



G. POCHMALICKI  
Service de Cardiologie, CH, PROVINS.

## Cardiologie interventionnelle

### ■ LA GUERRE DES STENTS OU FAUT-IL CHOISIR ENTRE RESTENOSE PRECOCE OU THROMBOSE TARDIVE? DES RESULTATS CONTRADICTOIRES

**Rappelons qu'il y a quelques mois, à l'ESC de Barcelone, les stents bioactifs ont été mis sur la sellette par deux méta-analyses indépendantes lors d'une mémorable session plénière.** Camenzid *et al.* (Genève) avaient mis en évidence sous sirolimus une augmentation du risque d'évolution défavorable de 2,4 % ( $p = 0,03$ ), plus importante que celle observée sous paclitaxel (0,3 %), avec un accroissement du risque relatif d'infarctus et de mort subite de 38 et de 16 % respectivement sous ces deux molécules. Nordmann *et al.* (Bâle) avaient même, en rassemblant 17 études, retrouvé un accroissement des décès d'origine non cardiaque du fait d'un accroissement des cancers, des maladies pulmonaires et des AVC. L'effet ne s'est pas fait attendre aux USA où la controverse, largement amplifiée par les médias, a fait baisser de plus de 15 % en 2 mois le pourcentage de stents actifs implantés !

**De nombreuses sessions et présentations ont donc, comme cela était prévisible, porté sur cette problématique**

>>> Meridith et Muhlestein, de Salt Lake City (Utah), ont présenté une impressionnante série de 9043 patients stentés entre novembre 1993 et novembre 2005, et analysé les taux de survenue d'événements graves : décès de toutes causes, IDM, nécessité de revascularisation, pontage. Parmi ceux-ci, 7022 avaient bénéficié d'un stent "nu" et 1949 d'un stent "habillé". Le suivi a été de 2,1 ans en moyenne. Bien que le taux de revascularisation à 6 mois soit plus faible dans le groupe stent actif ( $RR = 0,58$  ;  $p = 0,003$ ), à 3 ans, le risque d'événements majeurs, et en particulier les décès de toutes causes, sont plus

fréquents dans le groupe stent actif ( $RR = 1,93$  ;  $p < 0,0001$ ). En particulier, il n'y a pas moins d'infarctus et de nécessité de revascularisation dans le groupe traité par stents actifs. Les auteurs ont donc évoqué une éventuelle dysfonction endothéliale sous stent coaté et même une accélération de l'athérosclérose dans les segments coronariens non stentés. L'hypothèse d'un biais n'est cependant pas exclue par les auteurs qui évoquent un usage possible des stents actifs chez des patients ayant des lésions plus complexes et diffuses. Ce qui est troublant est l'absence de différence entre les IDM non létaux en contraste d'une mortalité et d'un taux d'événements majeurs accru. Le pourcentage de thromboses de stents dans les deux groupes a été pourtant équivalent, de l'ordre de 2 %, avec une augmentation des IDM mortels suggérant encore une fois un effet possiblement délétère sur d'autres segments que ceux stentés, et un rôle pro-inflammatoire...

>>> Cette hypothèse semble étayée par l'étude de Kim *et al.* (Séoul) qui retrouvent une influence négative des stents actifs sur la vasomotricité, étudiée par injection d'acétylcholine, touchant électivement l'endothélium coronarien en aval du stent à 6 mois.

>>> Le Registre de la NHLBI présenté par Williams et Voss (Pittsburgh) est plus optimiste. Sur une série de 3 223 patients consécutifs, 1 460 ont été traités par stents actifs de février à mai 2004 et ont été comparés à 1 763 patients traités par stents nus implantés entre octobre 2001 et mars 2002. Les patients traités par stents actifs étaient potentiellement plus sévères (plus d'hypercholestérolémie, de diabète, d'antécédents, d'angioplastie et de pontage) et les lésions étaient plus longues, plus souvent calcifiées et ostiales. Pourtant, les résultats à 1 an contrastent avec les études précédentes (*tableau I*).

|                                                            | Stent nu<br>(n = 1 763) | Stent actif<br>(n = 1 460) | P       |
|------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|---------|
| Décès                                                      | 4,3 %                   | 3,6 %                      | 0,33    |
| IDM                                                        | 4,7 %                   | 4,5 %                      | 0,87    |
| Pontage                                                    | 3,1 %                   | 1,2 %                      | < 0,001 |
| Nouvelle revascularisation                                 | 15 %                    | 10 %                       | < 0,001 |
| Événements majeurs (décès, IDM, revascularisation répétée) | 20,9 %                  | 15,5 %                     | < 0,001 |

**Tableau 1 :** Résultats à 1 an du registre NHLBI.

Dans cette étude, en pratique clinique de routine, chez des patients ayant des lésions plus complexes, le taux de succès est identique. A 1 an, les stents actifs permettent d'éviter nombre de pontages et de revascularisations itératives sans effet clinique indésirable. Le suivi dans cette étude est cependant un peu court, alors que nombreux sont ceux qui s'accordent à penser que les problèmes, en l'occurrence la thrombose de stent, fait parler d'elle après 12 mois surtout.

>>> Williams *et al.* ont rappelé que, dans les études randomisées, aucune surmortalité n'est formellement prouvée sous stent actif comparativement aux stents nus, sous réserve de la poursuite d'une double antiagrégation plaquettaire.

>>> Mulhstein *et al.*, dans la controverse et peut-être au second degré, se sont demandés s'ils n'avaient pas été trop agressifs en incluant dans leur étude et leur institution des patients trop malades ou complexes pour lesquels d'autres alternatives auraient pu se discuter.

>>> Tous les participants à ces sessions se sont mis d'accord néanmoins sur l'intérêt d'études randomisées à large échelle pour clarifier la sécurité d'emploi des stents actifs et le rôle d'une bithérapie antiagrégante plaquettaire prolongée.

>>> Pour mémoire, à Chicago, Moreno *et al.* (Madrid), étudiant dans une nouvelle méta-analyse 5024 patients stentés au travers de 9 essais randomisés, n'ont retrouvé aucune différence entre l'incidence des thromboses de stent sous sirolimus (0,83 %) et sous paclitaxel (0,99 %). Par ailleurs, Price (La Jolla), en étudiant l'agrégation plaquettaire sous clopidogrel, a constaté que l'inhibition de l'agrégation était inférieure à 10 % chez un quart des patients dilatés et que ces patients "clopidogrel non répondeurs" étaient souvent obèses, et peut-

être sous-dosés en clopidogrel. Malheureusement, les cliniciens ne disposent actuellement d'aucun test fiable et simple pour tester l'agrégation, utilisable en routine, pour savoir si leurs patients sont protégés, et le problème de la dose et de la durée du traitement reste en suspens : 1 an ou plus ? Jusqu'à la réendothélisation hypothétique des zones à risque ?

**Les stents "coatés" ont été moins souvent posés chez les patients non couverts par une assurance privée ou la Sécurité sociale américaine... ou les "riches" sont-ils finalement moins bien traités que les pauvres... ?**

Des disparités sexuelles ou raciales peuvent être responsables d'une hétérogénéité de prise en charge invasive en cardiologie interventionnelle. Cependant, l'influence de la couverture sociale sur le choix du stent n'avait jamais été rapportée... Les stents coatés, bien que maintenant très discutés dans les lésions à faible risque, ont prouvé leur efficacité sur la prévention de la resténose, mais sont significativement plus onéreux que les stents nus (en 2004 : 2 700 \$ vs 600 \$). Les données du NCDR (National Cardiovascular Data Registry) Cath PCI Registry ont été présentées par Vicuna *et al.* (Chicago). Cette énorme base de données intègre les procédures réalisées en 2004-2005 sur 114 015 patients dont 49 339 avaient une assurance privée, 61 634 seulement la Sécurité sociale et 2 997 aucune couverture sociale. 96 % des stents utilisés étaient actifs. Cependant, l'implantation de ces stents a été très clairement influencée par le statut socio-économique, les patients à assurance privée étant traités plus souvent en 2004-2005 par ce qui était encore avant le Congrès de Barcelone considéré comme un "must", en l'occurrence le stent actif.

#### ■ LES STENTS COATES DANS LES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS AVEC SUS-DECALAGE DU SEGMENT ST : LES ETUDES TYPHOON ET RESEARCH

Les stents actifs, récemment décriés en raison de leur risque de thrombose, peuvent-ils être néanmoins utilisés à la phase aiguë de l'IDM ?

>>> Dans l'étude multicentrique randomisée en simple aveugle TYPHOON présentée par Spaulding *et al.* (Paris), 712 patients ont été inclus dans 48 centres et ont bénéficié, dans le cadre d'une angioplastie primaire en phase aiguë, soit de l'implantation d'un stent actif au sirolimus, soit d'un stent nu. A 1 an, l'incidence des thromboses de stent aiguës, subaiguës ou chroniques a été similaire dans les deux groupes

(3,4 % sous sirolimus vs 3,6 sous stent nu ;  $p = 0,10$ ), le clopidogrel étant poursuivi dans les deux groupes pendant plus de 9 mois.

Dans une analyse multivariée, les facteurs prédictifs de thrombose de stent étaient les suivants :

- présence de calcifications,
- fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée,
- lésions pluritronculaires,
- petit calibre des artères stentées ( $\leq 2,5$  mm).

**Ainsi, les stents actifs paraissent tout à fait utilisables à la phase aiguë, sous réserve peut-être d'identifier les patients à plus haut risque de thrombose de stent et de prolonger chez eux la durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire.**

>>> Daemen *et al.* (Rotterdam) ont présenté également une sous-analyse de l'étude RESEARCH s'intéressant à la même problématique. Récemment, les stents au sirolimus, contrairement aux stents revêtus de paclitaxel, ont montré leur supériorité comparativement aux stents nus en termes de réduction de nécessité de nouvelle revascularisation dans les IDM aigus, lors du follow-up initial à 1 an. Cependant, les interrogations persistent à plus long terme. Dans l'étude RESEARCH, une angioplastie primaire a été pratiquée chez 505 patients consécutifs, 183 ont été traités par stents nus (BMS), 186 par stents au sirolimus (SES) et 136 par stents au paclitaxel (PES). L'incidence des décès, des récurrences d'infarctus et des nouvelles revascularisations coronaires a été analysée avec, cette fois, un suivi de 3 ans.

L'incidence des décès ou des nouvelles nécroses est comparable dans les trois groupes : 16,6 % dans le groupe BMS, 14,6 % dans le groupe SES et 16,9 % sous PES. La nécessité d'une nouvelle revascularisation a été de 12 % sous BMS, 8 % sous SES et 7,7 % sous PES, la différence n'étant pas significative. L'incidence d'événements majeurs (décès, réinfarctus, nouvelle revascularisation) a été de 25,5 % sous BMS, 17,9 % sous SES et 21,4 % sous PES, sans également de différence statistiquement significative. Quant à l'incidence des thromboses de stents, elle est globalement de 2,4 % (1,6 % sous BMS, 2,7 % sous SES, 2,9 % sous PES, différences encore une fois non significatives).

**Ainsi, avec un recul de 3 ans, les stents actifs n'apparaissent pas supérieurs aux stents nus en termes d'événements cliniques majeurs et de pronostic. La mortalité est comparable dans les trois groupes et on observe sous stent**

**actif une moindre nécessité de revascularisation. Par contre, l'incidence des thromboses de stents n'est pas négligeable sous stent actif.**

>>> Sianos *et al.* (Rotterdam) se sont intéressés aux facteurs prédictifs de thromboses de stents sur une série de 812 patients traités par angioplastie primaire (204 sous sirolimus et 608 sous paclitaxel) avec un follow-up complet chez 98 % des patients à 18 mois. Il y a eu 23 thromboses de stent. 39 % de ces thromboses sont survenues précocement à moins de 30 jours, et 61 % à plus de 30 jours (avec un extrême à 884 jours). Les facteurs prédictifs de thrombose sont non pas le type de stent, mais l'existence d'un gros thrombus initial, le stenting des bifurcations, l'âge ; en revanche, l'incidence des thromboses semble plus faible chez les patients ayant bénéficié d'une thrombectomie laissée à la libre appréciation de l'opérateur.

## ■ LA REPERFUSION TARDIVE DANS L'IDM A-T-ELLE UN INTERET ? LES ETUDES OAT ET TOSCA SONNENT LE GLAS DE LA REOUVERTURE TARDIVE DES ARTERES OCCLUSES

Deux études de grande envergure se sont intéressées au même problème, c'est-à-dire à l'impact pronostique de la réouverture des coronaires chez les patients ayant récemment eu un infarctus. C'est essentiellement dans les 12 premières heures d'une nécrose que la désobstruction des artères coronaires réduit la taille de l'infarctus et en améliore le pronostic. Malheureusement, nombreux sont les patients pris en charge au-delà de ce délai.

>>> Défiant l'intuition et la logique, la réalisation tardive d'une angioplastie sur une occlusion persistante 3 à 28 jours après un IDM ne réduit ni la mortalité, ni les réinfarctus ou les insuffisances cardiaques comparativement à une thérapeutique médicamenteuse optimale : c'est le message de l'étude OAT. De plus, les patients de cette étude traités de façon invasive font plus de réinfarctus !

Les concepteurs de cette étude se sont heurtés à la croyance de nombreux cardiologues qui pensaient et même étaient certains que la désobstruction serait supérieure, même en l'absence d'études concluantes, et de nombreux centres ont refusé de participer à l'étude OAT, considérant qu'un management médical simple était non éthique. Cette étude, sponsorisée par le National Heart, Lung and Blood Institute, s'est vue émaillée par des inclusions initialement très lentes de cardio-

logues sceptiques persuadés de la supériorité de l'approche interventionnelle.

Hochman *et al.* (New York University) ont donc surpris en présentant des résultats qui, à 4 ans, montraient que chez les survivants d'IDM stables non dilatés dans les 12 premières heures, la recanalisation tardive de l'artère occluse responsable de l'IDM n'améliorait pas le pronostic comparativement au traitement médical, d'où le concept de prévention secondaire agressive sans revascularisation comme stratégie à privilégier en routine. Ce message a été renforcé par Robert Califf: "Il n'y a pas de raison d'intervenir chez des patients asymptomatiques plus de 24 heures après un IDM avec occlusion coronaire".

OAT (Occluded Arterial Trial) est donc une étude multicentrique internationale réalisée aux USA, au Canada, en Amérique du sud, en Europe, Australie et Israël entre 2000 et 2005. Elle a inclus 2 166 patients stables hospitalisés tardivement pour IDM avec, à la coronarographie, une occlusion totale de l'artère responsable.

Le diagnostic devait reposer sur l'association de deux des trois critères suivants chez des patients ayant une artère occluse et considérés à haut risque en raison d'une fraction d'éjection < 50 %, avec l'occlusion proximale d'une des trois grosses artères épicardiques :

- symptômes d'ischémie de plus de 30 minutes,
- élévation des marqueurs biologiques cardiaques,
- signes ECG d'IDM.

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement médical optimal, puis ont été randomisés, une moitié (n = 1 082) subissant une angioplastie avec stenting entre J3 et J28, l'autre moitié n'étant pas revascularisée. Ont été exclus de l'étude les patients ayant une sténose du tronc commun ou des lésions tritronculaires, un angor de repos hémodynamiquement ou électriquement instable, en classe 3 ou 4 de la NYHA.

À 4 ans, le taux cumulé d'événements primaires (décès, récurrence d'infarctus, insuffisance cardiaque) ne diffère pas entre le groupe interventionnel et conservateur, en intention de traiter. Individuellement, les taux de décès et d'insuffisance cardiaque sont les mêmes, mais les récurrences d'IDM non létales sont significativement plus fréquentes (p = 0,04) chez les patients dilatés et stentés (**tableau II**). Une étude ancillaire scintigraphique réalisée dans un sous-groupe de 124 patients a même retrouvé un certain degré de viabilité de la zone infarctée dans 69 % des cas.

| Devenir                              | ATL et stenting | Tt médical | RR   | p    |
|--------------------------------------|-----------------|------------|------|------|
| Décès, IDM, IVG                      | 17,2 %          | 15,6 %     | 1,16 | 0,20 |
| Infarctus                            | 7 %             | 5,3 %      | 1,36 | 0,13 |
| Infarctus non fatal                  | 6,9 %           | 5 %        | 1,44 | 0,08 |
| Insuffisance cardiaque classe 4 NYHA | 4,4 %           | 4,5 %      | 0,98 | 0,92 |
| Décès                                | 9,1 %           | 9,4 %      | 1,03 | 0,83 |

**Tableau II :** Résultats à 4 ans de l'étude OAT.

Moins de patients ont eu de l'angor dans le groupe traitement agressif à 4 mois, mais l'incidence de l'angine de poitrine a baissé dans les deux groupes au fil du temps, puis la différence s'est estompée. Ainsi, l'angioplastie apparaît une alternative raisonnable pour traiter l'angor résiduel, mais pas pour le prévenir...

>>> TOSCA-2 (Total Occlusion Study of Canada) est une étude ancillaire canadienne concernant 18 % des patients inclus dans OAT (n = 381) qui ont bénéficié d'un suivi spécifique avec réalisation d'une coronarographie et d'une angiographie ventriculaire gauche pour évaluation de leur perméabilité coronaire et de leur fonction ventriculaire gauche. TOSCA 2 et OAT étaient donc complémentaires.

332 patients ont donc eu une coronarographie de contrôle un an après et 286 ventriculographies ont été analysables. La procédure initiale a été un succès dans 90 % des cas. L'artère dilatée et stentée est restée ouverte dans 83 % des cas à 1 an, contre 25 % seulement de reperméabilisation dans le groupe traité uniquement médicalement. La fraction d'éjection ventriculaire a augmenté dans les deux groupes d'environ 4 % ; il est tout à fait possible que cette absence de significativité sur la fonction VG soit la conséquence de la fragmentation du caillot et de son embolisation involontaire lors de la procédure. L'augmentation de l'index télédiastolique ventriculaire gauche a été plus faible dans le groupe dilaté (3,2 mL/m<sup>2</sup> vs 5,3 mL/m<sup>2</sup>), suggérant un effet bénéfique de l'angioplastie en termes de réduction de l'accroissement des volumes ventriculaires gauches.

L'angioplastie a donc deux effets compétitifs sur les patients ayant une artère occluse après un IDM. Elle est probablement bénéfique en termes de remodelage ventriculaire, mais elle expose à un risque accru de récurrence d'infarctus. Aucun bénéfice clinique ne se dégage. **Il n'y a donc pas d'intérêt à**

**désobstruer tardivement l'artère responsable chez les patients stables.** Ces données devraient conduire à une réduction substantielle des angioplasties réellement nécessaires et à une économie substantielle en termes de coût de Santé publique.

Il faut cependant garder à l'esprit que cette étude a exclu nombre de patients fragiles, en particulier instables, tritronculaires ou en insuffisance cardiaque chez lesquels on ne peut exclure formellement l'utilité d'une désobstruction tardive.

Ces résultats ne remettent bien évidemment pas en cause la revascularisation précoce dont l'effet bénéfique sur la survie a largement été démontré.

### ■ PEXELIZUMAB LORS DE L'ANGIOPLASTIE ? LES ANTICORPS ANTI-COMPLEMENTS ONT-ILS UN INTERET DANS L'IDM AIGU ?

Dans la nécrose myocardique, la réaction inflammatoire active la voie du complément par le biais des leucocytes et des cellules endothéliales, ce qui lèse les cellules myocardiques du fait de la production de cytokines et d'une apoptose. Par ailleurs, en dépit des bénéfices de l'angioplastie primaire sur la réouverture des artères, cette procédure peut occasionner des "dégâts collatéraux", les lésions de reperfusion, par intrication de réactions inflammatoires et auto-immunes qu'il est tentant de vouloir "bloquer".

Un anticorps monoclonal d'origine humaine, le pexelizumab, bloque l'activation du complément en se liant à sa fraction C5, ce qui empêche son clivage et son activation qui jouent un rôle important dans l'inflammation, la vasoconstriction, l'activation leucocytaire etc. Une étude de phase 2 s'était pourtant avérée prometteuse.

**>>> Les espoirs de cette innovante approche thérapeutique ont été réduits à néant** lors de la présentation des résultats de l'étude APEX AMI (Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction), étude multicentrique randomisée contrôlée contre placebo, par Armstrong *et al.*

Il s'agit d'une étude de grande envergure réalisée chez près de 6000 patients ayant un infarctus du myocarde aigu de moins de 6 heures, antérieur ou inférieur et jugé à haut risque. Ces infarctus étaient traités par angioplastie primaire, la thrombolyse étant un critère d'exclusion. Les 5745 sujets inclus ont reçu soit du placebo, soit une perfusion de pexeli-

| Critère de jugement à 30 j                | Pexelizumab<br>(n = 2860) | Placebo<br>(n = 2885) |
|-------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Mortalité toutes causes                   | 4,06 %                    | 3,92 %                |
| Décès, chocs<br>ou insuffisance cardiaque | 8,99 %                    | 9,19 %                |

**Tableau III :** Résultats de l'étude APEX AMI à 30 jours.

| Critères de jugement à 3 mois | Pexelizumab | Placebo |
|-------------------------------|-------------|---------|
| Mortalité                     | 4,51 %      | 4,95 %  |
| Insuffisance cardiaque        | 4,82 %      | 4,76 %  |
| Réinfarctus                   | 2,39 %      | 3,04 %  |
| VC                            | 1,18 %      | 1,36 %  |
| Choc cardiogénique            | 3,47 %      | 3,36 %  |

**Tableau IV :** Résultats de l'étude APEX AMI à 90 jours.

zumab à la dose de 0,05 mg/kg/h pendant 24 heures après administration d'un bolus de 2 mg/kg dans les 10 minutes précédant l'angioplastie. Le principal critère de jugement était la mortalité toutes causes confondues à 3 mois, les critères de jugements secondaires étant les décès, les insuffisances cardiaques et les chocs cardiogéniques à 90 jours. Tous les patients étaient sous aspirine, 95 % environ sous thienopyridines, 94 % sous bêtabloquants, 84 % sous IEC et environ 70 % ont reçu un anti-GP IIb/IIIa, ces chiffres étant identiques dans les deux groupes.

Les résultats sont décevants puisque l'adjonction de pexelizumab à l'angioplastie primaire avec le plus souvent stenting ne réduit ni la mortalité, ni le risque de réinfarctus, ni les chocs ou les autres complications de la nécrose, comparative-ment à l'angioplastie primaire isolée (**tableaux III et IV**).

Les résultats similaires observés dans les deux groupes pourraient s'expliquer par le traitement optimal des patients incluant déjà des substances douées d'un certain pouvoir anti-inflammatoire. D'autres hypothèses peuvent être envisagées : impossibilité pour le produit utilisé d'attendre les zones myocardiques d'inflammation ou persistance d'une inflammation non dépendante de la voie du complément. Rappelons que, par le passé, des tentatives physiopathologiques analogues avaient échoué avec des anti-inflammatoires stéroïdiens ou non, soulignant la problématique et peut-être l'inutilité d'agir sur cette phase précoce de guérison peut-être bénéfique. Il n'est pas certain que l'inflammation par elle-même entraîne des lésions de reperfusion ou détruit des myocytes.

Les résultats à 90 jours pourraient également s’expliquer par le très faible taux d’événement chez les patients sous placebo dans cette population “trop bien traitée” avec des délais de reperfusion courts. L’étude a été peut-être statistiquement trop ambitieuse, puisque réalisée avec une puissance de 80 % destinée à montrer une baisse de la mortalité sous pexelizumab de 25 % (par exemple, les concepteurs du protocole statistique avaient tablé sur un taux de mortalité à 30 jours de 6,5 % et non pas 3,92 %).

Ces résultats s’observent quels que soient l’âge, le sexe, le délai de prise en charge, la localisation de l’IDM dans cette population très ciblée dont 89 % a été stentée. Cette tentative de cardioprotection pour diminuer la taille de la nécrose ou améliorer le pronostic n’a donc pas fait ses preuves. Seul le taux d’infection sévère et de sepsis a été abaissé (risque relatif à 0,62) sous pexelizumab, suggérant l’intérêt hypothétique de cette classe thérapeutique dans un contexte autre que l’IDM, comme le choc septique...

■ L'AMBITIEUX PROGRAMME D2B.  
UN CHALLENGE ORGANISATIONNEL

L’American Heart Association et l’American College of Cardiology viennent de lancer leur campagne “Door to Balloon (D2B): Une alliance pour la qualité”. Ce programme a pour but de “gagner du temps” et donc de sauver des vies dans la population américaine prise en charge pour un infarctus du myocarde dans les hôpitaux américains réalisant des angioplasties en urgence. En effet, le traitement de la nécrose en phase aiguë semble avoir atteint depuis peu, tout au moins au niveau de son efficacité, un “palier”, le facteur limitant essentiel étant le délai de réalisation de l’angioplastie primaire, puisque actuellement 35 % seulement des patients traités le sont dans les 90 premières minutes qui suivent leur admission à l’hôpital.

Le but de cette campagne de reperfusion précoce, supervisée par H. Krumholz (Yale University), est d’obtenir un pourcentage de 75 % de patients traités dans les 90 premières minutes suivant leur présentation à l’hôpital. Chaque année, plus de 400 000 patients sont pris en charge dans les hôpitaux américains pour un IDM avec sus-décalage du segment ST. Une action nationale est donc nécessaire pour réduire ce délai “Door to Balloon”, trop long en raison de difficultés organisationnelles intrahospitalières, en particulier d’absence de circuit court entre les départements d’urgence et de cardiologie interventionnelle.

Cette procédure se doit d’être simple, facile à mettre en place pour réaliser rapidement l’articulation entre les différents basiques intrahospitaliers. Six points ont été considérés comme essentiels :

- le laboratoire de cardiologie interventionnelle doit pouvoir être activé par les urgentistes,
- un seul appel doit suffire pour activer la salle de coronarographie et d’angioplastie,
- l’équipe du KT doit arriver et être opérationnelle en 20 à 30 minutes,
- un recueil de suivi des délais effectifs en temps réel doit être établi dans chaque structure pour surveiller et améliorer ce paramètre,
- la prise en charge par des seniors est indispensable,
- une prise en charge coordonnée entre les différents départements est incontournable.

200 hôpitaux sur 365 prévus ont déjà signé cette convention qui aura des enjeux financiers, publicitaires et de notoriété, et permettra d’améliorer les délais de prise en charge et de les rendre conformes aux recommandations des Sociétés savantes.

>>> Bradley et Curtis ont fait part de leurs résultats concernant les stratégies les plus efficaces (*tableau V*). En pratique, très peu de structures hospitalières ont recours à ces mesures ; par exemple, seulement 27 % des hôpitaux ont un urgentiste qui peut activer le laboratoire de cathétérisme le week-end ou la nuit, et seulement 14 % utilisent une stratégie d’appel unique pour activer les BIP de l’ensemble de l’équipe de cardiologie interventionnelle.

| Stratégie                                                                 | Réduction moyenne en minutes du délai “Door to Balloon” |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Activation du KT par les urgentistes                                      | 8,2                                                     |
| Un seul appel pour activer tous les intervenants du “cath lab”            | 13,8                                                    |
| Activation du “cath lab” alors que le patient est en route pour l’hôpital | 15,4                                                    |
| Equipe de cardiologie opérationnelle en moins de 20 minutes après l’appel | 19,3                                                    |
| Cardiologue toujours sur site                                             | 14,6                                                    |
| Staff urgences KT mesurant en temps réel le délai                         | 8,6                                                     |

Tableau V : Résultats présentés par Bradley et Curtis.



>>> Bachelor *et al.* (Southern Medical Group, Tallahassee, FL) ont fait part de leur expérience. L'application du programme D2B leur a permis de passer d'approximativement 110 minutes à 85 minutes dans les premiers mois, avec une baisse de mortalité des IDM de 36 % à 1 an !

**C'est un pas de géant pour améliorer la qualité de la prise en charge des crises cardiaques, a conclu Raymond Gibbons, Président de l'American Heart Association.** Rappelons que l'angioplastie primaire a le pouvoir potentiel de sauver 26 vies pour 1 000 patients traités quand elle est comparée à la fibrinolyse.

#### ■ LA THOMBECTOMIE ET LES SYSTEMES DE PROTECTION DISTALE REMIS EN CAUSE DANS UNE META-ANALYSE ESPAGNOLE

Les débris thrombo-emboliques libérés dans la circulation lors des angioplasties primaires sont susceptibles d'aggraver le devenir clinique. Plusieurs études randomisées sur l'intérêt de la thrombo-aspiration ou des systèmes de protection distale ont démontré un bénéfice en termes de rapidité de résolution du sus-décalage du segment ST et de la perfusion des artères épicaudiques, mais le bénéfice clinique prodigué par leur usage en routine reste indéterminé.

>>> Salazar *et al.* (Barcelone) ont réalisé une méta-analyse portant sur 2060 patients bénéficiant de l'une de ces deux

nouvelles technologies, et ont évalué à 30 jours l'impact potentiel sur la mortalité et les réinfarctus. Les études poolées sont les suivantes : EMERALD, Antoniucci, Napodano, X Amine ST, REMEDIA, AIMI, PROMISE, DIPLOMAT, ASPARAGUX. Les résultats à 30 jours sont décevants, sans influence de la thrombectomie sur la mortalité (4,3 % vs 5,9 % ; NS) ni sur les réinfarctus (0,8 % vs 1,2 % ; NS). Les systèmes de protection distale ne font pas mieux, ni en termes de décès (2,5 % vs 2,8 % ; NS) ou de réinfarctus (4,3 % vs 1,5 %). Avant de conclure définitivement sur l'intérêt de ces outils coûteux, attendons le devenir de ces patients à 1 an...

#### ■ LA PRISE D'INHIBITEURS DU CYTOCHROME P450 3A4 FAVORISERAIT LES EVENEMENTS THROMBOTIQUES CHEZ LES PATIENTS SOUS CLOPIDOGREL

Le clopidogrel est une prodrogue dont le métabolisme requiert l'iso-enzyme 3A du cytochrome P450 pour être activé. Cette iso-enzyme est impliquée dans le métabolisme de nombreux médicaments et est sensible à de nombreuses interactions médicamenteuses. L'interaction du clopidogrel avec les inhibiteurs ou les substrats du cytochrome P450 3A a fait déjà l'objet de controverses.

>>> L'étude coréenne présentée par Won Suh *et al.* (Séoul) a comparé le devenir clinique de 348 patients sous clopidogrel au décours d'une angioplastie avec stenting nu, en fonction de la prise concomitante ou non de produits influençant le cytochrome P450 3A (statines lipophiles, métoprolol, diltiazem, nifédipine, cimétidine et losartan). Le critère composite de survenue d'événement a inclus les décès d'origine cardiaque, les infarctus et les AVC ischémiques à une échéance de 6 mois. Durant cette période, 17 patients ont présenté un événement thrombo-embolique (4,9 %). Les patients prenaient en moyenne  $0,93 \pm 0,74$  molécule susceptible d'interagir avec le cytochrome P450. Dans une analyse multivariée incluant l'âge, le sexe, l'existence d'une hypertension, d'un diabète, d'une hypercholestérolémie, les antécédents d'IDM, la fraction d'éjection ventriculaire gauche, la taille du stent, la présence de lésions multitrunculaires, seul le nombre de molécules susceptibles d'interférer avec le P450 3A4 a été prédictif d'événement thrombotique ! Ces produits, largement utilisés, pourraient inhiber en partie les effets protecteurs du clopidogrel et insidieusement expliquer son inefficacité, comme par exemple dans la prévention des thromboses de stents. ■