Angioplastie facilitée : les anti-GpIIb/IIIa plutôt que la thrombolyse

Y. COTTIN, L. LORGIS, I. L'HUILLIER, M. ZELLER, P. BUFFET
Service de Cardiologie, Hôpital du Bocage, DIJON.

Une reperfusion efficace et rapide représente l'objectif principal du traitement initial de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST. Dans ce cadre, de nombreuses études randomisées ont démontré la supériorité de l'angioplastie primaire sur la thrombolyse.

La stratégie facilitée consiste en l'administration de substances pharmacologiques avant l'angioplastie avec pour objectif une artère ouverte lors de la procédure de dilatation. Ce concept d'angioplastie facilitée est difficile à appréhender car il a évolué durant ces dernières années.

Néanmoins, un faisceau d'arguments montre que le délai entre la prise en charge médicale et l'angioplastie est déterminant et qu'une initiation précoce d'anti-GpIIb/IIIa avant la salle de cathétérisme dans l'infarctus avec sus-décalage du segment ST doit être privilégiée.

L'objectif principal du traitement initial de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST est une reperfusion efficace et surtout rapide. De nombreuses études randomisées ont démontré que l'angioplastie primaire doit être préférée à la thrombolyse, si elle est réalisée de manière efficace, précoce et surtout par une équipe expérimentée [1]. Néanmoins, en raison de multiples facteurs, les performances de l'angioplastie primaire dans l'objectif des 90 minutes ne sont souvent pas réalisables.

La stratégie facilitée consiste en l'administration de substances pharmacologiques avant angioplastie (PCI) avec pour objectif une artère ouverte avant la procédure d'angioplastie. Les recommandations actuelles de l'American Heart Association-American College of Cardiology (AHA-ACC) placent l'angioplastie facilitée en classe IIB avec un niveau d'évidence B, mais surtout limitent ces indications pour les patients à haut risque quand l'angioplastie primaire ne peut pas être réalisée dans des délais courts et chez les patients à bas risque hémorragique [2].

Les recommandations actuelles sont donc ambiguës ; néanmoins, de nombreuses publications récentes fournissent des arguments en faveur de cette stratégie.

LES ETUDES ANCIENNES

Les études initiales, réalisées entre les années 1980 et 1990, sont nombreuses. Elles ont souligné que le délai d'intervention était essentiel et surtout que la combinaison de la précocité de la thrombolyse et de l'amélioration de la reperfusion par angioplastie était possible.

En particulier, l'étude TAMI (Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction) a été la première étude randomisée portant sur 197 patients recevant du t-PA (tissue plasminogen activator). Cette première étude a démontré un taux plus élevé d'artères ouvertes après thrombolyse que sans thrombolyse, mais avec une absence de bénéfice clinique en cas d'application de l'angioplastie systématique [3].

La seconde étude TIMI-IIA, utilisant le même rationnel sur 389 patients, a mis en évidence une absence de bénéfice sur le critère primaire qui était la fraction d'éjection à un an. En revanche, elle a souligné une augmentation significative du risque hémorragique chez les patients bénéficiant d'une coronarographie immédiatement après la thrombolyse (20 % vs 7,2 %) [4].

Depuis, de nombreuses études ont été publiées durant cette période. La méta-analyse présentée dans *Circulation* en 1995 permet de répondre clairement aux interrogations de la réalisation d'une angioplastie précocement après thrombolyse. Si l'efficacité sur la mortalité précoce ne ressort pas, les auteurs démontrent une amélioration de la mortalité entre la 6e et la 52e semaine. Pour Yusuf *et al.*, l'absence d'efficacité immédiate est due aux complications per-procédure et souligne que les survivants de la phase initiale ont un pronostic à long terme amélioré par une stratégie agressive post-thrombolyse. C'est donc dans ce contexte de complications hémorragiques que les études se positionnent actuellement [5].

THROMBOLYSE VS ANGIOPLASTIE FACILITEE

Entre les années 1990 et 2000, le débat a été particulièrement virulent entre les défenseurs de la thrombolyse et les défenseurs de l'angioplastie primaire. L'ensemble des études avec des doses complètes de thrombolyse est résumé dans le ***tableau I***, alors que le ***tableau II*** résume les travaux pour les doses réduites, qu'elles soient randomisées, rétrospectives, ou issues des registres.

On peut souligner en particulier le travail de l'étude PRAGUE (PRimary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolysis) portant sur plus de 300 patients, ayant démontré une diminution du critère combiné (décès-ré-infarctus-AVC) avec l'angioplastie facilitée par rapport à la thrombolyse seule (23 % vs 15 %, p < 0,02) [6]. Néanmoins, les auteurs soulignaient déjà que le transfert pour une angioplastie seule, sans thrombolyse associée, était le bras qui présentait le pourcentage de critère primaire le plus bas avec 8 %. Les auteurs démontraient également que dans le bras angioplastie facilitée il existait une augmentation significative des complications hémorragiques ou des tamponnades fatales par rapport aux patients bénéficiant d'une thrombolyse ou d'une angioplastie seule (respectivement 7,2 %, 0 % et 0 %, p < 0,001).

La seconde étude majeure, SIAM-III (Southwest German Interventional Study in Acute Myocardial Infarction), a randomisé 110 patients qui recevaient de la retéplase associée à une angioplastie avec stenting immédiate ou 2 semaines plus tard, utilisant un critère combiné (décès-ré-infarctus-récurrence ischémique ou revascularisation de la lésion responsable) [7]. Cette étude montre une nette supériorité du bras angioplastie systématique par rapport au bras angioplastie différée (50,6 %

Auteurs	Titres	Année	Type d'étude	Nb		Décès à court terme			Accidents hémorragiques		
				Thrombolyse seule	Angioplastie facilitée	Thrombolyse seule	Angioplastie facilitée	p	Thrombolyse seule	Angioplastie facilitée	p
Vermeer *et al.*		1999	Prospective Randomisée	75	74	6,7 %	8,1 %	NS	11,0 %	21,0 %	Non reporté
Widimsky *et al.*	PRAGUE	2000	Prospective Randomisée	99	100	14,0 %	12,0 %	NS	0,0 %	7,2 %	< 0,001
Herrmann *et al.*	GUSTO-4 SPEED	2000	Rétrospective	162	323	3,7 %	3,4 %	NS	8,6 %	6,5 %	NS
Schweiger *et al.*	TIMI 10B-TIMI 14	2001	Rétrospective	738	1200	OR 0,51		0,09	-	-	-
Scheller *et al.*	SIAM III	2003	Prospective Randomisée	81	82	9,9 %	4,9 %	NS	7,4 %	9,8 %	NS
Fernandez-Avilés	GRACIA-1	2004	Prospective Randomisée	252	248	2,0 %	2,0 %	NS	1,6 %	1,6 %	NS
Watanabe	FAST-3	2004	Registre	-	-	-	-	-	-	-	-
Le May *et al.*	CAPITAL AMI	2005	Prospective Randomisée	84	86	3,6 %	2,3 %	NS	13,1 %	23.3 %	NS

Tableau I : *Thrombolyse vs angioplastie facilitée par dose complète de thrombolytique.*

Auteurs	Titres	Année	Type d'étude	Nb		Décès à court terme			Accidents hémorragiques		
				Thrombolyse seule	Angioplastie facilitée	Thrombolyse seule	Angioplastie facilitée	p	Thrombolyse seule	Angioplastie facilitée	p
Vermeer *et al.*		1999	Prospective Randomisée	75	74	6,7 %	8,1 %	NS	11,0 %	21,0 %	Non reporté
Widimsky *et al.*	PRAGUE	2000	Prospective Randomisée	101	100	7,0 %	12,0 %	NS	0,0 %	7,2 %	< 0,001
Kurihara *et al.*		2004	Prospective Randomisée	20	19	0,0 %	0,0 %	NS	0,0 %	0,0 %	NS
Möckel *et al.*		2005	Rétrospective	44	35	4,5 %	20,9 %	0,028	2,3 %	11,4 %	NS
ASSENT Investigators	ASSENT 4	2006	Prospective Randomisée	838	829	5,0 %	7,0 %	NS	4,4 %	5,6 %	0,311

Tableau II : *Thrombolyse vs angioplastie facilitée par dose réduite de thrombolytique.*

vs 25,6 %), et surtout qu'aucune différence sur les complications hémorragiques n'était observée. C'est donc dans cet esprit que se positionne la troisième période qui a comparé l'angioplastie primaire à l'angioplastie facilitée.

ANGIOPLASTIE PRIMAIRE VS ANGIOPLASTIE FACILITEE

Durant cette période, trois stratégies d'adjuvants à l'angioplastie ont été comparées : thrombolytiques (doses complètes ou réduites), anti-GpII/bIIIa et combinaison thrombolytiques et anti-GpIIb/IIIa.

1. – Avec les thrombolytiques

Les études comparant la thrombolyse à dose complète sont relativement limitées. Les deux principales études proviennent de Hollande et de République Tchèque, et elles ne mettent en évidence aucun bénéfice [6, 8]. Ces données ont été confirmées par trois autres études, dont ASSENT-4, qui sera discutée plus loin [9].

Les études comportant des doses réduites de thrombolyse (***tableau III***) sont basées sur le travail de PACT (Plasminogen Activator-Angioplasty Compatibility), qui avait pour objectif une réduction des effets secondaires [10]. Ce travail randomisé a inclus 606 patients avec 50 mg de bolus de t-PA vs un placebo suivis d'une angioplastie primaire systématique. Les résultats sont concordants par rapport aux études précédentes, le flux TIMI 3 après angioplastie étant similaire entre les deux groupes ainsi que la fraction d'éjection.

Néanmoins, dans une analyse en sous-groupe, les auteurs démontrent une amélioration significative de la fraction d'éjec-

Auteurs	Titres	Année	Type d'étude	Nb		Décès à court terme			Accidents hémorragiques		
				PCI	Angioplastie facilitée	PCI	Angioplastie facilitée	p	PCI	Angioplastie facilitée	p
Ross *et al.*	PACT	1999	Prospective Randomisée	304	302	3,3 %	3,6 %	NS	13,5 %	12,9 %	NS
Dudek *et al.*		2003	Registre		200		3,5 %			3,0 %	
Kastrati *et al.*	BRAVE	2004	Prospective Randomisée	128	125	1,6 %	1,6 %	NS	1,6 %	5,6 %	NS
Maioli *et al.*		2005	Rétrospective	99	113	6,1 %	6,3 %	NS	3,0 %	6,2 %	NS
ADVANCE MI Investigators	ADVANCE MI	2005	Prospective Randomisée	74	74	0,0 %	6,8 %	0,034	10,8 %	23,0 %	0,05

Tableau III : *Angioplastie primaire (PCI) vs angioplastie facilitée par dose réduite de thrombolytique.*

POINTS FORTS

- ► Le délai prise en charge-angioplastie est capital.
- ► L'angioplastie facilitée repose à ce jour sur les anti-GpIIb/IIIa.
- ► Initiation la plus précoce possible des anti-GpIIb/IIIa.
- ► Amélioration des flux pré-procéduraux.
- ► Pas de surrisque hémorragique avec les anti-GpIIb/IIIa.

tion chez les patients ayant un flux TIMI 3 sur la coronarographie initiale comparés à ceux qui ne présentaient un flux TIMI 3 qu'après l'intervention. Les auteurs concluaient que l'emploi du fibrinolytique à dose réduite aboutissait à la revascularisation et améliorait de façon substantielle la fraction d'éjection.

2. – Avec les anti-GpIIb/IIIa

Dans la méta-analyse parue dans le *Lancet* en 2006, Keeley *et al*. ont repris les résultats des 9 études majeures comparant la stratégie facilitée par des anti-GpIIb/IIIa [11]. Ces auteurs démontrent un bénéfice sur le flux TIMI 3 pré-procédural (26 % vs 15 %, p = 0,0001) et une tendance sur le flux final, mais non significative (90 % vs 85 %, p = 0,057). En revanche, il n'existe pas de bénéfice significatif sur le critère des décès entre les 2 groupes (3 % vs 3 %), les ré-infarctus hospitaliers (1 % vs 1 %) et les revascularisation en urgence (2 % vs 2 %). A l'issue de ce travail, les publications seront nombreuses et confirmeront une amélioration significative des flux pré- et post-procédure avec les initiations précoces d'anti-GpIIb/IIIa, sans augmentation des hémorragies [12] (***fig. 1***).

La dernière publication, TITAN 34, a comparé, après randomisation chez 316 patients, l'impact de l'initiation d'eptifibatide

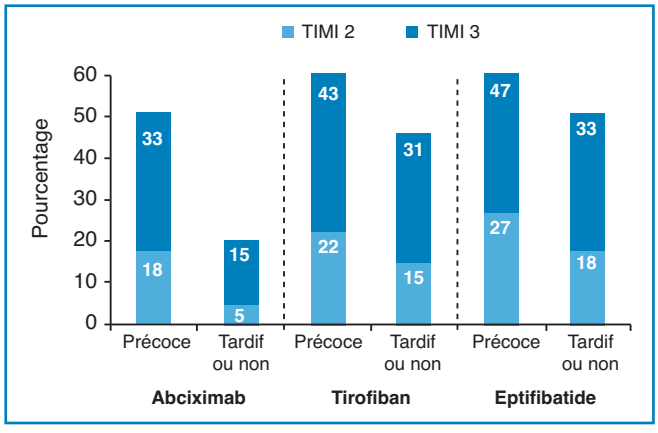

Fig. 1 : *Anti-GpIIb/IIIa et flux pré-procédural.*

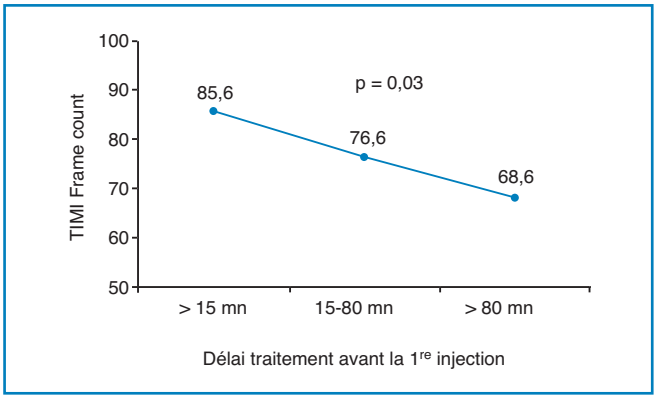

Fig. 2 : *Durée de traitement et TIMI Frame count pré-procédurale.*

aux urgences par rapport à l'initiation en salle de cathétérisme [13]. L'incidence de flux normal pré-procédural est significativement plus important dans le bras urgences (24,3 % versus 14,2 %, p = 0,026), sans augmentation d'accidents hémorragiques majeurs ou mineurs (6,9 % versus 7,8 %) confirmant les travaux précédents. Mais surtout les auteurs démontrent l'impact de la durée de traitement par les anti-GpIIb/IIIa préalable au transfert en salle de cathétérisme pour l'angioplastie sur le flux (***fig. 2***), démontrant clairement que la période pré-angioplastie reste majeure pour optimiser le résultat.

3. – Avec la combinaison anti-GpIIb/IIIa et thrombolyse

L'étude BRAVE (Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation) est une des rares études randomisées entre abciximab + angioplastie vs demi-dose de retéplase + abciximab + angioplastie. Elle ne montre pas de différence entre les 2 groupes sur le critère principal qui était la taille de l'infarctus (13,0 % vs 11,5 %, p = 0,81), ni sur le critère secondaire à 6 mois décès, ré-infarctus ou AVC (6,4 % vs 4,7 %) [14]. Des résultats similaires ont été retrouvés dans ADVANCE MI qui comparait eptifibatide + angioplastie vs eptifibatide + tecneplase + angioplastie [15].

ASSENT-4 se proposait d'évaluer l'efficacité de l'angioplastie primaire avec ou sans thrombolyse, le critère principal d'évaluation étant la survenue à 90 jours de décès ou de choc cardiogénique, ou d'insuffisance cardiaque. Après randomisation de 1667 patients, l'étude a été prématurément arrêtée en raison d'une augmentation significative dans le groupe thrombolyse des ré-infarctus (6 % vs 4 %), des revascularisations de l'artère coupable (7 % vs 3 %) et des accidents vasculaires cérébraux (1,8 % vs 0 %), mais également du critère principal (18 % vs 13 %) (9). Il existe de nombreuses limites à cette étude, en particulier le délai très court entre la thrombolyse et l'angioplastie. La pertinence de la stratégie associant thrombolyse et angioplastie reste à être évaluée en fonction

des résultats de l'étude FINESSE, qui compare abciximab et dose réduite de retéplase vs abciximab et vs placebo [16].

CONCLUSION

Le concept d'angioplastie facilitée est donc complexe à analyser. Néanmoins, les points les plus importants sont : le délai entre la douleur et l'angioplastie mais surtout entre le délai entre la prise en charge médicale et l'angioplastie. A ce jour, une initiation la plus précoce possible des anti-GpIIb/IIIa avant l'angioplastie dans l'infarctus avec sus-décalage du ST doit être privilégiée. ■

Bibliographie

1. Borden WB, Faxon DP. Facilitated percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 48 : 1 120-8.

2. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW *et al*. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2004 ; 110 : E82-E293.

3. Topol EJ. 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.

4. Investigators The TIMI. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1989 ; 320 : 618-27.

5. Michels KB, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates ? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. *Circulation*, 1995 ; 91 : 476-85.

6. Widimsky P, Groch L, Zelizko M *et al*. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J*, 2000 ; 21 : 823-31.

7. Scheller B, Hennen B, Hammer B *et al*. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; 42 : 634-41.

8. Vermeer F, Ophuis JM, Berg EJ *et al*. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities : a safety and feasibility study. *Heart*, 1999 ; 82 : 426-31.

9. The ASSENT-4 Investigators. Assessment of the safety and efficacy of a new treatment strategy with percutaneous coronary intervention : i. 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.

10. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS *et al*. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction : the PACT trial. *J Am Coll Cardiol*, 1999 ; 34 : 1954-62.

11. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction : quantitative review of randomised trials. *Lancet,* 2006 ; 367 : 579-88.

12. Montalescot G, Borentain M, Payot L *et al*. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction : a meta-analysis. *JAMA*, 2004 ; 292 : 362-6.

13. Gibson CM, Kirtane AJ, Murphy SA *et al*. Early initiation of eptifibatide in the emergency department before primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction : results of the Time to Integrilin Therapy in Acute Myocardial Infarction (TITAN)-TIMI 34 trial. *Am Heart J*, 2006 ; 152 : 668-75.

14. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K *et al*. Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAVE) Study Investigators. Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004 ; 291 : 947-54.

15. Facilitated percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction : results from the prematurely terminated ADdressing the Value of facilitated ANgioplasty after Combination therapy or Eptifibatide monotherapy in acute Myocardial Infarction (ADVANCE MI) trial. *Am Heart J*, 2005 ; 150 : 116-22.

16. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A *et al*. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention : design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J*, 2004 ; 147 : E16.