L'angioplastie de sauvetage

L. FRANÇOIS
Urgences et Soins Intensifs de Cardiologie,
Hôpital Cardiologique Louis Pradel, LYON.

L'objectif prioritaire lors de la survenue d'un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST est la désobstruction rapide et complète de l'artère coupable. Le traitement fibrinolytique est particulièrement bien validé pour atteindre ce but. Mais nombreux sont ses échecs, associés à un pronostic plus défavorable.

L'angioplastie de sauvetage, permettant une désobstruction mécanique, semble être une technique séduisante. Après avoir confirmé sa faisabilité, les premiers résultats issus de séries observationnelles étaient contradictoires. De la même manière, les études randomisées les plus anciennes n'ont montré que des tendances positives en faveur de cette technique et chez des patients manifestement sélectionnés. Il faudra attendre les essais MERLIN et REACT et surtout la méta-analyse de Patel en 2006 pour obtenir enfin des données assez solides pour valider l'utilisation de l'angioplastie de sauvetage.

Mais au préalable, il est essentiel de dépister précocement les patients victimes d'un échec du traitement fibrinolytique, et il s'agit bien là d'une difficulté, car nous manquons encore de marqueurs fiables et précoces de reperfusion.

Le premier et le plus urgent des objectifs lors d'un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA avec sus-ST) est le rétablissement rapide et durable du flux sanguin dans l'artère coupable. La fibrinolyse, administrée le plus précocement possible et en respectant ses contre-indications, est un traitement fiable pour atteindre ce but. Son bénéfice sur la mortalité à court et moyen terme a été largement démontré au cours d'essais cliniques sur de grandes populations de patients [1-3].

En dépit de ces avantages, cette méthode de reperfusion comporte d'importantes limites. Pour l'essentiel, elle pose le problème des échecs complets ou partiels de reperfusion de l'artère responsable du SCA avec sus-ST. Même si la perméabilité coronaire varie en fonction du fibrinolytique utilisé, 90 minutes après le début de l'administration du traitement, une reperfusion complète est observée dans 50 à 90 % des cas.

Or différentes études, en particulier GUSTO [2], ont démontré que ces échecs de reperfusion sont associés à une mortalité accrue et à une moindre préservation de la fonction ventriculaire gauche (***fig. 1***).

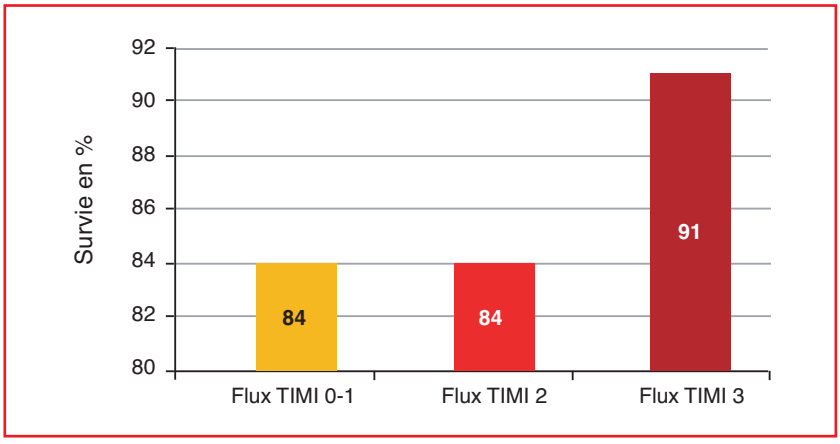

Fig. 1 : *Survie à 5 ans selon le grade TIMI après thrombolyse (d'après Lenderink* et al., Circulation, *1995 : 92 : 1 110-16).*

L'ETAPE PREALABLE : IDENTIFIER LES ECHECS DE LA THROMBOLYSE

Dans ces conditions, il est essentiel de tenter d'identifier au plus vite les patients victimes d'un échec de reperfusion par thrombolyse afin de leur proposer un traitement complémentaire pour désobstruer complètement cette artère. Mais cette identification n'est pas si facile. Différentes approches non invasives existent.

• ***Sur le plan clinique,*** la régression de la douleur thoracique n'est pas un bon marqueur de reperfusion : d'une part, ce n'est pas un critère fiable car subjectif et, d'autre part, la prise en charge immédiate et essentielle de ce symptôme par des thérapeutiques appropriées lui enlève tout intérêt.

• ***Sur le plan électrocardiographique,*** on retient comme critères de succès : la régression de plus de 50 % du sus-décalage du segment ST dans les dérivations où il était le plus important 60 minutes après le début de la fibrinolyse et l'apparition d'un rythme idioventriculaire accéléré, surtout s'il est précoce.

• ***Les marqueurs biochimiques*** actuellement disponibles sont d'une aide bien moindre et souvent utilisés pour une confirmation post-hoc.

Mais ces paramètres manquent tous plus ou moins de sensibilité ou de spécificité.

LA PLACE DE L'ANGIOPLASTIE DE SAUVETAGE

Face au pronostic défavorable de ces échecs de reperfusion, il est apparu nécessaire de compléter le traitement pour désobstruer l'artère coupable. L'angioplastie de sauvetage, permettant une désobstruction mécanique, a été logiquement proposée. Cette approche thérapeutique est à différencier d'emblée de :
– l'angioplastie immédiate systématique après succès de la fibrinolyse, technique inutile et certainement dangereuse [4],
– l'angioplastie facilitée qui consiste à utiliser l'agent thrombolytique comme un produit facilitant l'angioplastie lors d'un SCA avec sus-ST. Cette stratégie de reperfusion est un concept inventé pour prolonger les "golden hours". Même si l'idée paraît séduisante, nous ne disposons pas encore de données suffisantes en faveur de son utilisation.

A titre d'exemple, citons l'étude GRACIA II [5] dans laquelle deux groupes de patients victimes d'un SCA avec sus-ST ont été comparés sur un critère principal composite associant : taille de l'infarctus myocardique, reperfusion myocardique, fonction ventriculaire gauche et critères cliniques. Le premier groupe était traité par fibrinolyse avec angioplastie dans les 12 heures suivantes, le second par angioplastie seule dans les 3 premières heures. A 6 semaines, il n'était pas observé de différence significative entre les deux groupes (9 %/12% d'événements pour le critère principal, non significatif).

Plus récemment, l'étude ASSENT IV [6] a comparé, chez des patients présentant un SCA avec sus-ST, de la ténectéplase à dose pleine suivie d'une angioplastie (entre 60 et 180 minutes après randomisation) à une angioplastie primaire. L'étude a été arrêtée avant son terme en raison d'une surmortalité dans le groupe thrombolyse et angioplastie rapide. D'ailleurs, pour l'heure, l'*European Heart Society* ne recommande pas l'utilisation de cette stratégie thérapeutique.

L'ANGIOPLASTIE DE SAUVETAGE : LES PREMIERES DONNEES

Les premières études sur l'angioplastie de sauvetage ont cherché à montrer la faisabilité et l'intérêt de cette technique à la phase aiguë d'un SCA avec sus-ST. Des taux de 85 à 95 % de flux TIMI 3 (Thrombolysis In Myocardial Infarction) après angioplastie ont été rapportés [7].

Cependant, la plupart de ces séries non contrôlées ou rétrospectives n'ont pas démontré de bénéfice d'une angioplastie de sauvetage en routine [7]. Le taux de réocclusion coronaire a été décrit comme élevé après angioplastie de sauvetage, pouvant aller jusqu'à 30 %, sans preuve du rôle particulièrement délétère de l'angioplastie après échec de la thrombolyse. Mais il est vrai que ces séries ont été réalisées avant l'ère des endoprothèses et des associations d'agents antithrombotiques. Par ailleurs, il est décrit le bon pronostic à court terme des patients en cas de succès de l'angioplastie de sauvetage. En revanche, un échec de cette procédure s'accompagne d'un taux élevé de mortalité pouvant aller jusqu'à 40 %, annulant ainsi l'éventuel effet bénéfique des succès de l'angioplastie de sauvetage.

Dans ce contexte, l'étude TAMI 5 [8] est particulièrement intéressante, entre autres du fait du nombre de patients inclus. Portant sur une population de 575 patients avec un SCA avec sus-ST, elle a comparé, outre différents traitements fibrinolytiques, une stratégie agressive avec une coronarographie précoce et une angioplastie en cas d'échec de la thrombolyse à une stratégie conservatrice où la coronarographie n'est réalisée qu'entre le 5e et le 10e jour. La stratégie agressive ne modi-

fie pas la fraction d'éjection, améliore le taux d'artères perméables à la sortie (sans que la différence soit statistiquement significative) et améliore la cinétique segmentaire du ventricule gauche. Cependant, la mortalité hospitalière tend à être plus importante pour la stratégie agressive (6 % contre 4 %, non significatif).

LES PREMIERES ETUDES RANDOMISEES

Il faudra attendre les premières études randomisées pour avoir quelques éléments objectifs de l'intérêt ou non de cette technique.

En 1992, Belenkie [9] publie une étude dans laquelle 28 patients avec échec de thrombolyse sont randomisés en deux groupes : 16 patients sont traités par angioplastie de sauvetage et 12 par un traitement conservateur. Le succès de la procédure est de 81 %, aucune endoprothèse n'est utilisée. La mortalité dans le groupe angioplastie est de 1 contre 4 dans le groupe conservateur [RR (IC 95 %) : 0,19 (0,02-1,47)]. L'auteur plaide alors en faveur de l'angioplastie de sauvetage, mais il est clair que le nombre de patients étudiés est peu important.

RESCUE est publiée en 1994 [10]. Il s'agit de 151 patients ayant un SCA avec sus-ST dans le territoire antérieur exclusivement, traités par fibrinolytique intraveineux et gardant une occlusion de l'IVA prouvée par une coronarographie systématique réalisée moins de 8 heures après le début des symptômes. Un tirage au sort a séparé les patients en deux groupes : l'un traité par angioplastie en urgence (92 % de succès TIMI 3), l'autre traité médicalement. La survie globale dans les deux groupes à 30 jours est similaire, bien qu'une différence statistiquement non significative mais nette en faveur du groupe traité par angioplastie se dégage (5,1 % contre 9,6 %, p = 0,18). Lorsqu'on combine les décès et l'insuffisance cardiaque sévère, un avantage significatif se dégage en faveur de l'angioplastie (6,4 % vs 16,6 %, p = 0,05). Cette étude randomisée est la première à montrer un avantage certain en faveur de l'angioplastie de sauvetage, mais chez des patients ayant un SCA avec sus-ST antérieur exclusivement, sans avantage sur la mortalité et avec un suivi seulement de 30 jours.

En 2000, l'étude RESCUE II [11], randomisée mais sur un faible effectif de patients (n = 29), va conclure à l'infériorité de l'angioplastie de sauvetage par rapport au traitement conservateur. En effet, sur les 14 patients du groupe angioplastie de sauvetage, il est observé 1 décès contre 0 dans le groupe traitement conventionnel [RR (IC 95 %) : 3,2 (0,14-2,62)]. Mais les patients de cette étude présentent un flux TIMI 2 après fibrinolyse et il est vrai que, dans ce contexte, il existe souvent une importante dysfonction microcirculatoire que l'angioplastie ne peut corriger, expliquant probablement ces mauvais résultats.

POINTS FORTS

- **Même s'il s'agit d'un traitement fiable, la fibrinolyse à la phase aiguë d'un SCA avec sus-décalage de ST est associée à un taux d'échecs important, grevant fortement le pronostic.**
- **L'angioplastie de sauvetage est un traitement naturellement séduisant pour désobstruer le vaisseau coupable.**
- **Après une longue période de doute sur l'intérêt pronostique de cette thérapeutique, l'angioplastie de sauvetage semble maintenant bien validée par des études récentes et par une méta-analyse.**
- **Même si cela n'est pas toujours aisé, un dépistage rigoureux des patients avec échec du traitement fibrinolytique doit être réalisé précocement, afin de permettre leur transfert immédiat vers un centre d'hémodynamique interventionnelle.**

Ainsi, avant 2004, on disposait d'études plutôt en faveur de l'utilisation de l'angioplastie de sauvetage, mais sans démonstration claire de son intérêt sur la morbimortalité à long terme et chez des patients par ailleurs sélectionnés (SCA avec sus-ST antérieur dans la plus grosse étude, RESCUE [10]).

2004 : L'ANNEE DE LA CONTROVERSE

Il faudra attendre 2004 pour que deux nouvelles études randomisées, avec des effectifs confortables de patients, soient disponibles.

>>> Sutton *et al*. publient tout d'abord l'étude MERLIN (The Middlesbrough Early Revascularization to Limit INfarction trial) [12]. 307 patients présentant un SCA avec sus-ST et ayant reçu un traitement fibrinolytique sont identifiés comme en échec de thrombolyse devant l'absence de régression de plus de 50 % d'un sus-décalage du segment ST et/ou l'absence de RIVA. Ils sont alors randomisés en deux groupes. Dans le premier (n = 153), une coronarographie est réalisée, complétée par une angioplastie de sauvetage si elle est jugée nécessaire. En fait, 88 patients ont un flux inférieur à TIMI 3 et 82 ont une procédure d'angioplastie. Le taux d'utilisation de stent est de 50 %, d'anti-GP IIb/IIIa de 3 %. Le second groupe (n = 154) reçoit un traitement standard. Le critère de jugement principal

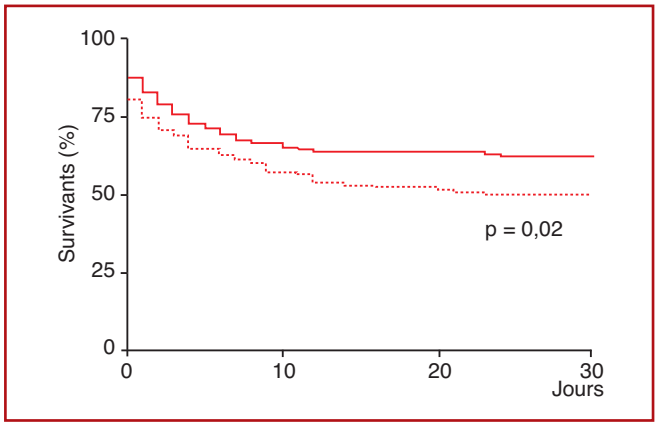

Fig. 2 : *Courbe de Kaplan-Meier de survie sans événement à 1 mois. Trait plein : angioplastie de sauvetage. Trait discontinu : traitement conservateur. D'après MERLIN [12].*

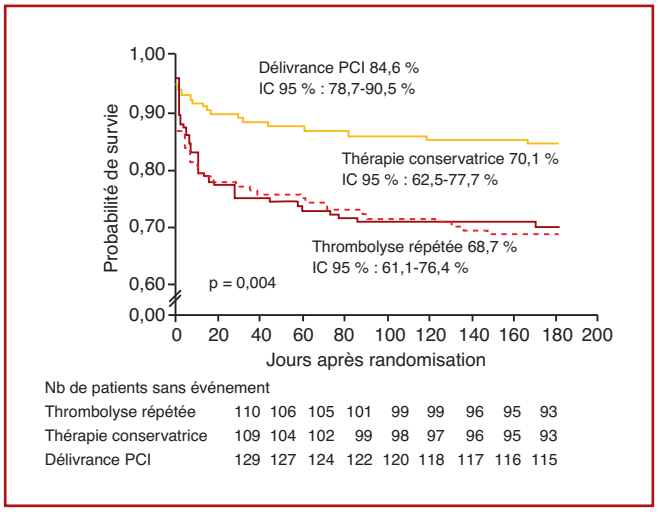

Fig. 3 : *Courbe de Kaplan-Meier de survie sans événement à 6 mois. D'après REACT [13]. PCI : angioplastie de sauvetage, CI : intervalle de confiance.*

est la mortalité toutes causes à 30 jours avec réévaluation à 6 mois, puis tous les ans pendant 3 ans. L'objectif secondaire est un critère composite de décès, réinfarctus, AVC, insuffisance cardiaque, revascularisation, fonction ventriculaire gauche évaluée par IRM. Sur le critère principal, à 1 et 12 mois, cette étude est négative avec 15 décès dans le groupe angioplastie de sauvetage et 17 dans l'autre [p = 0,7, RR (IC 95 %) : 0,89 (0,46-1,71)] (***fig. 2***). Le critère secondaire est également négatif (p = 0,02). En fait, le seul critère positif concerne les procédures de revascularisation (10 contre 31, p < 0,01). Par ailleurs, il est observé un plus grand nombre de transfusions dans le groupe angioplastie que dans le groupe conservateur [n = 17/2, p < 0,001 ; RR 9,8 % (IC 95 % : 4,9- 19,9)] et plus d'AVC (n = 7/1, p = 0,03). La FEVG est identique dans les deux groupes. Ainsi, MERLIN retrouve comme seul intérêt de l'angioplastie de sauvetage une meilleure survie sans événement du fait d'une moindre fréquence des procédures de revascularisation mais au prix d'un risque de saignements et AVC accru.

>>> Le protocole de l'étude REACT (Rescue Angioplasty versus Conservative Treatment or Repeat Thrombolysis) [13] est globalement le même que celui de MERLIN. 427 patients en échec de thrombolyse sont randomisés en trois groupes : angioplastie de sauvetage, traitement conservateur ou rethrombolyse. Le critère principe de jugement associe les décès, les récidives de SCA, les AVC, les insuffisances cardiaques sévères dans les 6 mois. A l'inverse de MERLIN, REACT permet de montrer sur le critère principe un bénéfice net en faveur de l'angioplastie de sauvetage avec 22 événements dans ce groupe contre 42 dans le groupe conservateur et 44 dans le groupe rethrombolyse (p < 0,01) (***fig. 3***). Ce bénéfice ne se manifeste pas au niveau des décès de toutes causes (9/18/18, p = 0,12), mais surtout au niveau du risque de récidive de SCA à 6 mois (3/12/15, p < 0,01). Le nombre de saignements majeurs n'est pas différent (4/5/, p = 0,65).

Il est bien évident que la divergence de résultat entre ces deux études a été à l'origine de discussions, en particulier sur le taux de réinfarctus (quadruple dans MERLIN). Les facteurs qui peuvent tenter d'expliquer ces différences sont multiples. Pour l'essentiel, l'agent fibrinolytique était différent (streptokinase MERLIN : 90 %, REACT : 60 %), le taux de recours au stent est de 50 % dans MERLIN, contre 87,5 % dans REACT, et enfin la fréquence d'utilisation des anti-GP IIb/IIIa est de 3 % dans MERLIN vs 55 % dans REACT.

Suite à ces résultats, il semblerait qu'une procédure moderne d'angioplastie de sauvetage avec utilisation systématique d'endoprothèses et fréquente d'anti-GP IIb/IIIa serait la clef de l'intérêt de cette procédure, mais sans bénéfice sur la mortalité.

D'ailleurs, il n'existe pas d'études randomisées actuellement disponibles sur le sujet, avec un suivi à long terme (en attendant les résultats de MERLIN à 2 et 3 ans). Steg *et al.* [14] ont publié en 2005 un intéressant travail rétrospectif sur le sujet. 345 patients fibrinolysés pour un SCA avec sus-ST ont eu une coronarographie systématique 90 min après le début de la fibrinolyse. 91 patients avec échec de la thrombolyse ont eu une angioplastie de sauvetage avec un taux de succès (TIMI 3) de 89 %. Après un suivi de plus de 8 ans, les auteurs montrent que la survie dans le groupe succès de l'angioplastie de sauvetage est identique à la survie des patients TIMI 3 après fibrinolyse, confirmant ainsi que le pronostic défavorable des échecs de la fibrinolyse peut être inversé grâce à l'angioplastie de sauvetage précoce (***fig. 4***).

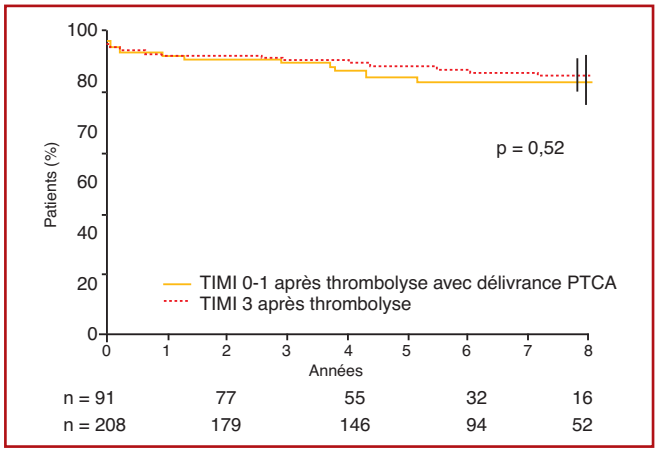

Fig. 4 : *Survie sans décès, comparaison des patients TIMI 0-1 après fibrinolyse et traités par angioplastie de sauvetage* vs *patients TIMI 3 après fibrinolyse. D'après Steg* et al. *[14].*

QU'EN PENSER EN 2006 : LA META-ANALYSE DE PATEL [15]

Après la publication des résultats de REACT, il existait de forts arguments en faveur de ce traitement. En 2006, T.N. Patel a publié une méta-analyse [15] de l'ensemble des études randomisées sur ce sujet, confirmant l'intérêt de cette technique (***tableau I***). Il a en effet démontré un bénéfice de l'angioplastie de sauvetage sur la mortalité à court terme [RR (IC 95 %) : 0,64 (0,41-1,00)] (***fig. 5***). Par ailleurs, on note une diminution du risque d'insuffisance cardiaque sévère dans le groupe angioplastie de sauvetage [RR (IC 95 %) : 0,72 (0,51-1,01)] (***fig. 6***), mais au prix d'une augmentation statistiquement non significative du risque d'AVC ischémique [RR (IC 95 %) : 3,61 (0,91-14,27)] (***fig. 7***).

Etude	Nombre de patients	Mortalité	RR (95 % IC)
Belenkie *et al.* [9]			
Traitement médical	12	4 (33 %)	0,19 (0,02-1,47)
Angioplastie de sauvetage	16	1 (6 %)	
RESCUE [10]			
Traitement médical	73	7 (9,6 %)	0,53 (0,16-1,75)
Angioplastie de sauvetage	78	4 (5 %)	
RESCUE II [11]			
Traitement médical	15	0	3,20 (0,14-72,62)
Angioplastie de sauvetage	14	1 (7 %)	
MERLIN [12]			
Traitement médical	154	17 (11 %)	0,89 (0,46-1,71)
Angioplastie de sauvetage	153	15 (9,8 %)	
REACT [13]			
Traitement médical	141	15 (10,6 %)	0,46 (0,19-1,09)
Angioplastie de sauvetage	144	7 (5 %)	

Tableau I : *Mortalité dans les principes études randomisées (après Patel [15]).*

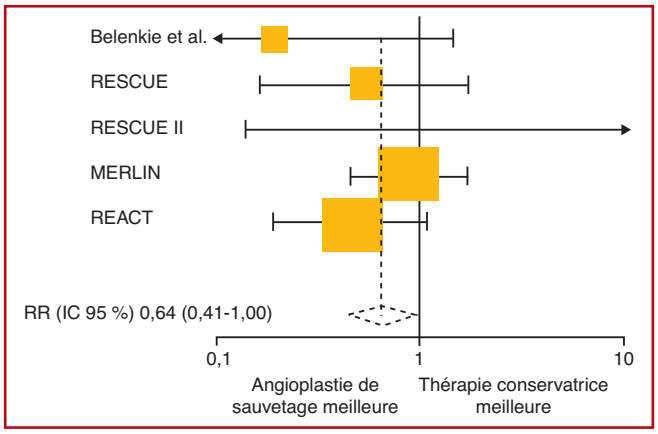

Fig. 5 : *Mortalité à court terme. D'après Patel [15].*

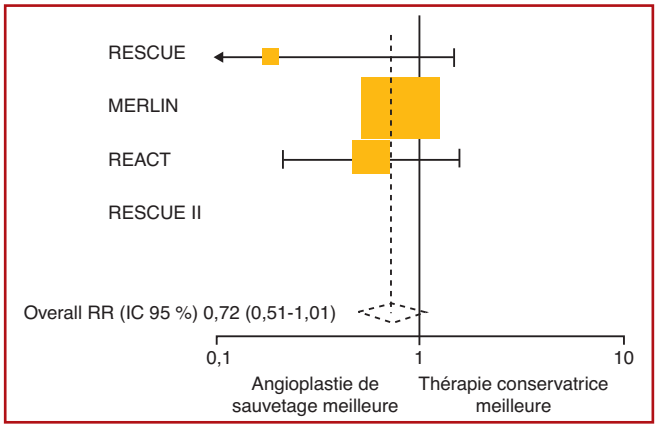

Fig. 6 : *Insuffisance cardiaque congestive. D'après Patel [15].*

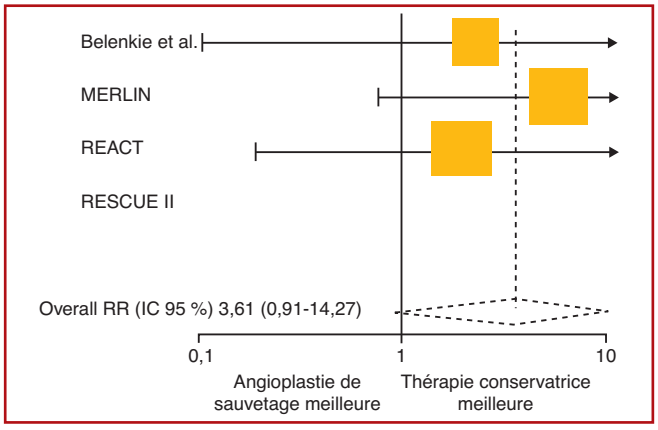

Fig. 7 : *Accidents vasculaires ischémiques. D'après Patel [15].*

CONCLUSION

Depuis REACT et la méta-analyse de Patel, et du fait des progrès de la cardiologie interventionnelle, il semble bien établi que l'angioplastie de sauvetage, au moins à court terme, est associée à un bien meilleur pronostic chez les patients victimes d'un échec du traitement fibrinolytique.

C'est pourquoi, pour les Sociétés savantes comme l'European Heart Society, ce traitement a un niveau de recommandation de grade I B [16], légitimant l'utilisation de cette procédure invasive sans délai, dès qu'elle est nécessaire.

Même s'il est vrai que nous ne disposons pas de méthodes très fiables de détection non invasive des échecs de la thrombolyse, quels que soient l'âge du patient ou la topographie présumée du SCA avec sus-ST, une identification des échecs de thrombolyse doit être réalisée dans tous les établissements recevant des patients coronariens aigus en vue de leur transfert urgent vers un centre de cardiologie interventionnelle pour angioplastie de sauvetage.

Ce dépistage des échecs doit être entrepris dès le début de l'administration du traitement fibrinolytique, y compris en préhospitalier. La présence ou non d'un RIVA lors du transport, une absence de régression du sus-décalage du segment ST de plus de 50 % doivent faire rediscuter le lieu de prise en charge hospitalière du patient.

Pour y parvenir, le travail en réseau de soins de cardiologie d'urgence est fondamental et trouve ici une justification supplémentaire. ■

Bibliographie

1. GISSI Study. Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction : final report of the GISSI study. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*, 1987 ; 2 : 871-4.

2. GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med,* 1993 ; 329 : 1 615-22.

3. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group). Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS-2. *Lancet*, 1988 ; 2 : 349-60.

4. Topol EJ, Califf RM, George BS *et al*. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1987 ; 317 : 581-8.

5. Fernandez-Aviles F, Alonso J, Castro-Beiras A *et al*. Primary optimal PCI versus facilitated intervention (tenecteplase plus stenting) in patients with ST-elevated acute myocardial infarction : The GRACIA-2 randomised trial. *Circulation*, 2003 ; 108 : IV 468.

6. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI) : randomised trial. *Lancet*, 2006 ; 367 : 569-78.

7. Mc Kendall GR, Forman S, Sopko G *et al*. Value of rescue percutaneous transluminal coronary angioplasty following unsuccessfull thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Thrombolysis In Myocardial Infarction Investigators. *Am J Cardiol*, 1995 ; 76 : 1 108-11.

8. Califf RM, Topol EJ, Stack RS *et al*. Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catherization in acute myocardial infarction. Results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction-phase 5 randomized trial. TAMI study group. *Circulation*, 1991 ; 83 : 1 543-56.

9. Belenkie I, Traboulsi M, Hall Ca *et al*. Rescue angioplasty during myocardial infarction has a beneficial effect on mortality : a tenable hypothesis. *Can J Cardiol,* 1992 ; 8 : 357-62.

10. Ellis SG, Da Silva ER, Heyndrickx G *et al*. For the RESCUE Investigators. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation,* 1994 ; 90 : 2 280-84.

11. Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM *et al*. Review of immediat angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction : insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J*, 2000 ; 139 : 1 046-53.

12. Sutton AG, Campbell PG, Graham R *et al*. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 44 : 287-96.

13. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S *et al*. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2005 ; 353 : 2 758-68.

14. Steg PG, Francois L, Iung B *et al*. Long-term clinical outcomes after rescue angioplasty are not different from those of successful thrombolysis for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2005 ; 26 : 1 831-7.

15. Patel TN, Bavry AA, Kumbhani DJ *et al*. A meta-analysis of randomized trials of rescue percutaneous coronary intervention after failed fibrinolysis. *Am J Cardiol*, 2006 ; 97 : 85-90.

16. ESC guidelines. Guidelines for percutaneous coronary intervention. *EHJ*, 2005 ; 26 : 804-47.