



J.M. JULIARD
Département de Cardiologie,
Hôpital Bichat, PARIS.

Facteurs prédictifs du résultat de la fibrinolyse

Après fibrinolyse, nous n'avons pas de méthode fiable, facile à réaliser en urgence pour identifier avec certitude et en temps réel le succès de la fibrinolyse, facteur indépendant de réduction de mortalité. Il est surtout crucial d'identifier tous les échecs afin de les traiter rapidement par une angioplastie de sauvetage. De fait, les indications de la coronarographie doivent être larges en phase aiguë afin de ne pas méconnaître ces patients à haut risque de mortalité.

En amont, au cours de la décision de stratégie de reperfusion, seul le facteur temps est déterminant dans la prédiction des bons résultats de la fibrinolyse.

Au cours des trois premières heures, le rapport risque/bénéfice est excellent, mais il s'amenuise avec le temps. L'étude OPTIMAL a été conçue pour identifier d'autres facteurs prédictifs, les résultats ont été présentés en septembre 2006.

La fibrinolyse réduit la mortalité au cours de l'infarctus du myocarde, réduction d'autant plus importante que le traitement a été appliqué précocement après le début de la douleur [1]. Dans le cadre des facteurs prédictifs du succès fibrinolyse, il nous faut répondre à deux questions essentielles :

- comment estime-t-on l'efficacité de la fibrinolyse à l'admission du patient ?
- en amont, lors de la stratégie initiale de reperfusion, peut-on prédire l'efficacité de la fibrinolyse, c'est-à-dire peut-on définir les bons et les mauvais candidats à la fibrinolyse ?

■ ESTIMATION NON INVASIVE DE LA REPERFUSION APRES FIBRINOLYSE

L'enjeu de la détection non invasive de la reperfusion après fibrinolyse est centré sur le dépistage en temps réel des échecs de la fibrinolyse compte tenu d'une mortalité plus élevée de ces patients. De nombreux critères sont disponibles en temps réel (cliniques, électriques, enzymatiques, échocardiographiques) ; ils appréhendent à la fois la recanalisation épicaudique, la reperfusion au niveau tissulaire et même au-delà la dysfonction endothéliale (mesure de la réserve coronaire par le Doppler transthoracique). D'autres techniques validées pour l'étude de la perfusion myocardique (imagerie par résonance magnétique ou méthodes isotopiques) ne sont pas, quant à elles, compatibles avec la gestion de l'urgence.

1. – Critères cliniques

La disparition complète de la douleur est probablement l'un des marqueurs les plus spécifiques de la reperfusion (avec une sensibilité de 96 %), mais une étude déjà ancienne avait montré que cette disparition complète ne survenait que dans 6 % des cas [2] ! En pratique, ce critère n'est pas utilisable pour juger de l'efficacité de la fibrinolyse, d'autant plus que le traitement de la douleur doit se faire très tôt en préhospitalier en utilisant de la morphine titrée et qu'il n'est pas question de remettre en cause le dogme de la nécessité d'un soulagement de la douleur une fois que le diagnostic a été établi avec certitude.

2. – Critères électriques

Les critères rythmologiques sont rares et non spécifiques. La présence d'un rythme idioventriculaire accéléré soutenu atteint une sensibilité de 75 % dans la détection de la reperfusion, mais il n'est observé que dans moins de 10 % des cas. Les arythmies ventriculaires graves doivent plutôt être considérées comme un bon marqueur d'occlusion persistante plutôt que comme un marqueur de reperfusion !

Les modifications dynamiques de la repolarisation sont plus pertinentes pour appréhender à la fois la reperfusion et le pronostic à court et à long terme [3]. Ce sujet a donné lieu à une littérature très abondante et même encore très prolifique [4, 5]. Le retour complet à la ligne isoélectrique du segment ST est un bon marqueur de la recanalisation épocardique, mais également de la reperfusion au niveau tissulaire. Cette régression du segment ST est corrélée à la survie à long terme, aussi bien après fibrinolyse qu'après angioplastie au cours de l'infarctus aigu (*fig. 1*). La stratification a été proposée à partir de plusieurs paramètres électrocardiographiques : résolution du segment ST (en % par rapport à la dérivation présentant le sus-décalage le plus important), régression de la somme des segments ST sus-décalés ou sus-décalage persistant en valeur absolue sur la dérivation présentant initialement le sus-décalage le plus important. Dans le contexte de l'urgence, il est indispensable de faire un choix et, de façon simple, **on peut proposer de choisir comme critère de reperfusion le plus sensible (70 %) une régression du segment ST \geq 50 %, et comme critère le plus spécifique (79 %) la régression de la somme des segments ST sus-décalés \geq 70 %.**

Au début des années 90, l'utilisation de la vectocardiographie dynamique (reconstruction des dérivations de Frank, XYZ) avait été suggérée pour analyser à la fois les variations du segment ST en temps réel mais également les variations de l'am-

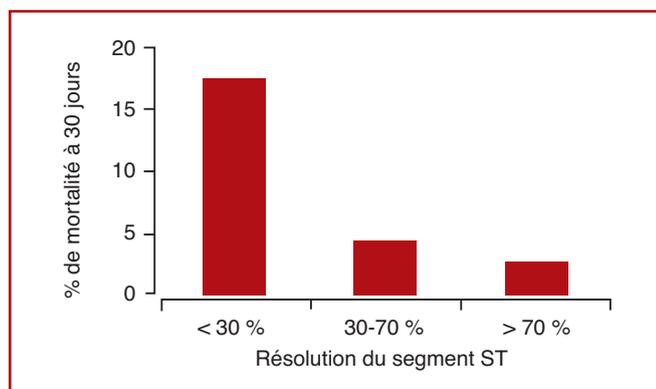


Fig. 1 : ECG 12 dérivations. Après fibrinolyse, la résolution du segment ST est associée à une mortalité plus basse.

plitude du complexe QRS [6]. L'étude VERMUT avait établi une sensibilité de 80 % pour cette méthode, avec cependant des nuances. En effet, selon le degré de circulation collatérale, cette sensibilité s'abaissait à 60 % en cas de présence d'une circulation collatérale vs 88 % en son absence.

La surveillance électrocardiographique n'est cependant pas aisée à installer en phase aiguë et semble plus adaptée à suivre l'évolution du segment ST après revascularisation afin de dépister les épisodes de réocclusion, parfois asymptomatiques. Idéalement, ces courbes de tendance peuvent être obtenues à partir des systèmes de surveillance scopique intégrés dans les unités de soins intensifs coronariens.

3. – Critères enzymatiques

Les critères enzymatiques ont donné lieu à une littérature très abondante, avec comme objectif de définir a posteriori des critères de reperfusion sur l'évolution des marqueurs enzymatiques. Au cours de l'étude PERM, nous avons montré que la meilleure performance diagnostique était assurée par l'élévation relative de la myoglobine, de la troponine T et du rapport des isoformes MM3/MM1 chez les patients traités par fibrinolyse au-delà de la 3^e heure après le début de la douleur [7]. Dans le contexte actuel de prise en charge des infarctus aigus, dont plus de la moitié sont diagnostiqués avant la 2^e heure, les critères enzymatiques sont inutiles au dépistage de la reperfusion après fibrinolyse, comme ils sont inutiles au diagnostic des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST et ne doivent jamais être une cause de retard au traitement.

4. – Critères échocardiographiques

Comme l'ECG et l'analyse de la repolarisation, l'échocardiographie de contraste permet d'évaluer non pas tant la recanalisation coronaire mais au-delà la perfusion tissulaire au niveau myocardique. Ito *et al.*, avaient été les premiers à publier en 1992 que 23 % des patients qui avaient un flux TIMI-3 n'avaient pas de reperfusion au niveau tissulaire (phénomène de no-reflow), et donc un pronostic à long terme moins bon [8].

Il est possible d'étudier la perfusion tissulaire en échocardiographie en utilisant du produit de contraste "sonique" injecté par voie coronaire (*fig. 2*). Cette méthode n'a comme seul intérêt que de rechercher le phénomène de no-reflow chez les patients ayant une artère TIMI-3 [9]. L'utilisation de produits de contraste par voie intraveineuse associée à l'échocardiographie haute énergie permet également d'estimer de façon non invasive cette perfusion tissulaire, en faisant l'hypothèse qu'en cas de reperfusion

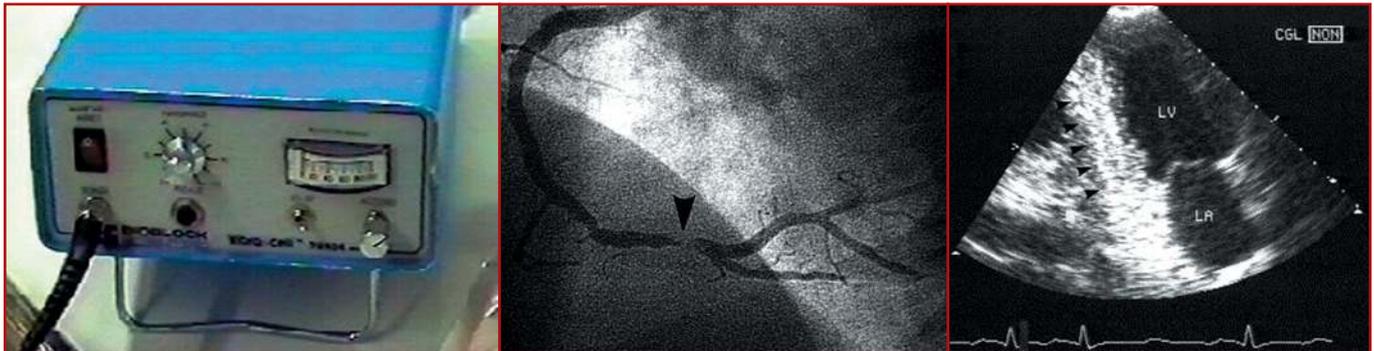


Fig. 2: Echocardiographie de contraste. Sonde 2,5 MHz. 3 mL de produit de contraste "soniqué" par voie intracoronaire.

tissulaire il y a de façon obligatoire une recanalisation au niveau épicardique (fig. 3). Le risque potentiel des ces échocardiographies haute énergie et les problèmes posés avec les agents de contraste (disponibilité, toxicité) ont favorisé le développement des échocardiographies en temps réel avec de nouveaux produits de contraste attendus. L'utilisation de l'échocardiographie en urgence pose encore des problèmes logistiques, notamment dus à l'expérience des opérateurs et à l'interprétation des images.

5. – Critères Doppler

Une autre approche de la perfusion tissulaire est possible en utilisant le Doppler transthoracique (fig. 4). L'analyse du flux coronaire basal est possible avec le développement des sondes Doppler à haute fréquence et de l'imagerie harmonique, possible au niveau de l'interventriculaire antérieure (IVA) par voie transthoracique, et parfois dans l'interventriculaire postérieure [10]. Un plan de coupe est choisi pour détecter l'IVA moyenne ou distale qui chemine dans le septum, puis le flux est repéré en Doppler couleur et analysé en Doppler pulsé (sonde 7 MHz), le flux apparaît typiquement biphasique, à prédominance diastolique, ce qui représente un flux coronaire normal. Cet aspect du flux coronaire est strictement

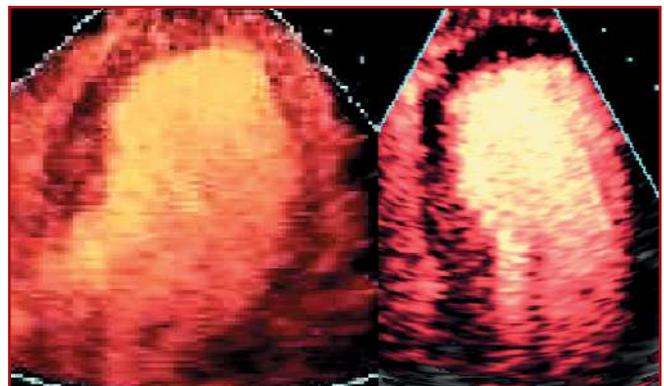


Fig. 3: Echocardiographie de contraste myocardique par voie intraveineuse après fibrinolyse. A gauche: reperfusion, à droite: pas de reperfusion (indication à coronarographie ± angioplastie).

tement superposable au flux enregistré en intracoronaire, permettant de valider la technique [11]. Le flux est très anormal en cas de phénomène de "no-reflow" avec une pente de décélération protodiastolique très marquée et un flux systolique rétrograde précoce. Au-delà de la perfusion tissulaire, le Doppler permet également d'approcher l'évaluation de la dysfonction endothéliale par la mesure de la réserve coronaire (CVR). La CVR est généralement basse immédiatement

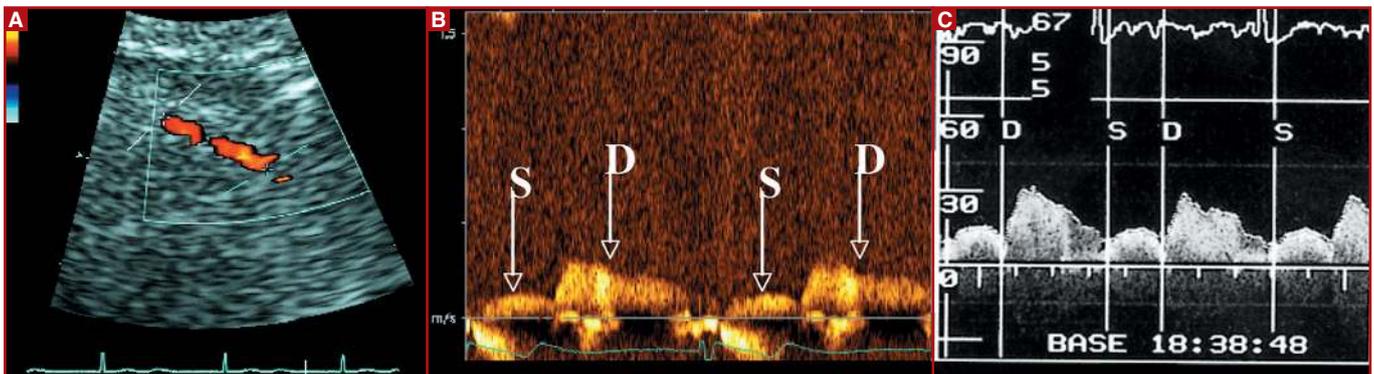


Fig. 4: Doppler transthoracique. A: repérage de l'IVA en Doppler couleur. B: utilisation du Doppler pulsé. C: par comparaison au flux Doppler obtenu par une sonde endocoronaire.

après angioplastie, puis s'améliore, et cette amélioration est corrélée avec une meilleure récupération de la fonction segmentaire à distance.

L'utilisation de cette technique, aussi séduisante soit-elle, n'est pas facilement réalisable en temps réel dans le contexte de l'urgence, car elle nécessite du temps, de l'expérience de la part des opérateurs et est fonction de l'échogénicité du patient.

■ EN PRATIQUE, QUELS CRITERES UTILISER EN URGENCE ?

L'urgence est d'authentifier avec certitude la recanalisation épicaudique et non pas la reperfusion tissulaire, et encore moins la dysfonction endothéliale. Nous ne savons traiter ni le "no-reflow" ni encore moins la dysfonction endothéliale, mais par contre l'artère occluse après fibrinolyse peut être traitée efficacement par une angioplastie de sauvetage dont l'indication vient d'être validée scientifiquement dans une étude randomisée récente : l'étude REACT [12].

En pratique, douleur et ECG vont être nos guides dans l'estimation de l'efficacité de la fibrinolyse et notre recommandation est d'avoir des indications larges de la coronarographie après fibrinolyse en cas de doute sur une occlusion persistante afin de pouvoir proposer en temps utile une angioplastie de sauvetage pour un sauvetage myocardique significatif.

■ QUELS SONT LES BONS CANDIDATS A LA FIBRINOLYSE ?

Compte tenu des risques hémorragiques de la fibrinolyse (en particulier intracérébraux), l'idéal serait de pouvoir discriminer en amont quels sont les mauvais candidats à la fibrinolyse, groupe de patients chez qui le rapport risque/bénéfice serait moins bon. Il n'y a pas eu beaucoup de données nouvelles depuis l'étude GUSTO-I où certains facteurs prédictifs à l'obtention d'un flux TIMI-3 avaient été identifiés [13].

Dans cette étude portant sur 1031 patients ayant bénéficié d'un contrôle angiographique à 90 minutes de la fibrinolyse, avaient été identifiés comme facteurs indépendants reliés à l'obtention d'une perméabilité TIMI-3 :

- l'artère responsable : plus favorable pour la circonflexe ou la coronaire droite vs l'IVA ($p = 0,0004$),
- l'agent fibrinolytique utilisé : rt-PA à dose accélérée était meilleur que streptokinase ($p = 0,0001$),

- ▶ **Il n'y a pas de facteurs prédictifs sensibles et spécifiques à 100 % pour dépister en temps réel les échecs de fibrinolyse (40 % des patients traités par fibrinolyse).**
- ▶ **De ce fait, nous devons avoir des indications larges de coronarographie immédiatement après fibrinolyse afin de dépister ces patients.**
- ▶ **La prévision des bons et mauvais répondeurs à la fibrinolyse est encore un sujet de discussions, le facteur temps est déterminant : le plus précocement elle est appliquée, plus grand est le bénéfice en termes de survie.**

- les petits poids répondaient mieux que les lourds ($p = 0,013$),
- les fumeurs étaient reperfusés plus souvent que les non-fumeurs ($p = 0,007$).

Les variations peuvent être considérables, avec un taux d'artères de TIMI-3 de 60 % pour un sujet de 60 kg se présentant avec un infarctus inférieur traité par rt-PA accéléré à 20 % pour un sujet de 100 kg se présentant avec un infarctus antérieur et traité par la streptokinase ! Depuis ces résultats, il n'y a pas eu d'étude à plus large échelle mettant en évidence les facteurs prédictifs du succès de la fibrinolyse. Nous passerons en revue ces quelques facteurs impliqués dans le résultat de la fibrinolyse.

1. – Smoker's paradox

La plus forte mortalité enregistrée chez les non-fumeurs (smoker's paradox) avait été notée dans l'étude GUSTO-1 (à 30 jours, 10,3 % vs 4 % pour les fumeurs). La sensibilité du caillot du fumeur à l'action de la fibrinolyse n'a jamais été confirmée expérimentalement. Il y a de toute façon un biais, car les fumeurs sont volontiers plus jeunes, plus souvent des hommes et se présentent moins souvent en choc cardiogénique. Dans le registre de Bichat, nous n'avons pas retrouvé le facteur tabac comme étant corrélé, en analyse multivariée, à la mortalité [14]. De même, les non-fumeurs étaient volontiers plus âgés, plus souvent des femmes et le plus souvent en choc cardiogénique, expliquant la plus forte mortalité.

2. – Préconditionnement ischémique

Un angor préinfarctus avait également été identifié comme un facteur prédictif du succès de la fibrinolyse chez des patients se présentant avec un infarctus antérieur et traité par le rt-PA. Nous avons retrouvé également un meilleur score en échocardiographie de contraste chez les sujets qui avaient présenté

un angor préinfarctus avec une meilleure récupération de la fonction ventriculaire gauche [15].

3. – Délai de mise en route de la fibrinolyse

Le facteur le plus déterminant dans le succès de la fibrinolyse est certainement le temps qui par ailleurs n'avait pas été retrouvé dans l'étude GUSTO-I, probablement à cause du faible taux de patients traités dans les deux premières heures. Plus tôt est appliquée la fibrinolyse après le début de la douleur, plus la mortalité est réduite. Cette efficacité clinique de la fibrinolyse ne correspond pas forcément à un plus fort taux de perméabilité en phase aiguë. La limitation de la taille de l'infarctus intervient probablement dans la réduction de la mortalité.

Plus la fibrinolyse est appliquée tardivement, plus le choix de l'agent fibrinolytique doit s'orienter vers un agent fibrinolytique. Depuis l'étude TIMI-1, il a été montré que l'action de la streptokinase s'épuise avec le temps et notamment après la 4^e heure alors que l'efficacité du rt-PA reste stable [16]. Nous

l'avons également observé dans une cohorte de patients consécutifs qui avaient tous bénéficié d'une coronarographie à 90 minutes [17]. Au-delà de la 4^e heure, il est même recommandé d'utiliser le TNK-tPA (véritablement fibrinolytique, comparativement au rt-PA accéléré qui n'est pas réellement fibrinolytique aux doses utilisées), si l'on considère les résultats de l'étude ASSENT-2 ayant comparé le rt-PA à dose accélérée au TNK-tPA en bolus unique intraveineux [18].

■ EVALUATION PROSPECTIVE DES FACTEURS PREDICTIFS DU RESULTAT DE LA FIBRINOLYSE

Toutes les données citées ci-dessus montrent que les facteurs prédictifs du succès de la fibrinolyse ne sont pas clairement identifiés. Seul le temps doit être intégré dans notre stratégie décisionnelle, illustré par le fait que les recommandations actuelles nous incitent fortement à utiliser la fibrinolyse dans les trois premières heures après le début de la douleur. Cependant, aucun critère clinique ou électrocardiographique n'est actuellement décisionnel.

L'étude OPTIMAL (Orientation des Patients présentant un Infarctus du Myocarde Après Lyse) vient de se terminer. Elle a eu pour but de déterminer les facteurs prédictifs de la fibrinolyse préhospitalière chez 1 200 patients présentant un infarctus en évolution (< 6 heures) avec un contrôle angiographique obtenu au plus tôt 90 minutes et au plus tard 3 heures après le début d'une fibrinolyse préhospitalière. Les résultats préliminaires ont été présentés au dernier Congrès Européen de Cardiologie à Barcelone (septembre 2006). En analyse multivariée, le fait de ne pas être en choc cardiogénique, d'avoir un infarctus de faible étendue (moins de 6 dérivations intéressées) et d'être plus jeune (par incrément de 10 ans d'âge) sont des facteurs prédictifs de perméabilité après fibrinolyse. Ces résultats préliminaires doivent faire l'objet d'une analyse plus détaillée avant d'en tirer des conclusions scientifiques et des implications thérapeutiques.

■ EN PRATIQUE, QUELS FACTEURS PREDICTIFS DOIVENT NOUS INCITER A UTILISER LA FIBRINOLYSE?

Dans l'immédiat, seul le temps doit nous inciter à traiter les patients par la fibrinolyse. En l'absence de contre-indication, avant la troisième heure, le rapport bénéfice/risque est excellent, et refuser la fibrinolyse à un patient dans ce délai pourrait être considéré comme une perte de chances. Pour mémoire, pour les plus sceptiques, même si cette fibrinolyse échoue, l'angioplastie de sauvetage sera à même de traiter de façon complémentaire ces patients. En cas d'artère ouverte TIMI 3 après fibrinolyse, la place (notamment le délai de réalisation) de l'angioplastie est encore un sujet de controverses. ■

Bibliographie

1. BOERSMA H, MAAS AC, DECKERS JW *et al.* Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*, 1996; 348: 771-5.
2. CALIFF RM, O'NEILL WW, STACK RS *et al.* Failure of simple clinical measurements to predict reperfusion status after intravenous thrombolysis. *Ann Intern Med*, 1988; 108: 658-62.
3. VAN'T HOF AW, LIEM A, DE BOER MJ, ZIJLSTRA F for the Zwolle Myocardial infarction study Group. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion for acute myocardial infarction. *Lancet*, 1997; 350: 615-9.
4. SYED MA, BORZAK S, ASFOUR A *et al.* Single lead ST-segment recovery: a simple, reliable measure of successful fibrinolysis after acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2004; 147: 275-80.
5. SCHRODER R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 2004; 110: e506-e510.
6. DELLBORG M, STEG PG, SIMOONS M *et al.* Vectorcardiographic monitoring to assess early vessel patency after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 1995; 16: 21-9.
7. LAPERCHE T, STEG PG, DEHOUS M *et al.* for the PERM Study Group. A study of biochemical markers of reperfusion early after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation*, 1995; 92: 2079-86.
8. ITO H, TOMOOKA T, SAKAI N *et al.* Lack of myocardial reperfusion immediately after successful thrombolysis. *Circulation*, 1992; 85: 1699-705.
9. CZITROM D, KARILA-COHEN D, BROCHET E, JULIARD JM, FARRAGI M, AUMONT MC, P ASSAYAG P, STEG PG. Acute assessment of microvascular perfusion patterns by myocardial contrast echocardiography during myocardial infarction: relation to timing and extent of functional recovery. *Heart*, 1999; 81: 12-16.
10. SCHEUBLE A, FELDMAN LJ, BROCHET E, VAHANIAN A, STEG PG. Mesure de la réserve coronaire par Doppler transthoracique haute fréquence. *Arch Mal Cœur*, 2003; 96: 25-33.
11. FELDMAN L, HIMBERT D, JULIARD JM *et al.* Reperfusion syndrome: relationship of coronary blood flow reserve to left ventricular function and infarct size. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 1162-9.
12. GERSHLICK AH, STEPHENS-LLOYD A, HUGHES S *et al.* for the REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2758-68.
13. LUNDERGAN CF, REINER JS, MCCARTHY WF *et al.* for the GUSTO-I Angiographic Investigators. Clinical predictors of early infarct-related artery patency following thrombolytic therapy: importance of body weight, smoking history, infarct-related artery and choice of thrombolytic regimen: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 32: 641-7.
14. HIMBERT D, JULIARD JM, GOLMARD JL *et al.* Révision du "paradoxe du fumeur": le tabac n'est pas un facteur de bon pronostic au décours immédiat de l'infarctus du myocarde. *Arch Mal Cœur*, 2001; 94: 262-8.
15. KARILA-COHEN D, CZITROM D, BROCHET E *et al.* Decreased no-reflow in patients with anterior myocardial infarction and pre-infarction angina. *Eur Heart J*, 1999; 20: 1724-30.
16. CHESEBRO JH, KNATTERUD G, ROBERTS R *et al.* Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation*, 1987; 76: 142-54.
17. STEG PG, LAPERCHE T, GOLMARD JL *et al.* for the PERM Study Group. Efficacy of streptokinase, but not tissue-type plasminogen activator, in achieving 90-minute patency after thrombolysis for acute myocardial infarction decreases with time to treatment. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 776-9.
18. Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic (ASSENT-2) investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. *Lancet*, 1999; 354: 716-22.