

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Syndromes coronaires aigus : quoi de neuf ?



→ O. BARTHÉLÉMY
Service de Cardiologie,
CHU Pitié-Salpêtrière, PARIS.

L'année 2014 a apporté comme attendu son lot de nouveautés et, si le domaine des syndromes coronaires aigus (SCA) et de la cardiologie interventionnelle en général apparaît en phase de maturité (comparé au développement du TAVI et des procédures structurales ou à celui des traitements hypolipémiants par exemple), il n'en est pas moins vrai que cette année a vu des avancées importantes notamment en termes d'indication, des remises en questions de certaines pratiques et de nouvelles interrogations émerger avec, en point d'orgue, la présentation des nouvelles recommandations concernant la revascularisation myocardique lors du congrès de l'ESC.

Infarctus du myocarde

1. Atteinte coronaire multitrunculaire : faut-il se limiter à l'artère coupable ou revasculariser toutes les lésions significatives ?

Chez les patients pris en charge pour infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, l'atteinte coronaire est multitrunculaire dans 30 à 40 % des cas. La question de la stratégie d'angioplastie à adopter dans cette situation se pose notamment depuis la présentation des résultats de l'étude PRAMI (ESC 2103) [1]. Cette étude, publiée concomitamment dans le *NEJM*, a montré une réduction de 65 % des événements cardiovasculaires majeurs (MACE) après revascularisation complète (de toutes les lésions coronaires significatives) comparativement à la stratégie classique d'angioplastie de l'artère coupable uniquement.

Testant la même hypothèse, l'étude anglaise CvLPRIT, présentée cette année en *hotline* au congrès de l'ESC, a randomisé, pour ces deux stratégies, 296 patients multitrunculaires pris en charge pour angioplastie primaire dès leur admission (parmi 850 infarctus du myocarde) [2]. Les patients en état de choc, pontés ou se présentant pour thrombose de stent, étaient exclus. Le critère de jugement primaire associait mortalité, récurrence d'infarctus, insuffisance cardiaque et nouvelle revascularisation (en cas d'ischémie) à 1 an. Les résultats (*fig. 1*) sont concordants avec ceux de l'étude PRAMI, avec une réduction de 55 % à 1 an des MACE (20,1 % vs 10,0 % ; $p = 0,009$) en faveur de la stratégie de revascularisation complète. Cette stratégie d'angioplastie de toutes les lésions > 70 % augmente le temps de procédure de 14 minutes et le volume de produit de contraste de 60 mL sans qu'il ait été observé d'augmentation de

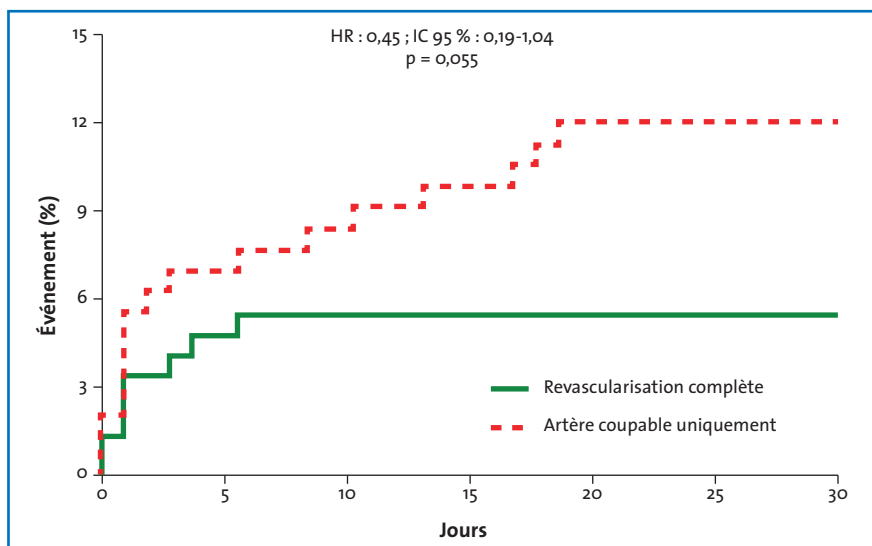


FIG. 1: Événements cardiovasculaires majeurs à 30 jours dans l'étude CvLPRIT.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

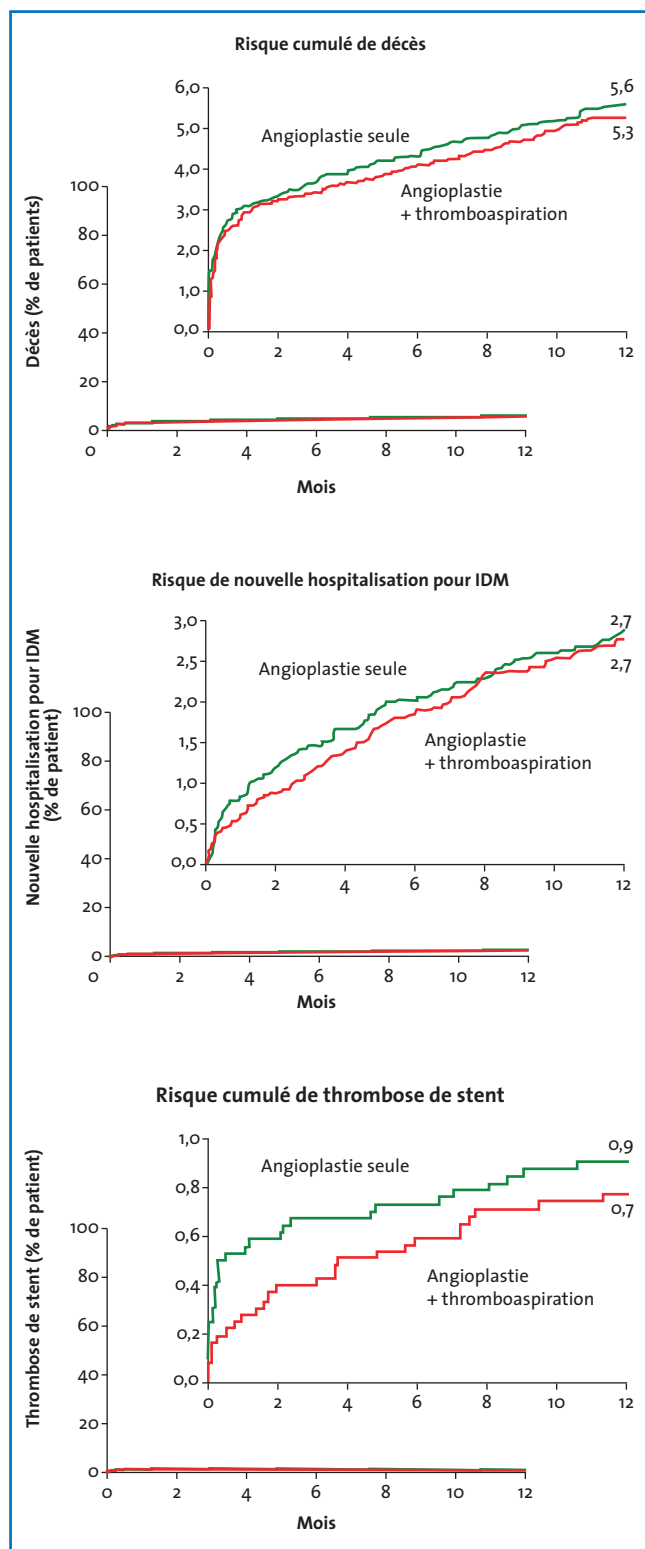


FIG. 2 : Principaux résultats de l'étude TASTE.

l'incidence des néphropathies induites par l'iode.

À l'image de ceux de l'étude PRAMI, les résultats de CvLPRIT doivent être interprétés avec précaution. Il s'agit, en effet, d'une randomisation en ouvert avec un nombre de patients limité et la réduction observée pour chaque item du critère primaire pris séparément reste faible et non significative. Il faudra attendre les résultats de la large étude COMPLETE avec ses 4000 patients pour peut-être modifier la stratégie recommandée d'angioplastie primaire de l'artère coupable plus ou moins associée à une angioplastie différée des autres lésions significatives (guidée ou non par une recherche d'ischémie). À venir également, dans la situation particulière de l'infarctus du myocarde compliqué de choc cardiogénique, l'étude CULPRIT SHOCK actuellement en cours d'inclusion en Europe, dont l'objectif est de comparer ces deux stratégies dans une situation clinique où le pronostic est autrement plus sombre (mortalité > 50 %) et l'atteinte coronaire plus volontiers multitrunculaire (75 % cas).

2. La thromboaspiration systématique (!) n'est plus recommandée en phase aiguë d'infarctus

Les résultats de l'étude TAPAS, publiée en 2008 dans le *NEJM*, montrant une réduction significative de la mortalité à 1 an ($p = 0,004$) avaient conduit à un réel engouement en faveur d'une utilisation

systématique de la thromboaspiration en phase aiguë d'infarctus. Depuis, de nombreuses études ont retrouvé des résultats contradictoires.

C'est particulièrement le cas de l'étude TASTE dont les résultats à 1 an viennent d'être communiqués lors du congrès de l'ESC et publiés dans le *NEJM* [3]. Cette large étude (11 971 patients), à la méthodologie remarquable, introduit un nouveau concept, celui de l'étude randomisée dans un registre. Tous les patients avec infarctus du myocarde < 12 heures pris en charge dans l'ensemble des Cath-Lab suédois et islandais et un centre danois pendant une période de près de 2 ans étaient éligibles pour une randomisation entre angioplastie primaire avec vs sans thromboaspiration via un serveur téléphonique numérisé. Les patients âgés en moyenne de 66 ans bénéficiaient d'un traitement antithrombotique puissant avec un nouvel inhibiteur des récepteurs P2Y12 dans plus de 40 % des cas et un inhibiteur des GpIIb/IIIa dans environ 15 % des cas. Les résultats à 1 an confirment ceux à 30 jours avec une absence de différence sur la mortalité toutes causes (HR : 0,94 ; IC 95 % : 0,78-1,15 ; $p = 0,57$), la récurrence d'infarctus (HR : 0,97 ; IC 95 % : 0,73-1,28 ; $p = 0,81$) et la thrombose de stent (HR : 0,84 ; IC 95 % : 0,50-1,40 ; $p = 0,51$) (fig. 2). Avec plus de 3600 patients par groupe, il s'agit de loin de la plus grande étude sur le sujet. Ces résultats vont donc dans le sens

de l'absence d'intérêt d'une utilisation systématique de la thromboaspiration en phase aiguë d'infarctus du myocarde. Ils ne doivent cependant pas remettre en question son utilisation au cas par cas. Il faut noter en effet que dans l'étude près de 40 % des patients n'ont pas été randomisés (parmi eux, un quart a bénéficié d'une thromboaspiration) ce qui représente une limite non négligeable.

Les recommandations ESC concernant l'utilisation de la thromboaspiration en phase aiguë d'infarctus témoignent de ces nouvelles données, avec un niveau de recommandation en 2010 de classe IIa (niveau d'évidence B) dégradé en 2014 à une classe IIb (niveau d'évidence A). L'étude randomisée américaine TOTAL avec plus de 10 000 patients prévus apportera des éléments de réponse supplémentaires[4].

3. Le stent actif de nouvelle génération est la prothèse endocoronaire de référence dans l'infarctus

L'année 2014 a été également l'occasion de démontrer la supériorité des stents actifs de nouvelle génération (associant mailles fines, drogue antiproliférative de type "limus", polymère biocompatible ou biodégradable), avec une réduction importante des taux de resténose et surtout des thromboses de stent. C'est particulièrement vrai dans le contexte de l'angioplastie primaire. L'analyse "poolée" des études EXAMINATION et COMFORTABLE-AMI regroupant 2 665 patients montre une diminution très significative des taux de nouvelles revascularisations (RR: 0,33; IC 95 % : 0,20-0,52; $p < 0,0001$) et de thromboses de stents (RR: 0,35; IC 95 % : 0,16-0,75; $p = 0,006$) avec ces nouvelles prothèses comparées aux BMS, avec des taux de thrombose extrêmement bas ($< 1\%$) à 1 an comparés aux chiffres publiés précédemment dans la littérature [5]. Il s'agit d'une des raisons qui ont conduit

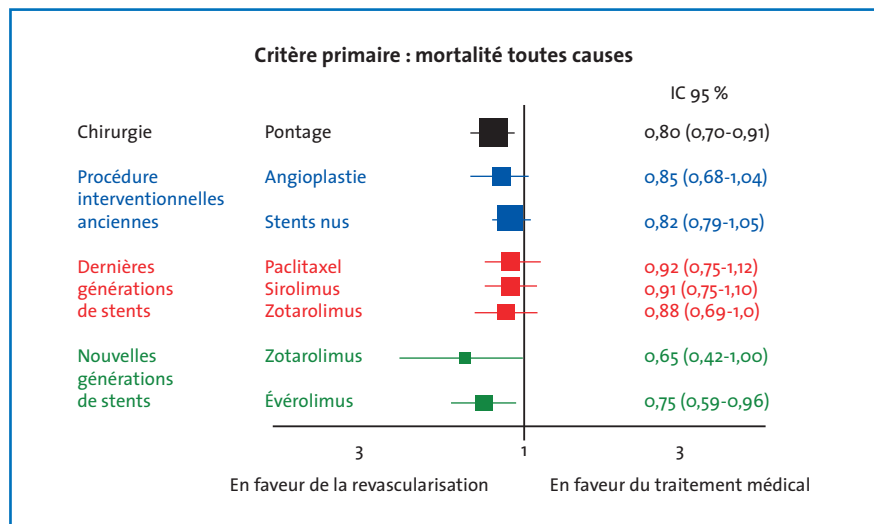


Fig. 3 : Résultat de la méta-analyse ayant comparé différentes stratégies de revascularisation au traitement médical dans l'angor stable.

à attribuer une recommandation de classe I, en faveur de l'utilisation des stents actifs de nouvelle génération en phase aiguë d'infarctus au détriment de l'utilisation des stents nus.

4. Nouvelles recommandations européennes concernant la revascularisation myocardique

L'année 2014 a également vu la publication des très complètes nouvelles recommandations concernant la revascularisation myocardique [6]. Celles-ci, à la lumière des nouvelles données de la littérature (SYNTAX notamment), font la part belle à l'angioplastie coronaire avec de nombreuses nouvelles indications de classe I. Les patients présentant une sténose du tronc commun ainsi que les patients multitrunculaires ne sont plus l'apanage prédominant de la chirurgie à condition qu'ils ne soient pas diabétiques et que leur atteinte coronaire ne soit pas trop sévère.

• Traitement médical vs revascularisation

Toujours prégnante depuis la publication des résultats de l'étude COURAGE, la controverse sur l'intérêt de la revas-

cularisation en plus du traitement médical optimal dans l'angor stable s'alimente de nouvelles données. Les résultats d'une méta-analyse géante "poolant" 100 études randomisées regroupant plus de 93 000 patients, avec un suivi de 262 000 patients/années a été publiée dans le *BMJ*. Elle suggère un avantage à la revascularisation variable en fonction de ses modalités [7]. Comparés au traitement médical seul, la mortalité est significativement diminuée dans le groupe pontage (HR: 0,80; IC 95 % : 0,70-0,91), et dans les groupes stents de nouvelles générations à l'évérolimus (HR: 0,75; IC 95 % : 0,59-0,96) et au zotarolimus (HR: 0,65, IC 95 % : 0,42-1,00), alors qu'aucun bénéfice n'est retrouvé avec les stents plus anciens (stents actifs de première génération ou stent nu) ou l'angioplastie au ballon (**fig. 3**). Le bénéfice de la revascularisation comparativement au traitement médical seul est constant en ce qui concerne les nouvelles revascularisations avec une réduction de 84 % constatée avec le pontage, d'environ 75 % avec les stents de nouvelle génération, de 60-70 % avec les stents de première génération et de 55 % avec les stents nus. Des résultats donc très favorables à l'uti-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

lisation des stents actifs de nouvelle génération dans cette méta-analyse qui devront toutefois être confirmés. Notamment, l'étude ISCHEMIA, actuellement en cours, a pour objectif de randomiser 8 000 coronariens stables chez lesquels une ischémie au moins modérée a été documentée sur un test non invasif entre le traitement médical optimal seul vs ce traitement associé à une exploration coronaire en vue d'une revascularisation. À noter également la mise en avant dans les recommandations européennes du fait que la revascularisation dans l'angor stable est indiquée en cas de persistance des symptômes malgré un traitement médical bien conduit et/ou si une amélioration pronostique est attendue.

• Angioplastie ou pontage ?

La grande nouveauté de ces recommandations est le passage de l'angioplastie en recommandation de classe I dans certaines indications historiquement dédiées à la chirurgie (**tableau I**) : l'angioplastie coronaire des lésions de l'IVA proximale (en cas d'atteinte mono- ou bitronculaire), le tronc commun ou l'atteinte tritronculaire avec un SYNTAX score ≤ 22 (et en classe IIa pour le tronc commun avec SYNTAX compris entre 23 et 32). Ces recommandations s'appuient notamment sur les résultats à 5 ans de l'étude SYNTAX [8]. Notamment dans le sous-groupe présélectionné des troncs communs, les résultats sont comparables à 5 ans sur le critère primaire associant mortalité, infarctus, AVC et nouvelle revascularisation (pontage : 13,7 % vs angioplastie : 15,8 % ; $p = 0,44$), avec un excès d'AVC (4,3 % vs 1,5 % ; $p = 0,03$) pour un taux de nouvelle revascularisation plus faible (15,5 % vs 26,7 % ; $p < 0,001$) dans le groupe pontage [9]. Stratifiés en fonction du SYNTAX score, les taux d'événements restent comparables pour les patients ayant un score SYNTAX bas ou intermédiaire entre la chirurgie et l'angioplastie.

Recommandations	Pontage		Angioplastie	
	Classe	Niveau	Classe	Niveau
1 ou 2 vaisseaux atteints sans sténose proximale de l'IVA	IIb	C	I	C
1 vaisseau atteint avec sténose proximale de l'IVA	I	A	I	A
2 vaisseaux atteints avec sténose proximale de l'IVA	I	B	I	C
Tronc commun de la coronaire gauche avec score SYNTAX ≤ 22	I	B	I	B
Tronc commun de la coronaire avec score SYNTAX compris entre 23 et 32	I	B	IIa	B
Tronc commun de la coronaire avec score SYNTAX > 32	I	B	III	B
Atteinte tritronculaire avec score SYNTAX ≤ 22	I	A	I	B
Atteinte tritronculaire avec score SYNTAX compris entre 23 et 32	I	A	III	B
Atteinte tritronculaire avec score SYNTAX > 32	I	A	III	B

TABEAU I : Recommandations européennes concernant le pontage et l'angioplastie.

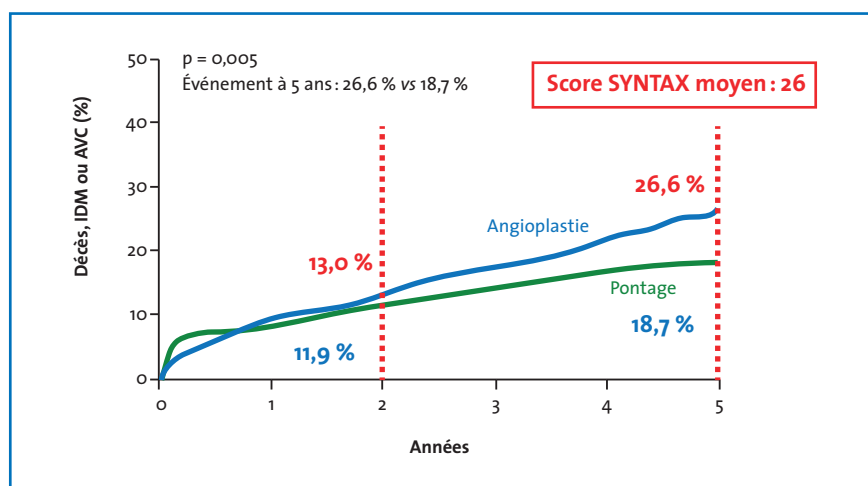


Fig. 4 : Résultat de l'étude FREEDOM chez les patients diabétiques.

Dans cette même étude, le pontage est supérieur à l'angioplastie en cas d'atteinte tritronculaire, exception faite des patients ayant un score SYNTAX bas qui, à 5 ans, ont un taux d'événements cardiovasculaires majeurs comparables (26,8 % vs 33,3 % ; $p = 0,21$). Le pontage reste préféré à l'angioplastie en cas de SYNTAX score > 32 pour le tronc commun et > 22 pour l'atteinte coronaire tritronculaire (classe III pour l'angioplastie). Une exception toutefois à cette extension d'indication, les patients diabétiques qui bénéficient davantage de la revascularisation par pontage (événements majeurs : 18,7 % vs 26,6 % ; $p = 0,005$) comparé à l'angio-

plastie à 5 ans dans l'étude FREEDOM, avec une nette divergence des courbes à partir de la deuxième année (**fig. 4**).

Antithrombotiques

1. Bivalirudine ou héparines en phase aiguë d'infarctus ?

Une nouvelle étude (HEAT PPCI), présentée à l'ACC, relance le débat sur l'intérêt de la bivalirudine en phase aiguë d'infarctus. L'étude HORIZONS AMI avait montré une diminution significative des saignements avec la bivalirudine comparée à une associa-

tion héparine et inhibiteur des GpIIb/IIIa systématique dans l'angioplastie primaire par voie fémorale, avec cependant un risque accru de thrombose aiguë de stent (1,3 % et 0,3 % ; $p < 0,001$). L'étude plus récente EUROMAX, comparant l'administration préhospitalière de bivalirudine à l'héparine $\pm$ associée aux inhibiteurs des GpIIb/IIIa, bien que positive sur son critère primaire, n'a toutefois pas montré de bénéfice de la bivalirudine en termes de mortalité ou de saignement TIMI majeur avec un surrisque persistant de thrombose de stent (HR : 2,89 ; IC 95 % : 1,14-7,29 ; $p = 0,02$).

Plus proche des pratiques recommandées, l'étude HEAT-PPCI a comparé la bivalirudine à l'héparine standard, les GpIIb/IIIa pouvant être utilisés en "bailout" (environ 15 % des procédures dans chaque groupe), avec un abord majoritairement radial [10]. Parmi les 1 800 patients randomisés, âgés en moyenne de 63 ans, 13 % étaient diabétiques, 90 % des patients recevaient un nouvel inhibiteur des P2Y₁₂, près de 60 % étaient thromboaspirés et 80 % des stents implantés étaient des DES. Le critère primaire associant décès, nouvel infarctus, AVC et nouvelle revascularisation était significativement plus élevé dans le groupe bivalirudine (8,7 % vs 5,7 % ; $p = 0,01$), et cela du fait d'une augmentation par 4 du taux de thrombose de stent (certaine ou probable) (3,4 % vs 0,9 % ; $p = 0,001$) avec la bivalirudine. Les taux de saignement majeur étaient comparables (3,5 % vs 3,1 % ; $p = 0,59$).

Bien que monocentrique et en ouvert, le protocole de l'étude HEAT PPCI est un reflet plus précis des pratiques recommandées, et ses résultats ont été pris en compte dans les recommandations récentes (classe IIa pour la bivalirudine dans l'infarctus).

2. Faut-il prétraiter les SCA ?

S'il est clairement établi qu'une inhibition plaquettaire puissante est asso-

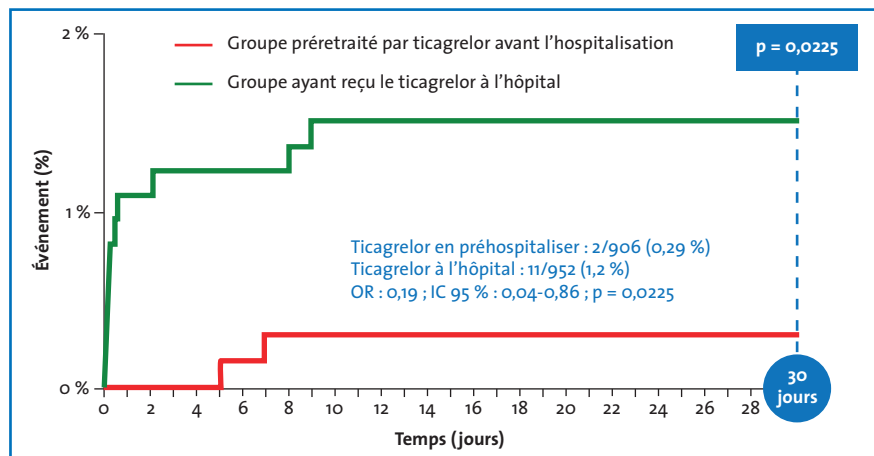


FIG. 5 : Thrombose de stent à 30 jours en fonction de l'existence ou de l'absence d'un prétraitement par ticagrelor.

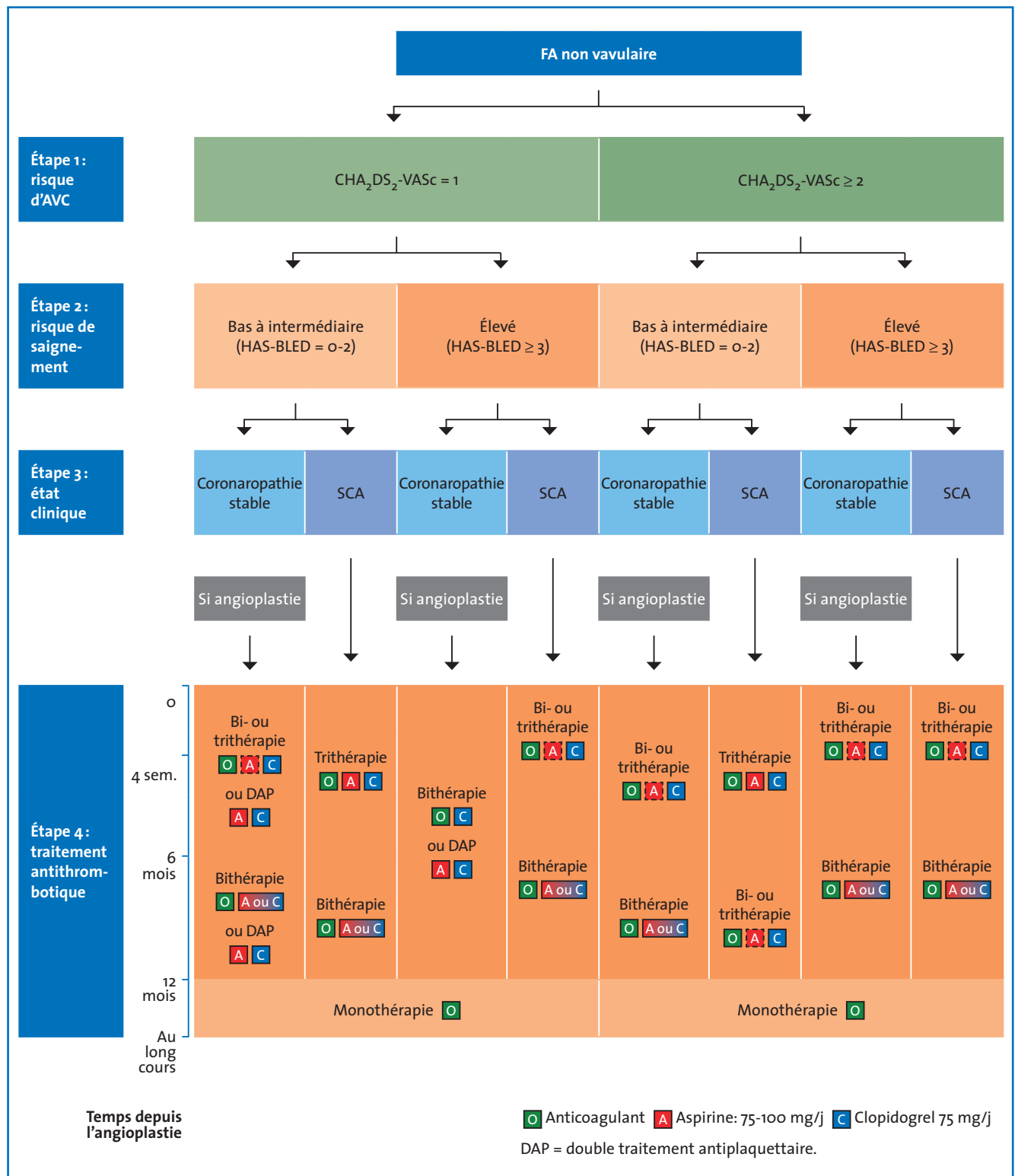
ciée à un meilleur pronostic, avec notamment moins de thromboses de stent après angioplastie dans le SCA, l'intérêt du prétraitement par inhibiteur oral puissant des récepteurs P2Y₁₂ reste débattu. Rappelons que dans le SCA, l'étude ACCOAST a montré un surrisque hémorragique sans bénéfice clinique du prétraitement avec une dose de charge de prasugrel (Classe III) [11]. Dans l'angioplastie primaire, l'intérêt du prétraitement reste débattu et les données contradictoires, avec un intérêt limité des GpIIb/IIIa dans un grand essai randomisé et un possible bénéfice de la dose de charge de clopidogrel sur des données de méta-analyse. Sur cette base, les recommandations européennes ont attribuées une classe I (niveau d'évidence B) à l'utilisation des inhibiteurs du P2Y₁₂ lors du premier contact médical.

L'étude ATLANTIC, présentée en *hotline* à l'ESC et publiée dans le *NEJM*, a évalué l'intérêt du traitement préhospitalier par ticagrelor à la phase aiguë de l'infarctus traité par angioplastie primaire [12]. Cette étude internationale a inclus plus de 1 800 patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST évoluant depuis moins de 6 heures chez lesquels une angioplastie primaire

était envisagée. La randomisation était effectuée lors du premier contact médical (ambulance/SAMU dans 75 %, urgence hospitalière dans 25 % des cas) entre une dose de charge de 180 mg de ticagrelor préhospitalière vs dose de charge intrahospitalière (sur table), en double aveugle. L'âge moyen était de 61 ans avec 13 % de diabétiques. Près de 70 % des angioplasties étaient réalisées par voie radiale, avec recours à la thromboaspiration dans 50 % des cas.

La première constatation est que le délai d'administration des doses de charge entre les deux groupes est très court (31 minutes), témoignant d'un transfert rapide en salle de cathétérisme et rendant difficile la comparaison des deux stratégies. L'étude est neutre sur les critères primaires, avec un pourcentage de flux TIMI 3 (17,4 % vs 16,9 % ; $p = \text{NS}$) ou de résolution du segment ST (13,2 % vs 12,4 % ; $p = \text{NS}$) avant angioplastie comparables. On note cependant une tendance pour une meilleure résolution du ST post-procédure (57,5 % vs 52,5 % ; $p = 0,055$) avec le prétraitement. L'élément le plus frappant est le taux extrêmement faible de thrombose de stent, avec une quasi-disparition à 30 jours dans le groupe prétraité (fig. 5). À l'inverse des résultats observés dans l'étude ACCOAST,

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE



TABEAU II : Gestion des traitements anticoagulants chez des patients en FA non valvulaire ayant bénéficié d'une angioplastie ou présentant un SCA.

aucune différence n'est observée sur les taux d'hémorragies quelle que soit la classification utilisée (PLATO, TIMI, STEEPLE, GUSTO, BARC).

3. La difficile gestion des patients stentés nécessitant un traitement anticoagulant

Actuellement étudié de manière active avec notamment l'étude PIONEER (randomisation de trois stratégies antithrombotiques dont une stratégie de monothérapie antiplaquettaire en association à un NACO) en cours d'inclusion, le traitement antithrombotique des patients nécessitant un traitement anticoagulant et bénéficiant d'une angioplastie avec stent a aussi fait l'objet de nouvelles recommandations novatrices (**tableau II**) [13]. Les *guidelines* insistent sur l'intérêt de la stratification des risques thromboemboliques (CHA₂DS₂-VASc) et hémorragique (HAS-BLED) comme aide à la stratégie antithrombotique. Le choix du type de stent n'intervient plus dans la stratégie thérapeutique, l'utilisation de stent actif de nouvelle génération étant préférée aux stents nus en cas de risque hémorragique bas. La bithérapie antiagrégante doit être considérée en alternative à la trithérapie (incluant un traitement anticoagulant) en cas de risque embolique faible. En cas de risque hémorragique élevé, la trithérapie peut être "switchée" pour une bithérapie associant un anticoagulant et un antiplaquettaire quels que soient l'indication de l'angioplastie et le type de stent ! Il s'agit dans l'ensemble de

recommandations de classe IIa (niveau d'évidence C) qui apportent cependant une aide précieuse à la prescription dans la pratique quotidienne.

Bibliographie

1. WALD D *et al.* PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2013;369:1115-1123.
2. Gershlick on behalf of the CvLPRIT investigators. The complete versus lesion-only primary PCI trial. *Presentation en hotline au congress de l'ESC*, 2014.
3. LAGERQVIST B *et al.* Outcomes 1 Year after Thrombus Aspiration for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2014 Sept. 1 [Epub ahead of print].
4. JOLLY SS *et al.* Design and rationale of the TOTAL trial: a randomized trial of routine aspiration Thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) versus PCI ALone in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *Am Heart J*, 2014;167:315-321.
5. SABATÉ M *et al.* Comparison of newer-generation drug-eluting with bare-metal stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a pooled analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial Infarction) and COMFORTABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014;7:55-63.
6. WINDECKER S *et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, epub Aug. 29, 2014 [Epub ahead of print].
7. WINDECKER S *et al.* Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*, 2014;348:g3859. doi: 10.1136/bmj.g3859.
8. MOHR FW *et al.* Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*, 2013;381:629-638.
9. MORICE MC *et al.* Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*, 2014;129:2388-2394.
10. SHAHZAD A *et al.* Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2014 Jul. 4. [Epub ahead of print].
11. MONTALESCOT G *et al.* Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2013;369:999-1010.
12. MONTALESCOT G *et al.* Prehospital ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2014;371:1016-1027.
13. LIP GY *et al.* Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions. *Eur Heart J*, 2014 Aug. 25. pii: ehu298. [Epub ahead of print].

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.