 % en plus d'une insuffisance cardiaque ou d'un diabète (classe I, niveau de preuve B) [Steg *et al.*, 2012].

2.10 Traitement de soutien non pharmacologique

Les traitements de soutien à considérer dans le cadre d'un IAMEST sont également exclus des documents de fibrinolyse rédigés par l'INESSS. Afin de donner des repères aux cliniciens sur les traitements ayant des bénéfices ou non, les recommandations des GPC et des protocoles québécois ainsi que des données expérientielles ont été documentées dans le présent rapport.

2.10.1 Oxygénothérapie

L'AHA et les lignes directrices australiennes et néo-zélandaises mentionnent que l'oxygénothérapie est appropriée chez les patients hypoxémiques (chez qui la saturation en oxygène est inférieure à 90 et à 93 %, respectivement) [Chew *et al.*, 2016; O'Gara *et al.*, 2013]. Selon l'ESC, l'oxygénothérapie est indiquée chez les patients hypoxiques qui ont une saturation à l'oxygène inférieure à 95 %, qui présentent de l'essoufflement ou souffrent d'insuffisance cardiaque aiguë (classe I, niveau de preuve C) [Steg *et al.*, 2012]. Le NICE mentionne d'offrir l'oxygénothérapie aux personnes qui ont une saturation en oxygène inférieure à 94 % qui ne sont pas à risque d'insuffisance respiratoire hypercapnique, visant une saturation entre 94 et 98 % [NCGC, 2013]. Les données probantes soutenant l'utilisation de l'oxygène chez les autres patients demeurent lacunaires [O'Gara *et al.*, 2013]. Une saturation entre 88 et 92 % est visée chez les personnes atteintes d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) qui sont à risque d'une insuffisance respiratoire hypercapnique [NCGC, 2013].

La moitié des protocoles québécois recensés recommande l'oxygénothérapie, avec des critères d'amorce qui sont très variables. En effet, les saturations en oxygène limitrophes pour commencer l'oxygénothérapie varient entre 90 et 94 %. Les membres du Comité consultatif sont d'accord de retenir la limite de 94 % comme le propose le NICE – puisqu'il s'agit du GPC qui dispose de la plus haute qualité méthodologique (consensus d'experts) – et de mentionner la saturation particulière propre aux patients atteints d'une MPOC à partir des données du NICE.

Toutefois, cette information ne se retrouvera pas dans les documents de fibrinolyse rédigés par l'INESSS.

2.11 Surveillance

Considérant que la majorité des patients ayant reçu une fibrinolyse seront transférés vers un centre en vue d'une ICP, l'ordonnance de fibrinolyse exclut la surveillance à effectuer dans le cadre d'un IAMEST. Par ailleurs, considérant que l'unité de biologie médicale de l'INESSS n'a pas encore évalué la pertinence clinique de toutes les analyses de laboratoire et autres examens qui pourraient être requis dans le cadre de la fibrinolyse, il est plus prudent de ne pas émettre de recommandations dans l'ordonnance de fibrinolyse ou l'outil complémentaire à l'intention des établissements et des cliniciens. Afin de donner des repères aux cliniciens, seules les quelques recommandations des GPC ont été documentées dans le présent rapport. Bien que les protocoles québécois conseillent plusieurs analyses de laboratoire et autres examens, il semble que ce soient des opinions d'experts non soutenues par des données probantes. Les établissements détermineront le choix des analyses et de leur fréquence selon le contexte de chaque milieu.

2.11.1 Électrocardiogramme

Selon l'ESC, il faut continuer la surveillance de l'ECG pour déceler les arythmies et les déviations du segment ST pendant au moins 24 heures après le début des symptômes chez tous les patients atteints d'un IAMEST [Steg *et al.*, 2012].

2.11.2 Glycémie

Il existe une relation en forme de U entre les niveaux de glucose et les décès reliés au syndrome coronarien aigu et à l'IAMEST. Le taux de mortalité associé à l'hypoglycémie semble être aussi élevé que celui associé à l'hyperglycémie. La glycémie devrait être maintenue en dessous de 180 mg / dL (10 mmol / L), lorsque cela est possible, tout en évitant l'hypoglycémie [O'Gara *et al.*, 2013].

La mesure de la glycémie est indiquée dans l'évaluation initiale de tous les patients, et devrait être répétée chez les patients diabétiques ou qui ont une hyperglycémie (classe I, niveau de preuve C). L'objectif est de maintenir une glycémie ≤ 11 mmol / L (200 mg / dL), tout en évitant l'hypoglycémie < 5 mmol / L (< 90 mg / dL) (classe IIa, niveau de preuve B). Une mesure de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée et, dans certains cas, de la glycémie suivant un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale, devrait être considérée chez les patients qui ont une hyperglycémie sans antécédents de diabète (classe IIa, niveau de preuve B) [Steg *et al.*, 2012].

2.11.3 Bilan lipidique

L'AHA mentionne qu'il est raisonnable d'obtenir un profil lipidique à jeun chez les patients ayant un IAMEST, préférablement dans les 24 premières heures (classe IIa, niveau de preuve C) [O'Gara *et al.*, 2013]. L'ESC stipule qu'un profil lipidique à jeun doit être obtenu le plus tôt possible suivant le début des symptômes chez tous les patients ayant un IAMEST (classe 1, niveau de preuve C) [Steg *et al.*, 2012]. La SCC émet en 2016 une recommandation sur la non-nécessité d'être à jeun pour la mesure des lipides (recommandation forte, niveau de preuve élevé). Elle précise toutefois de maintenir la prise à jeun chez les personnes ayant des antécédents de

triglycérides > 4,5 mmol / L au départ (recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible) [Anderson *et al.*, 2016]. L'événement coronarien aigu peut modifier le profil lipidique, en diminuant notamment les lipoprotéines de basse densité (LDL pour *low density lipoproteins*, en anglais). Cette modification apparaît dans les 24 à 48 heures suivant l'événement coronarien et atteint son maximum en 4 à 7 jours; il peut perdurer quelques mois [Balci, 2011].

2.11.4 Autres analyses de laboratoire

Selon le rapport sur l'usage judicieux de 14 analyses biomédicales de l'INESSS, publié en 2014, l'aspartate aminotransférase (AST) ne doit pas être prescrite dans la majorité des cas pour la détection d'une atteinte hépatique, l'alanine aminotransférase (ALT) étant préférable. L'ALT est utile dans le suivi de l'atteinte hépatique lors de traitements médicamenteux (par ex., les statines et le méthotrexate). La troponine est préférée aux autres marqueurs pour le diagnostic et le pronostic de l'IAM en raison de sa plus grande sensibilité clinique et de sa spécificité reliée au tissu myocardique. La créatinine-kinase MB (CK-MB) ne doit pas être prescrite pour le diagnostic de l'IAM si la troponine est disponible. Le dosage de l'urée ne doit pas être prescrit pour l'évaluation initiale de la fonction rénale. Seul le dosage de la créatinine est utilisé afin d'estimer le débit de filtration glomérulaire [INESSS, 2014].

2.12 Traitements à réévaluer dans le cadre d'un infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST

2.12.1 Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Selon l'AHA, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont contre-indiqués chez les patients ayant un IAMEST puisque leur usage a été associé à des risques accrus de mortalité, de récurrence d'infarctus, d'arrêts cardiaques tout en augmentant le risque d'hypertension, d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale. Il est recommandé de les cesser lorsqu'il y a IAMEST [O'Gara *et al.*, 2013].

Santé Canada a mentionné que le risque de problèmes cardiaques et cardiovasculaires graves associé à tous les AINS est connu et fait l'objet de mises en garde détaillées dans les renseignements à l'intention des prescripteurs [Santé Canada, 2015].

La monographie des AINS indique que leur usage a été relié à une augmentation du risque de mortalité d'origine cardiovasculaire ou consécutif à l'infarctus du myocarde ou à l'AVC. Ce risque augmente avec la dose ainsi qu'avec la durée de l'emploi; le risque ne diminue pas en fonction du temps écoulé depuis l'infarctus du myocarde. Les données suggèrent que comparativement aux autres AINS, le célécoxib, le diclofénac et des doses élevées d'ibuprofène (2 400 mg / jour) sont associés à un risque cardiovasculaire plus élevé et que le naproxène est associé à un risque plus faible. Il faut faire preuve de prudence lorsque l'on prescrit l'un ou l'autre de ces agents à un patient qui souffre d'une maladie cardiovasculaire, d'une maladie vasculaire cérébrale ou d'insuffisance cardiaque (classes II–IV de la NYHA), ou encore qui présente des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Fait exception l'administration d'AAS à faibles doses pour la prévention des événements thrombotiques [APhC, 2014]. Plus précisément, la monographie états-unienne indique que certains AINS peuvent interférer avec l'activité antiplaquettaire de l'AAS à faibles doses [ASHP, 2017b].

Les membres du Comité consultatif proposent donc de suspendre tout AINS (autre que l'AAS à faibles doses) pendant 48 heures, puis de revoir l'indication selon le médecin traitant.

2.13 Saignements

2.13.1 Gestion du saignement mineur

Les GPC retenus dans le cadre de la prise en charge de l'IAMEST n'abordent pas la gestion des saignements. À la suite d'une recherche complémentaire dans la banque de données MEDLINE et la littérature grise, quatre lignes directrices ont été retenues : celles du *British Journal of Haematology* (BJH), celles de la *Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine* et celles de l'AHA 2007 et 2015 [Broderick *et al.*, 2007; Frontera *et al.*, 2016; Hemphill *et al.*, 2015; Makris *et al.*, 2013]. Néanmoins, ces GPC n'abordent pas de façon particulière les mesures à adopter en présence d'un saignement mineur secondaire à la fibrinolyse. Selon la monographie, les hémorragies associées au traitement fibrinolytique peuvent être divisées en deux grandes catégories : les hémorragies internes et les hémorragies superficielles. Ces dernières s'observent principalement à des points de ponction vasculaire, à des sites d'accès (p. ex., incisions veineuses, ponctions artérielles) ou au siège d'une intervention chirurgicale récente [Hoffmann-La Roche Limitée, 2008].

Les membres désirent catégoriser et définir les types de saignements possibles qui peuvent survenir suivant la fibrinolyse ou les autres traitements pharmacologiques associés. Les membres sont d'accord pour fournir un minimum d'information au clinicien dans l'outil complémentaire à l'intention des établissements et des cliniciens afin de guider celui qui est moins expérimenté dans la gestion du saignement. En région très éloignée, les professionnels de deuxième ligne en dépannage ont parfois besoin de demander un deuxième avis puisque leur exposition à la fibrinolyse est rare dans leur milieu d'origine. Les membres aimeraient ajouter les informations suivantes, qui découlent d'opinions d'experts, concernant la gestion d'un saignement mineur :

Tableau 4 : Gestion d'un saignement mineur

Définition d'un saignement mineur : <ul style="list-style-type: none">• Hémorragie qui n'entraîne pas de chute significative de l'hémoglobine, ni d'altération hémodynamique, ni d'atteinte majeure d'organe critique.
Marche à suivre lors d'un saignement mineur : <ul style="list-style-type: none">• Faire une compression manuelle avec un pansement pendant environ 10 à 15 minutes au site de ponction veineuse ou au site de saignement. Si le saignement persiste, poursuivre la compression manuelle.

2.13.2 Gestion du saignement majeur

Selon l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), un saignement majeur chez un patient non chirurgical est défini selon la présentation symptomatique et :

- un saignement menaçant la vie de patient; ou
- un saignement dans une région ou un organe critique (par ex., saignement intracrânien, intraspinal, intraoculaire, rétropéritonéal ou intra-articulaire, péricardique, ou intramusculaire (avec le syndrome du compartiment); ou
- un saignement entraînant une chute du taux d'hémoglobine de 20 g / L et plus ou une transfusion de 2 unités ou plus de culots globulaires [Schulman et Kearon, 2005].

Lors d'un saignement majeur (p. ex., intracrânien), le BJH recommande dans les 48 heures suivant l'administration d'un agent fibrinolytique :

- de cesser la perfusion de médicaments fibrinolytiques et d'autres antithrombotiques (force de la recommandation forte, niveau de preuve C);
- d'administrer du plasma frais congelé à raison de 12 mL / kg (force de la recommandation faible, niveau de preuve C);
- d'administrer de l'acide tranexamique par voie intraveineuse à raison de 1 g, trois fois par jour (force de la recommandation faible, niveau de preuve C);
- d'administrer du cryoprécipité ou du concentré de fibrinogène s'il y a une diminution du fibrinogène (force de la recommandation faible, niveau de preuve C);
- que d'autres traitements soient choisis en fonction des résultats des tests de coagulation (force de la recommandation faible, niveau de preuve C) [Makris *et al.*, 2013].

L'AHA 2007 fait entre autres des recommandations pour la gestion d'une hémorragie intracrânienne secondaire à la fibrinolyse et à l'anticoagulation [Broderick *et al.*, 2007] :

- le sulfate de protamine doit être utilisé pour renverser l'effet de l'héparine, la dose étant fonction du temps écoulé depuis la cessation de l'héparine (classe I, niveau de preuve B);
- un concentré de complexe de prothrombine, un concentré de complexe de facteur IX et le facteur VIIa recombinant normalisent l'élévation du ratio normalisé international (RNI) très rapidement et avec des volumes de liquide plus faibles qu'avec le plasma frais congelé, mais avec un potentiel thromboembolique plus important. Le plasma frais congelé constitue un autre choix, mais il est associé à des volumes plus importants et à des temps de perfusion beaucoup plus longs (classe IIb, niveau de preuve B);
- la décision de recommencer la thérapie antithrombotique après une hémorragie intracrânienne liée au traitement antithrombotique dépend du risque de thromboembolie artérielle ou veineuse ultérieure, du risque de récurrence de l'hémorragie intracrânienne et de l'état général du patient. Chez les patients qui présentent un risque comparativement plus faible d'infarctus cérébral (p. ex., une fibrillation auriculaire sans antécédents d'AVC) et un risque plus élevé d'angiopathie amyloïde (comme les patients âgés atteints d'une hémorragie intracrânienne lobaire) ou qui ont une fonction neurologique globale très faible, un antiplaquettaire peut constituer un meilleur choix pour prévenir l'AVC ischémique que la warfarine. Chez les patients qui courent un risque très élevé de thromboembolie et chez qui la reprise de la warfarine est envisagée, le traitement avec la warfarine peut être recommencé de 7 à 10 jours suivant

le début de l'hémorragie intracrânienne (classe IIb, niveau de preuve B);

- le traitement des patients atteints d'hémorragie intracrânienne secondaire au traitement fibrinolytique comprend des traitements empiriques urgents pour remplacer les facteurs de coagulation et les plaquettes (classe IIb, niveau de preuve B).

Les examens de routine effectués chez des patients ayant une hémorragie intracrânienne comprennent un bilan sanguin complet, les électrolytes, l'urée, la créatinine, le glucose, un électrocardiogramme, une radiographie thoracique, le temps de prothrombine ou le RNI et le temps de thromboplastine partielle activée [Broderick *et al.*, 2007].

Selon l'AHA 2013, une fois l'hémorragie intracrânienne observée, tous les traitements antiplaquettaires et anticoagulants doivent être cessés. Il sera nécessaire de recourir à une imagerie cérébrale et d'avoir une consultation urgente en neurologie et en neurochirurgie. L'usage de protamine, de plasma frais congelé, de concentrés de complexe de prothrombine, de facteur VII activé et de plaquettes peut être considéré. L'indication et la date de reprise de la thérapie anticoagulante ou antiplaquettaire après une hémorragie intracrânienne doivent être individualisées et appuyées par une consultation en neurochirurgie. La preuve suggère que, bien que l'anémie soit un facteur de risque de saignement, le seuil de transfusion devrait être élevé. En l'absence d'ischémie active, les transfusions devraient être évitées sauf si le taux d'hémoglobine est inférieur à 80 g / L. Le niveau optimal d'hémoglobine chez le patient transfusé n'est pas connu, mais le nombre de culots administré devrait être minimal [O'Gara *et al.*, 2013].

Selon l'AHA 2015, la protamine peut être envisagée pour renverser l'effet de l'héparine chez les patients ayant une hémorragie intracrânienne aiguë (classe IIb, niveau de preuve C). L'utilité des transfusions de plaquettes chez les patients atteints d'une hémorragie intracrânienne et qui prenaient des antiplaquettaires est incertaine (classe IIb, niveau de preuve C) [Hemphill *et al.*, 2015].

Selon la *Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine*, les recommandations suivantes concernent le renversement de l'effet des agents fibrinolytiques lors d'une hémorragie intracrânienne :

- arrêter les agents fibrinolytiques s'il y a présence ou soupçon d'hémorragie intracrânienne (recommandation de bonne pratique);
- utiliser des cryoprécipités (dose initiale de 10 unités) chez les patients présentant une hémorragie intracrânienne symptomatique qui ont reçu un agent thrombolytique dans les 24 heures précédentes (recommandation conditionnelle, preuve de faible qualité);
- utiliser un agent antifibrinolytique (acide tranexamique 10-15 mg / kg IV sur 20 min ou acide ε-aminocaproïque 4-5 g IV) comme alternative aux cryoprécipités dans les cas où les cryoprécipités sont contre-indiqués ou non disponibles en temps opportun, (recommandation conditionnelle, preuve de très faible qualité);
- vérifier les taux de fibrinogène après l'administration des agents de renversement. Si le taux de fibrinogène est moins élevé que 150 mg / dL, nous recommandons l'administration de cryoprécipités supplémentaires (recommandation conditionnelle, preuve de très faible qualité);
- il n'est pas clair si la transfusion de plaquettes est utile et il est donc impossible de proposer de recommandation à ce sujet en ce moment [Frontera *et al.*, 2016].

Selon la monographie de la ténecteplase, en cas d'hémorragie grave (qui ne peut être maîtrisée

par une pression localisée), l'administration concomitante d'héparine ou d'agents antiplaquettaires doit être cessée immédiatement. Dans les études cliniques sur la ténecteplase, les patients recevaient à la fois de l'AAS et de l'héparine. L'administration d'héparine contribue au risque de saignement associé à la ténecteplase [Hoffmann-La Roche Limitée, 2008].

Selon la monographie états-unienne de la protamine, 1 mg de protamine neutralise environ 100 unités d'héparine sodique. Une dose maximale de 50 mg doit être administrée et, parce que l'héparine disparaît rapidement de la circulation, la dose de protamine nécessaire décroît elle aussi vite en fonction du temps suivant l'injection de l'héparine. S'il y a eu seulement quelques minutes après l'injection de l'héparine, donner 1 mg de protamine par 100 unités d'héparine sodique. Après 30 minutes, la quantité de protamine nécessaire à la neutralisation doit être environ de 0,5 mg par 100 unités d'héparine. Après 2 heures suivant l'injection d'héparine, la quantité de protamine doit être environ de 0,25 à 0,375 mg par 100 unités d'héparine. Si l'héparine a été donnée par perfusion IV, certains cliniciens recommandent une dose de 25 à 50 mg de protamine à l'arrêt de la perfusion. L'administration de doses supérieures à celles requises pour neutraliser l'héparine peut produire des saignements, la protamine étant elle-même un faible anticoagulant. La protamine peut neutraliser partiellement l'activité anti-Xa des HFPM [ASHP, 2017c].

Selon la monographie de l'acide tranexamique, il n'a pas d'indication officielle en présence d'hémorragie intracrânienne ou interne majeure [Pfizer Canada inc., 2016]. Selon la FDA, les données probantes sont en faveur de son usage lors d'hémorragies gastro-intestinales (classe IIb) [ASHP, 2017a]. Aucune dose précise n'est indiquée dans la monographie dans le cas d'un saignement majeur, mais selon les différents usages, les doses intraveineuses varient entre 10 à 50 mg / kg à 1 gramme selon des intervalles de temps distincts [ASHP, 2017a; Pfizer Canada, 2016; Novikova *et al.*, 2015].

Parmi les protocoles recensés, un seul a émis des recommandations détaillées relatives au traitement de l'hémorragie qui survient suivant une fibrinolyse ou à une hémorragie secondaire au surdosage à l'héparine. Les membres ont décidé d'ajouter un minimum d'information dans les documents rédigés par l'INESSS, qui permettra de guider le clinicien moins expérimenté dans la gestion du saignement; il s'agit d'un outil d'aide à la décision pour l'équipe soignante qui ne remplace pas le jugement clinique. Les membres sont en accord avec la définition d'un saignement majeur proposée par l'ISTH, en précisant les organes critiques qui peuvent être atteints. La valeur de la baisse du taux d'hémoglobine d'au moins 20 g / L n'est toutefois pas appuyée par la littérature de la médecine transfusionnelle et cette valeur peut varier selon les circonstances cliniques.

La surveillance et les marches à suivre lors d'un saignement majeur découlent essentiellement d'opinions d'experts. Selon les parties prenantes, les valeurs arbitraires du seuil transfusionnel de 80 g / L ou de 90 g / L proviennent de lignes directrices ayant comme cible des patients stables qui ne saignent pas. L'absence de valeurs d'hémoglobine permettant de déterminer la nécessité de transfusion de culots globulaires dans les présents documents s'explique par l'absence de lignes directrices ciblant les patients en phase aiguë de saignement. De plus, le besoin de transfusion de culots globulaires dépend du jugement du clinicien et de la valeur initiale d'hémoglobine du patient.

Les membres considèrent important de préciser la dose maximale de protamine (50 mg). Le groupe suggère une consultation en hématologie ou en médecine interne dans le cas d'un saignement majeur afin d'accompagner le médecin traitant dans la gestion du saignement majeur. La dose de cryoprécipité recommandée par Héma-Québec est fondée sur la quantité

requis de fibrinogène pour chaque patient [Héma-Québec, 2015]. Cette quantité n'est pas calculée en phase aiguë de saignement et dépend du taux de saignement et de la valeur de fibrinogène du patient. Chaque cryoprécipité contient approximativement 500 mg de fibrinogène et de facteur VIII. En pratique clinique, la dose standard est généralement d'environ 5 unités. Les membres sont en accord pour recommander 5 à 10 unités comme quantité nécessaire en présence d'un saignement actif, quantité qui serait généralement obtenue à partir du calcul de fibrinogène, le cas échéant.

En ce qui concerne l'acide tranexamique, un agent anti-fibrinolytique, les membres recommandent une dose intraveineuse de 10 à 15 mg / kg (dose standard de 500 à 1000 mg), telle que proposée par la *Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine*. La première dose étant la plus importante, aucune répétition de doses n'a été retenue puisque la nécessité de doses subséquentes va au-delà de la médecine de première ligne et dépend de l'évolution clinique du patient qui comprend, entre autres, l'évolution de sa fonction rénale.

Selon Héma-Québec, il est recommandé d'administrer du plasma en doses calculées pour atteindre au moins 30 % des concentrations normales de la plupart des facteurs plasmatiques (on y parvient habituellement en administrant 10 à 15 mL de plasma / kg de masse corporelle) [Héma-Québec, 2015]. Cette dose de plasma est recommandée chez un patient qui n'a pas un saignement actif. Sachant que cette dose peut être dépassée en présence d'un saignement majeur [O'Shaughnessy *et al.*, 2004], les membres proposent une dose de plasma de 15 à 20 mL / kg. Toujours selon Héma-Québec, une poche de plaquettes prélevées par aphérèse peut augmenter la numération plaquettaire de 30 à 60 x 10⁹ / L chez un adulte de 70 kg [Héma-Québec, 2015]. Les membres s'accordent pour recommander une à deux doses de plaquettes (5 à 10 unités) comme quantité généralement nécessaire en présence d'un saignement actif.

Tableau 5 : Gestion d'un saignement majeur

<p>Définition d'un saignement majeur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Saignement menaçant la vie du patient; ou • Saignement majeur ou significatif avec atteinte d'un organe critique (p. ex., intracrânien, intra-spinal, intraoculaire, pulmonaire, digestif, urinaire, rétropéritonéal ou intra-articulaire grave, péricardique ou intramusculaire (avec le syndrome du compartiment); ou • Saignement entraînant une chute du taux d'hémoglobine d'au moins 20 g / L et plus, ou une transfusion d'un à deux culots globulaires ou plus, selon les circonstances cliniques.
<p>Surveillance lors d'un saignement majeur :</p> <p>1-FSC :</p> <ul style="list-style-type: none"> • aux 6 à 8 heures; • lorsque l'Hb s'est stabilisée au moins 3 fois, une FSC peut être demandée aux 12 heures; • lorsque l'Hb s'est stabilisée au moins 3 fois aux 12 heures, une FSC peut être demandée aux 24 heures. <p>2-TCA, RNI et fibrinogène :</p> <ul style="list-style-type: none"> • STAT, après transfusion de produits sanguins et au moins à chaque 24 heures. <p>3-Créatinine et ions :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 fois par jour jusqu'à l'arrêt du saignement. <p>4-Signes vitaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choix et fréquence à déterminer par le médecin traitant.
<p>Marches à suivre lors d'un saignement majeur :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Aviser le médecin responsable du patient (en cas d'hémorragie intracrânienne suspectée, consulter rapidement un neurochirurgien); 2) Cesser l'agent fibrinolytique (s'il y a perfusion en cours) et l'anticoagulant et suspendre les antiplaquettaires jusqu'à l'obtention de l'avis du médecin traitant; 3) Baisser la tête du lit et au besoin, élever les jambes si la pression artérielle systolique est inférieure à 90 mm Hg et symptomatique; 4) Faire STAT les prélèvements de laboratoire précisés ci-dessus;

- 5) Installer un soluté (1 000 mL) de NaCl 0,9 % pour corriger l'hypovolémie :
- Bolus liquidien et perfusion selon le médecin traitant.
- 6) Considérer la transfusion de culots globulaires;
- 7) Envisager l'usage du sulfate de protamine chez les patients ayant reçu de l'héparine ou de l'énoxaparine :
- Dose selon le médecin traitant (dose maximale de 50 mg) : voir le tableau de protamine de l'établissement;
 - Se référer aux ordonnances du médecin traitant pour ce qui est de la protamine.
- 8) Usage de cryoprécipités, d'agents anti-fibrinolytiques, de plasma et de plaquettes :
- Consulter l'hématologue ou l'interniste de garde;
- A) Cryoprécipités :
- quantité généralement nécessaire de 5 à 10 unités (dose standard chez l'adulte : 5 unités).
- B) Agents anti-fibrinolytiques :
- acide tranexamique : 10 à 15 mg / kg IV (dose standard de 500-1000 mg).
- C) Plasma :
- quantité généralement nécessaire : 15 à 20 mL / kg.
- D) Plaquettes :
- quantité généralement nécessaire : 1 à 2 doses (5 à 10 unités).

2.13.3 Surveillance neurologique suivant la fibrinolyse

Selon l'information de l'AHA de 2007 portant sur les saignements, il est recommandé d'évaluer fréquemment l'état neurologique du patient à l'aide d'échelles standards d'AVC telles que l'échelle du *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) et l'échelle de *Glasgow*, afin de détecter la survenue d'un saignement intracrânien [Broderick *et al.*, 2007].

Selon l'AHA 2015, la surveillance continue de l'électroencéphalogramme est probablement indiquée chez les patients dont l'altération de l'état mental n'est pas proportionnelle à l'ampleur de leur lésion cérébrale (classe IIa, niveau de preuve C) [Hemphill *et al.*, 2015].

Quelques protocoles québécois ajoutent la surveillance neurologique dans la surveillance générale et précisent diverses fréquences et durées. Il est mentionné entre autres de surveiller toute atteinte de l'état neurologique, soit :

- tout changement de l'état de conscience;
- l'apparition d'une faiblesse musculaire;
- l'apparition d'engourdissements.

L'échelle de *Glasgow* est également proposée pour assurer la surveillance neurologique. Les membres du Comité concèdent à ajouter une observation de l'état neurologique du patient en parallèle avec la gestion des saignements puisqu'une modification de l'état neurologique du patient peut être un signe précurseur d'une hémorragie intracrânienne. Ils s'accordent pour surveiller toute atteinte de l'état neurologique présentée dans les protocoles québécois en y ajoutant l'apparition d'une difficulté à parler. La fréquence de la surveillance de l'état neurologique suggérée s'échelonne sur 24 heures et est moins fréquente que celle habituellement utilisée en fibrinolyse cérébrale.

2.14 Autres considérations suivant la fibrinolyse

Selon l'ESC, un patient ayant un IAMEST devrait être admis à une unité de soins coronariens ou à une unité qui dispose d'une surveillance similaire, dès la fibrinolyse reçue. Lorsque le traitement de reperfusion est un succès, le patient devrait être surveillé à l'unité coronarienne pendant au moins 24 heures et ensuite orienté vers une surveillance moins intensive, pour une durée de 24 à 48 heures supplémentaires [Steg *et al.*, 2012].

Les membres désirent ajouter une mention, soit diriger rapidement tout patient ayant un IAMEST vers une unité de soins critiques une fois la fibrinolyse reçue et lorsque celui-ci est jugé stable sur le plan hémodynamique afin d'assurer une bonne surveillance du patient par le personnel infirmier.

Selon les algorithmes du RQCT pour les centres hybrides et désignés pour la fibrinolyse, il est recommandé, selon le contexte et la réponse clinique relatifs à la fibrinolyse, de subséquemment considérer :

- 1) une stratification fonctionnelle semi-élective chez les patients ayant démontré une reperfusion; ou
- 2) un transfert urgent vers un centre qui offre l'ICP; ou
- 3) un transfert semi-urgent (dans les 6 à 24 heures).

L'annexe H présente les données d'extraction des GPC et des autres documents.

3 DISCUSSION

L'INESSS a recensé les recommandations de bonnes pratiques cliniques relatives à la prise en charge d'un IAMEST afin d'élaborer l'ordonnance de ténecteplase, l'ordonnance d'altéplase en cas de rupture d'approvisionnement de la ténecteplase ainsi que l'outil complémentaire à l'intention des établissements et des cliniciens. Les recommandations repérées sont fondées sur des données probantes tirées de quatre GPC dont la méthodologie a été jugée de bonne qualité ou de qualité modérée ainsi que sur les données issues de documents canadiens. De plus, une recension d'informations complémentaires à partir de différents types de publication a été réalisée. L'ensemble de ces données ont été adaptées au contexte québécois à l'aide de quelques protocoles de fibrinolyse préexistants dans l'ensemble du Québec et à l'aide des données expérientielles obtenues par la consultation des membres du Comité consultatif et du Comité directeur du RQCT.

Par ailleurs, les membres du Comité consultatif ont également été consultés afin qu'ils se prononcent sur les résultats de la revue de littérature portant sur les recommandations de bonnes pratiques cliniques, relatent leurs expériences et participent à la formulation des recommandations en tenant compte des valeurs et préférences des patients de même que de l'organisation des soins et services, au Québec.

3.1 Principaux constats

Sachant qu'en dépit des efforts d'amélioration déployés dans les dernières années, en 2013-2014, seulement un patient sur deux (51 %) a été traité dans les délais maximaux recommandés par les lignes directrices en vigueur [INESSS, 2016b], les cliniciens semblent craintifs d'utiliser la fibrinolyse malgré son efficacité reconnue en raison des nombreuses contre-indications qui lui sont associées et des effets indésirables qui peuvent survenir, notamment l'hémorragie intracrânienne.

Les membres du Comité consultatif sont d'accord avec les résultats obtenus par la revue de littérature portant sur les recommandations de bonnes pratiques cliniques de même qu'avec les recommandations extraites des différents guides de pratique clinique retenus.

Les principaux constats relevés proviennent de l'analyse des données extraites de la littérature et des discussions avec le Comité consultatif. Plus particulièrement, les contre-indications absolues et relatives de la fibrinolyse colligées grâce aux guides de pratique clinique, aux monographies et aux protocoles québécois recensés divergeaient sur plusieurs points. La nécessité de cibler les contre-indications les plus pertinentes appuyées par un niveau de preuve suffisant est privilégiée afin de faciliter l'ordonnance de la fibrinolyse par les cliniciens. Même si la plupart des informations reliées à la gestion de saignements secondaires à la fibrinolyse ne sont pas soutenues par des preuves scientifiques suffisantes et découlent principalement d'opinions d'experts, les membres du Comité consultatif sont d'avis que ces propositions aideront les cliniciens moins expérimentés à se dessiner une conduite en cas de recours à la fibrinolyse. À partir des données extraites sur l'ajustement de la dose de ténecteplase chez les patients âgés de 75 ans et plus, les membres se sont accordés pour ne pas proposer cette modification de façon systématique, mais plutôt de la considérer surtout en présence de facteurs de risque de saignement, et ce, malgré qu'au moins un centre québécois ait opté pour

l'ajustement systématique. En effet, les membres considèrent que l'expérience clinique actuelle demeure faible, que l'échantillonnage de patients inclus dans la sous-analyse de l'étude STREAM était insuffisant et que des ECRA incluant un plus grand nombre de patients seraient nécessaires pour recommander de façon systématique un ajustement de la dose de ténecteplase chez tous les patients âgés de 75 ans et plus.

3.2 Répercussions cliniques

Les objectifs poursuivis par l'INESSS sont d'encadrer et de faciliter la prescription de la fibrinolyse, de diminuer l'appréhension reliée à son emploi, d'aider le clinicien à gérer les saignements qui peuvent lui être associés et de promouvoir son bon usage pour qu'elle demeure un choix de traitement de reperfusion selon les indications proposées. Les membres du Comité consultatif ont voulu répondre aux objectifs en y regroupant le plus d'informations pertinentes pour l'équipe soignante dans un seul document. En effet, l'ordonnance de fibrinolyse pourra permettre aux futurs et aux actuels professionnels de la santé concernés de mieux déceler les risques associés à la fibrinolyse et être en mesure de prendre une décision éclairée avec le patient (approche individualisée), dans le cas où l'utilisation de la fibrinolyse est envisagée. L'outil complémentaire accompagnant l'ordonnance vient en soutien aux établissements et aux professionnels de la santé dans l'élaboration de documents cliniques (ordonnance, protocole, guide d'utilisation, etc.) concernant la fibrinolyse coronarienne, adaptés au contexte de chaque milieu. Par ailleurs, cet outil aidera à recueillir de manière plus complète l'ensemble des éléments cliniques nécessaires au choix du traitement de reperfusion, en plus de standardiser les mesures préventives de saignement ainsi que la gestion des saignements.

Le déploiement de l'ordonnance et de l'outil complémentaire à l'intention des établissements et des cliniciens dépendra de la collaboration de plusieurs acteurs clés afin de rendre l'information accessible à travers les différents paliers de services partout dans la province. Ces documents feront partie d'une trousse d'outils élaborée par l'UÉCV pour soutenir l'implantation des normes de qualité relatives aux traitements de reperfusion de l'IAMEST au Québec. Cette trousse inclut également les indicateurs de qualité prioritaires accompagnés des fiches descriptives pour chacun des indicateurs, une proposition de structure de gouvernance pour l'atteinte des normes de qualité et trois algorithmes décisionnels pour le traitement de l'IAMEST. Le présent rapport en appui à l'ordonnance et à l'outil complémentaire sera accessible par un lien inséré dans cette trousse. Cette dernière sera diffusée à tous les centres qui prennent des IAMEST en charge et sera disponible sur le site de l'INESSS.

Dans une perspective d'utilisation des nouvelles technologies qui sont en constante évolution, les établissements pourront adapter l'ordonnance de fibrinolyse dans un format dynamique afin de faciliter son usage avec les ordonnances électroniques.

3.3 Forces et limites de l'évaluation

Le présent rapport en appui à l'ordonnance de fibrinolyse et à l'outil complémentaire s'appuie sur des données cliniques issues d'une revue de la littérature portant sur les bonnes pratiques cliniques ainsi que sur des données contextuelles et expérientielles faisant état de l'opinion des membres du Comité consultatif et de ceux du Comité de suivi. Afin d'élaborer les recommandations, l'INESSS a employé la technique de triangulation des sources de données, ce qui a permis de combiner et de superposer les différentes données afin de compenser les biais inhérents à chacune d'elles et d'accroître ainsi la fiabilité des recommandations [Denzin et Lincoln, 2000].

Même si le présent rapport repose sur des données dont le niveau de preuve est généralement élevé, certaines limites méritent d'être signalées. La revue systématique des guides de pratique clinique repose sur une méthodologie rigoureuse, qui comprend une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse des conclusions. Toutefois, à la suite de la recherche documentaire, seulement quatre documents, dont la qualité méthodologique a été jugée bonne ou moyenne selon AGREE II, ont été retenus. Les populations ciblées par ces guides étaient comparables à celle du Canada (elles étaient, par exemple, en provenance du Royaume-Uni, des États-Unis ou de pays européens). Il est à noter que l'organisation des soins des différents GPC retenus peut ne pas être équivalente en totalité à celle du Québec. Par ailleurs, l'INESSS n'a pas réévalué la qualité méthodologique des études primaires qui ont servi à élaborer les recommandations de ces quatre documents. Afin de tenir compte de la pratique courante canadienne et québécoise, certains documents canadiens ont également été retenus malgré leur faible qualité méthodologique. La période de recherche documentaire (2011 -2016) qui a été utilisée dans le cadre des présents travaux peut avoir limité le repérage de documents pertinents. Toutefois, la période de 2002 à 2015 a été couverte par les lignes directrices du NICE.

La recherche d'ECRA pour répondre à la question complémentaire sur la demi-dose de ténecteplase chez les patients âgés reposait en majeure partie sur la consultation des membres du Comité consultatif, combinée à la recherche non systématique dans MEDLINE et la Cochrane Library. Cette recherche a permis d'identifier un ECRA dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne.

La recherche de documents pour répondre aux questions complémentaires sur l'utilisation de la fibrinolyse chez les patients recevant préalablement un AOD et sur le poids maximal à utiliser avec l'énoxaparine suivant la fibrinolyse s'appuyait sur la consultation des membres du Comité consultatif, des documents contextuels canadiens, des monographies officielles, combinée à la recherche non systématique dans MEDLINE et la Cochrane Library. La qualité des documents dénombrés n'a pas été évaluée puisque l'INESSS n'a recensé que des études de cas ou des séries de cas pour la question sur l'utilisation de la fibrinolyse chez les patients recevant préalablement un AOD, ce qui n'a pas pu permettre d'aboutir à une conclusion. Les études recensées relativement à la question portant sur le poids maximal à utiliser avec l'énoxaparine n'incluaient pas la population visée et n'ont pas pu permettre non plus d'émettre une conclusion.

La recherche de GPC dans le but de répondre à la question complémentaire portant sur la gestion des saignements était fondée en majeure partie sur la consultation des membres du Comité consultatif, combinée à la recherche non systématique dans MEDLINE, la Cochrane Library et la littérature grise. Par conséquent, il est possible que des lignes directrices publiées n'aient pas été recensées. À la suite de cette recherche, seulement trois documents, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne selon AGREE II, ont été retenus. Un quatrième GPC a été sélectionné malgré sa qualité méthodologique faible puisqu'il présentait des recommandations précises sur la gestion de saignements suivant la fibrinolyse.

Le Comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques, fournir de l'information contextuelle et expérientielle et pour formuler des recommandations était constitué de professionnels venant de différentes régions administratives du Québec, de centres hospitaliers hybrides et désignés pour la fibrinolyse, qui représentent tous les professionnels touchés par ces recommandations (urgentologues, cardiologues, internistes, hématologues, neurologues, infirmiers et pharmaciens en établissement de santé).

Des enjeux d'acceptabilité des documents par les différents établissements de santé sont à prévoir puisqu'aucune consultation élargie avec les différents élaborateurs de protocoles et d'ordonnances québécois à travers le Québec n'a été réalisée. Par surcroît, des enjeux organisationnels peuvent survenir lors du déploiement des documents proposés par l'INESSS puisque des éléments facilitateurs d'implantation de ces documents n'ont pas été discutés et présentés, comme l'utilisation d'une trousse de fibrinolyse disponible en salle de réanimation qui inclurait tout le matériel nécessaire à sa préparation et à son administration.

4 RECOMMANDATIONS

Pour procéder à l'élaboration de l'ordonnance de fibrinolyse et l'outil complémentaire à l'intention des établissements et des cliniciens, l'INESSS a évalué chaque recommandation en tenant compte des meilleures recommandations de bonnes pratiques cliniques, de l'expérience des cliniciens, par l'intermédiaire du Comité consultatif, ainsi que des données contextuelles.

Les recommandations sont présentées dans l'ordonnance et l'outil complémentaire à l'intention des établissements et des cliniciens, tandis que l'argumentaire scientifique, contextuel et expérientiel qui a conduit aux recommandations cliniques figure à la section portant sur les résultats.

5 CONCLUSION

En définitive, l'ordonnance de ténecteplase, l'outil complémentaire à l'intention des établissements et des cliniciens ainsi que l'ordonnance d'altéplase en cas de rupture d'approvisionnement de la ténecteplase permettront d'uniformiser, de soutenir et, idéalement, de favoriser l'usage optimal de la fibrinolyse lorsque celle-ci est indiquée. Toutefois, le défi qui consiste à offrir la meilleure qualité des soins possible aux personnes ayant subi un IAMEST et à assurer l'accès au traitement de reperfusion dans les délais opportuns à l'ensemble de la population du Québec passe invariablement par une optimisation de la formation des professionnels de la santé et par celle de la prise en charge des patients, selon le contexte clinique et géographique.

RÉFÉRENCES

- ADAPTE Collaboration. Guideline adaptation: A resource toolkit. Version 2.0. Guideline International Network (G-I-N); 2009. Disponible à : <http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf> (consulté le 11 novembre 2016).
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Le traitement par antidotes pour neutraliser l'effet des anticoagulants oraux directs. Notes sur les technologies de la santé en émergence. Ottawa, ON : ACMTS; 2015. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/eh0028_Antidotes%20for%20DOACs_f.pdf (consulté le 17 mars 2017).
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST (IAMEST) : enjeux organisationnels et économiques de la prise en charge. Rapport préparé par Peter Bogaty, Lucy J. Boothroyd, Laurie Lambert, Jean-Marie R. Lance et Daniel Paquette. ETMIS 2008;4(2):1-114.
- American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). AHFS drug information: Tranexamic acid. Bethesda, MD : ASHP; 2017a.
- American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). AHFS drug information: Naproxen, naproxen sodium. Bethesda, MD : ASHP; 2017b.
- American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). AHFS drug information: Protamine sulfate. Bethesda, MD : ASHP; 2017c.
- Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016;32(11):1263-82.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):E1-E211.
- Armstrong PW, Zheng Y, Westerhout CM, Rosell-Ortiz F, Sinnaeve P, Lambert Y, et al. Reduced dose tenecteplase and outcomes in elderly ST-segment elevation myocardial infarction patients: Insights from the STRategic Reperfusion Early After Myocardial infarction trial. *Am Heart J* 2015;169(6):890-8.e1.
- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368(15):1379-87.
- Armstrong PW, Bogaty P, Buller CE, Dorian P, O'Neill BJ. The 2004 ACC/AHA Guidelines: A perspective and adaptation for Canada by the Canadian Cardiovascular Society Working Group. *Can J Cardiol* 2004;20(11):1075-9.
- Aspen Pharmacare Canada. Monographie de produit : Arixtra^{MD}. Solution injectable de fondaparinux sodique. Toronto, ON : Aspen Pharmacare Canada Inc.; 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00038927.PDF.

- Association des pharmaciens du Canada (APhC). Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : monographie canadienne (Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS)). Ottawa, ON : APhC; 2014. Disponible à : <https://www.e-therapeutics.ca/>.
- Balci B. The modification of serum lipids after acute coronary syndrome and importance in clinical practice. *Curr Cardiol Rev* 2011;7(4):272-6.
- Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, Gurwitz JH, Radford MJ, Krumholz HM. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: Results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke* 2000;31(8):1802-11.
- Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007;38(6):2001-23.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182(18):E839-42.
- Chew DP, Scott IA, Cullen L, French JK, Briffa TG, Tideman PA, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian clinical guidelines for the management of acute coronary syndromes 2016. *Med J Aust* 2016;205(3):128-33.
- Conseil consultatif de pharmacologie. Rapport des travaux du Conseil consultatif de pharmacologie : confection des listes de médicaments du 1^{er} octobre 2002 [document interne]. Québec, Qc : 2002.
- Cox D, Maree AO, Dooley M, Conroy R, Byrne MF, Fitzgerald DJ. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke* 2006;37(8):2153-8.
- Denzin NK et Lincoln YS. *Handbook of qualitative research*. 2^e éd. Thousand Oaks, CA : Sage; 2000.
- Fitchett DH, Theroux P, Brophy JM, Cantor WJ, Cox JL, Gupta M, et al. 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(Suppl A):S402-12.
- Food and Drug Administration (FDA). FDA information on medication errors involving Activase and TNKase. Silver Spring, MD : FDA; 2015. Disponible à : <https://www.fda.gov/downloads/ForHealthProfessionals/LearningActivities/UCM464193.pdf> (consulté le 21 mars 2017).
- Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: A statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care* 2016;24(1):6-46.
- Giroux I, Châteauvert N, Taillon I, Méthot J. Guide de l'usage optimal des héparines de faible poids moléculaire pour les patients obèses et les patients insuffisants rénaux. Montréal, Qc : Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES) et

Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ); 2016. Disponible à : <https://www.apesquebec.org/sites/default/files/lapes/Publications%20conjointes/20161221-heparines-guide-sansdial.pdf> (consulté le 17 mars 2017).

- Héma-Québec. Notice d'accompagnement portant sur les produits sanguins labiles. Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec; 2015. Disponible à : https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/publications/SPE-00175%5B3%5D_C16075_LIVRET_HEMA_FR_web.pdf (consulté le 10 mai 2017).
- Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46(7):2032-60.
- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):141S-59S.
- Hoffmann-La Roche. Monographie : ACTIVASE® rt-PA (alteplase). Mississauga, ON : Hoffmann-La Roche Limitée; 2013. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00023112.PDF.
- Hoffmann-La Roche. Monographie : TNKase® (tenecteplase). Mississauga, ON : Hoffmann-La Roche Limitée; 2008. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00006365.PDF.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Normes relatives aux traitements de reperfusion de l'infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST (IAMEST) au Québec. Document rédigé par l'Unité d'évaluation cardiovasculaire. Québec, Qc : INESSS; 2016a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Cardio/INESSS_Normes_de_qualite_IAMEST.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de la prise en charge de l'infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST au Québec en 2013-2014: résultats d'une troisième évaluation terrain à l'échelle provinciale. Document rédigé par l'Unité d'évaluation cardiovasculaire. Québec, Qc : INESSS; 2016b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Cardio/INESSS_Portrait_Provincial_IAMEST.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Traitements de reperfusion de l'infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST (IAMEST) et réduction des délais : mise à jour de la littérature. Document rédigé par l'Unité d'évaluation cardiovasculaire. Québec, Qc : INESSS; 2016c. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Cardio/INESSS_Etat_Connaissances_IAMEST.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Usage judicieux de 14 analyses biomédicales. Rapport rédigé par Faiza Boughrassa et Alicia Framarin avec la collaboration du Comité d'experts sur la pertinence-OPTILAB. Québec, Qc : INESSS; 2014. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Technologies/INESSS_Usage_judicieux_14_analyses_biomedicales.pdf.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Les normes de production des revues systématiques – Guide méthodologique. Document rédigé par Valérie Martin et Jolianne Renaud sous la direction de Pierre Dagenais. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS_Normes_production_revues_systematiques.pdf.
- Lambert L, Brown K, Segal E, Brophy J, Rodes-Cabau J, Bogaty P. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2010;303(21):2148-55.
- Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e495S-530S.
- Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 2013;160(1):35-46.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- National Clinical Guideline Centre (NCGC). Myocardial infarction with ST-segment elevation: The acute management of myocardial infarction with ST-segment elevation. Clinical guideline 167. Londres, Angleterre : National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg167/evidence/myocardial-infarction-with-stsegment-elevation-full-guideline-pdf-191476189>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guidance on the use of drugs for early thrombolysis in the treatment of acute myocardial infarction. Technology appraisal guidance [TA52]. Londres, Angleterre : NICE; 2002. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta52/resources/guidance-on-the-use-of-drugs-for-early-thrombolysis-in-the-treatment-of-acute-myocardial-infarction-pdf-2294634226885>.
- Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(6):CD007872.
- O'Connor RE, Al Ali AS, Brady WJ, Ghaemmaghami CA, Menon V, Welsford M, Shuster M. Part 9: Acute coronary syndromes: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015;132(18 Suppl 2):S483-500.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: Executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127(4):529-55.
- Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC). Primary angioplasty and thrombolysis for the treatment of acute ST-segment elevated myocardial infarction. Toronto, ON : OHTAC; 2010. Disponible à : http://www.hqontario.ca/english/providers/program/ohtac/tech/recommend/rec_primary_angio_20100830.pdf (consulté le 21 mars 2017).

- Organisation mondiale de la Santé (OMS). Obésité et surpoids. Aide-mémoire N°311 [site Web]. Genève, Suisse : OMS; 2016. Disponible à : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/> (consulté le 15 mars 2017).
- O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, Williamson LM. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126(1):11-28.
- Pfeilschifter W, Bohmann F, Baumgarten P, Mittelbronn M, Pfeilschifter J, Lindhoff-Last E, et al. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator under dabigatran anticoagulation in experimental stroke. *Ann Neurol* 2012;71(5):624-33.
- Pfizer Canada. Monographie : Cyklokapron (acide tranexamique). Agent antifibrinolytique. Kirkland, Qc : Pfizer Canada inc.; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00033921.PDF.
- Ploen R, Sun L, Zhou W, Heitmeier S, Zorn M, Jenetzky E, Veltkamp R. Rivaroxaban does not increase hemorrhage after thrombolysis in experimental ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014;34(3):495-501.
- Réseau québécois de cardiologie tertiaire (RQCT). Algorithme clinique : infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2010. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2010/10-906-02.pdf>.
- Sanderink GJ, Le Liboux A, Jariwala N, Harding N, Ozoux ML, Shukla U, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(3):308-18.
- Sanofi-Aventis Canada. Monographie de produit : LOVENOX® (solution d'énoxaparine sodique pour injection, norme-fabricant). Laval, Qc : Sanofi-Aventis Canada Inc.; 2014. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00025878.PDF.
- Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2017. Disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/databasdon/index-fra.php>.
- Santé Canada. Nouveaux renseignements sur l'innocuité de l'ibuprofène d'ordonnance : Risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral associé à de fortes doses [site Web]. Rappels et avis de sécurité. Ottawa, ON : Santé Canada; 2015. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/53055a-fra.php>.
- Schulman S et Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3(4):692-4.
- Spinler SA, Ou FS, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Pollack CV, et al. Weight-based dosing of enoxaparin in obese patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the CRUSADE initiative. *Pharmacotherapy* 2009;29(6):631-8.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.

Sun L, Zhou W, Ploen R, Zorn M, Veltkamp R. Anticoagulation with dabigatran does not increase secondary intracerebral haemorrhage after thrombolysis in experimental cerebral ischaemia. *Thromb Haemost* 2013;110(1):153-61.

Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: The ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354(9180):716-22.