



Y. COTTIN
Service de Cardiologie, CHU, DIJON.

Cardiologie interventionnelle

■ ETUDE TRITON-TIMI 38 : LE PRASUGREL A L'HONNEUR

L'AHA est toujours un rendez-vous majeur pour les cardiologues du monde, mais l'exercice d'une synthèse des études présentées est difficile. En effet, ces dernières sont souvent publiées dans les jours suivants, voire avant leurs présentations comme cela a été le cas pour TRITON-TIMI 38. Néanmoins, cette dernière a été un temps fort, en raison des implications majeures pour les urgentistes et les cardiologues des soins intensifs et les interventionnels. Dans ce travail, deux stratégies pharmacologiques ont été comparées au cours du syndrome coronaire :

- une dose de charge de clopidogrel de 300 mg suivie d'un traitement d'entretien de 75 mg/j,
- une dose de charge de prasugrel 60 mg avec une dose d'entretien de 10 mg.

Sur le critère principal combiné (décès cardiovasculaire, infarctus et AVC), les résultats à 450 jours sont en faveur du prasugrel, respectivement 9,9 % vs 12,2 % [HR 0,81 (0,73-0,90) : $p = 0,0004$] (**fig. 1**). Il faut souligner que, sur ce critère, le bénéfice est très précoce, dès les 30 premiers jours. En revanche, avec les doses de l'étude, les accidents hémorragiques sont significativement plus élevés dans le bras prasugrel, respectivement 2,4 % vs 1,8 % [HR 1,32 (1,03-1,68) ; $p = 0,03$] (**fig. 1**). De plus, les auteurs de ce travail ont surtout identifié des populations à haut risque hémorragique : les patients ayant des antécédents d'AIT/AVC, ceux de plus de 75 ans, mais également de petit poids < 60 kg.

L'analyse de TRITON doit tenir compte des critères d'inclusion. Si les patients qui présentaient un sus-décalage du segment ST (STEMI) pouvaient être inclus en cas d'angioplastie primaire, les patients sans sus-décalage du segment ST

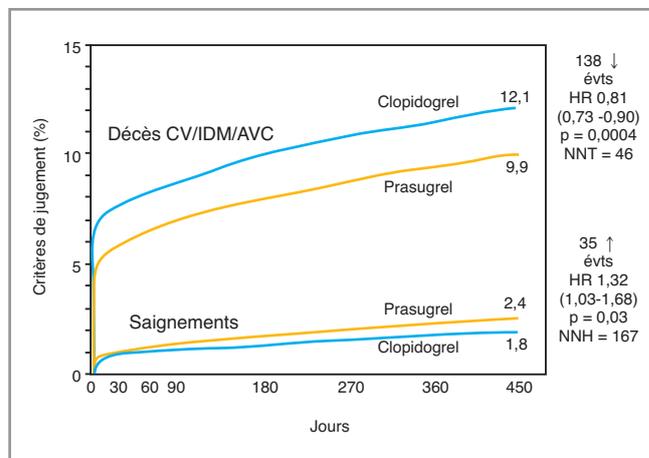


Fig. 1 : Efficacité/sécurité du prasugrel dans l'étude TRITON.

(NSTEMI) quant à eux devaient avoir des caractéristiques bien définies, c'est-à-dire être à haut risque avec donc un score TIMI supérieur à 3 et surtout être programmés pour une angioplastie coronaire. En conséquence, les patients traités médicalement ou devant bénéficier de pontages aorto-coronariens étaient exclus de ce travail.

Le prasugrel montre que, grâce à son action plus rapide sur l'agrégation plaquettaire et dans le syndrome coronaire aigu stenté, il apporte un bénéfice mais au prix d'une augmentation significative des accidents hémorragiques. Mais de nombreuses questions sont soulevées :

- quel aurait été l'impact de la dose de charge de clopidogrel si elle avait été plus précoce dans la prise en charge de NSTEMI, dès la prise en charge selon les recommandations actuelles,
- comment expliquer l'absence de réponse de cette étude chez les NSTEMI relevant soit d'un traitement médical ou de pontages,

– enfin, si le prasugrel montre un intérêt certain dans le stenting et confirme donc l'efficacité des stratégies antiagrégantes plus agressives initiales mais avec une augmentation du risque hémorragique sur le moyen et long termes, il persiste donc de vraies questions sur la durée de la période aiguë (3 à 90 jours ?) et sur le probable bénéfice d'une évolution des dosages dans le temps.

■ EVA-AMI TRIAL : EPTIFIBATIDE VS ABCIXIMAB DANS LES STEMI

Dans la prise en charge des STEMI par angioplastie primaire actuellement, l'abciximab est la référence, l'EVA-AMI trial coordonnée par Uwe Zeymer a comparé chez 400 patients deux stratégies :

- eptifibatide en double bolus suivi d'une perfusion de 24 heures,
- abciximab en bolus suivi d'une perfusion de 12 heures.

Le critère de jugement était la résolution du sus-décalage du segment de ST > 70 % à 60 minutes. Les auteurs ne mettent en évidence aucune différence significative entre les stratégies, respectivement 59,6 % vs 63,1 % (p = NS) et surtout aucune différence sur les accidents hémorragiques mineurs ou majeurs. Ces résultats ne portent que sur un "surrogat endpoint" mais dont la valeur sur la mortalité à court et long termes est maintenant bien établie après un STEMI, et ouvrent donc la voie à de nouvelles prises en charge en particulier en cas de transfert.

■ SOUS-ETUDE DE COURAGE

L'étude COURAGE, publiée en 2007 dans le *New England Journal of Medicine*, répondait à la question chez le coronarien stable de l'impact sur le long terme de la stratégie invasive initiale par rapport à une optimisation du traitement médical. Cette étude randomisée avait été conduite sur plus de 2000 coronariens stables ayant au moins une lésion coronaire supérieure à 70 % et une ischémie authentifiée.

Une analyse de sous-groupes a été présentée à l'AHA 2007, et en particulier chez les patients présentant une ischémie myocardique à la tomoscintigraphie. Les auteurs avaient défini comme une réduction d'ischémie toute diminution de celle-ci supérieure à 5 % entre l'exploration à l'inclusion dans l'étude et la nouvelle évaluation entre le 6^e et 18^e mois. Il faut souligner qu'une réduction avait été observée dans les

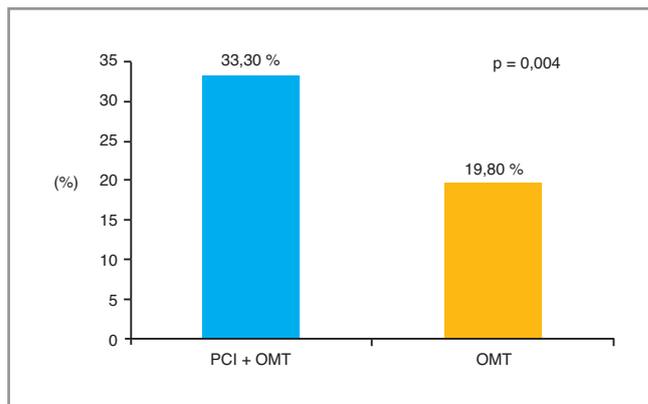


Fig. 2 : Résultats sur la réduction d'ischémie (est considérée comme significative une réduction supérieure à 5 %).

deux bras de l'étude : optimisation du traitement médical (OTM) ou OTM associé à une angioplastie (OTM + PCI), respectivement de 19,8 % et 33,3 % (p = 0,004) (**fig. 2**). Mais surtout, cette réduction, qu'elle soit obtenue par le traitement médical seul ou en association avec une revascularisation mécanique, était associée à une réduction des événements coronariens majeurs (décès ou infarctus du myocarde) (**fig. 3**). Parallèlement, les auteurs démontraient qu'il existe une relation entre l'étendue de l'ischémie résiduelle à la seconde exploration et les événements cardiaques majeurs (**fig. 4**). Il faut se rappeler que dans COURAGE, 20 % des patients dans le bras angioplastie initiale et 1/3 des patients du bras OTM allaient bénéficier d'une revascularisation dans les 5 ans pour une absence de contrôle des symptômes par le traitement médical ou au décours d'un syndrome coronaire aigu (p < 0,001). Par conséquent, chez les patients stables, l'OMT reste donc la stratégie initiale, mais la mise en évidence d'une ischémie résiduelle doit faire discuter une revascularisation même en l'absence de symptôme.

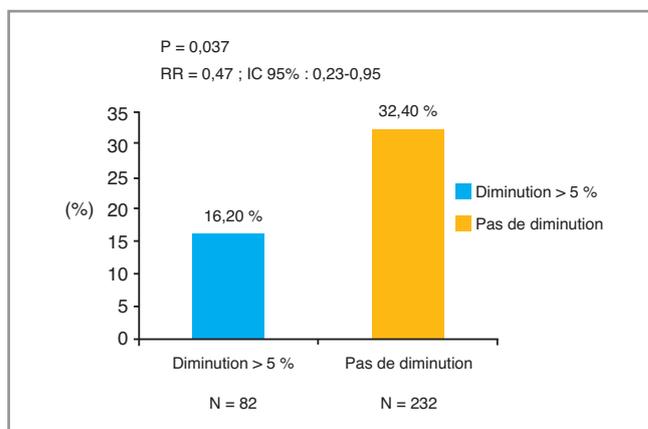


Fig. 3 : Résultats sur les événements cardiovasculaires majeurs.

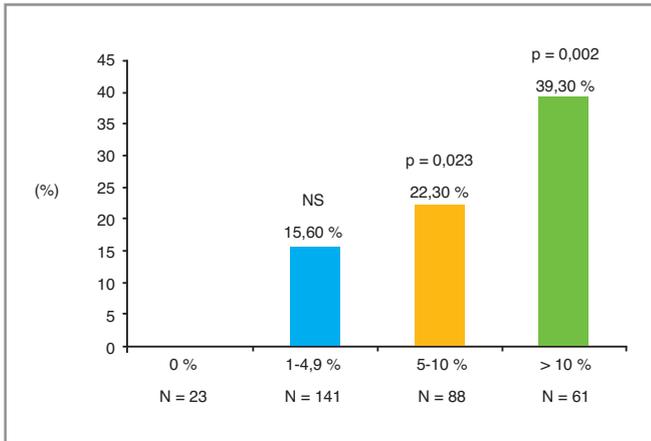


Fig. 4 : Ischémie résiduelle à la seconde exploration et événements cardiaques majeurs.

■ PRISE EN CHARGE DES IDM : OPTIMISER LES DELAIS

Parallèlement, les données des registres sont majeures et apportent des informations pour les patients exclus des grandes études randomisées. C'est le cas du NRM (National Registry of Myocardial Infraction) qui a enrôlé 440 398 patients entre 1995 et 2004 et dont les auteurs se sont intéressés à l'évaluation de deux délais majeurs de la prise en charge de l'infarctus du myocarde: le délai douleur/hospitalisation (DT-HOSP) et le délai hospitalisation/revascularisation (HOSP-REV). Dans les centres participants, le taux de reperfusion est de 77 % si le délai douleur/hospitalisation est inférieur à 2 heures et de 46 % pour un délai entre 11 et 12 heures ($p < 0,0001$) (fig. 5). Le premier message est le taux de non reperfusion qui reste extrêmement élevé (entre 54 % et 23 %), mais surtout ce délai DT-HOSP aurait aussi un impact majeur sur le délai HOSP-REV: en effet, le délai HOSP-REV passe de 99 minutes pour les patients hospitalisés dans l'heure suivant le début de la douleur à 123 minutes en cas de délai douleur-hospitalisation compris entre 11 et 12 heures ($p < 0,001$) (fig. 6). Les implications de ce travail sont importantes car elles confirment, d'une part, que les informations au public doivent être maintenues et renforcées et, d'autre part, que les acteurs de la prise en charge des STEMI se doivent d'optimiser leurs délais pour limiter au maximum le gap de 24 minutes.

Une réponse a été en partie apportée à cette question par le programme RACE (Reperfusion of Acute myocardial infarction in north Carolina Emergency departments). En effet, l'originalité de ce travail a résidé dans l'évaluation d'un programme régional centralisé d'optimisation de la reperfusion dans une grande région, la Caroline du Nord, avec plus de 8 millions d'habitants et 10 centres disposant de possibilité

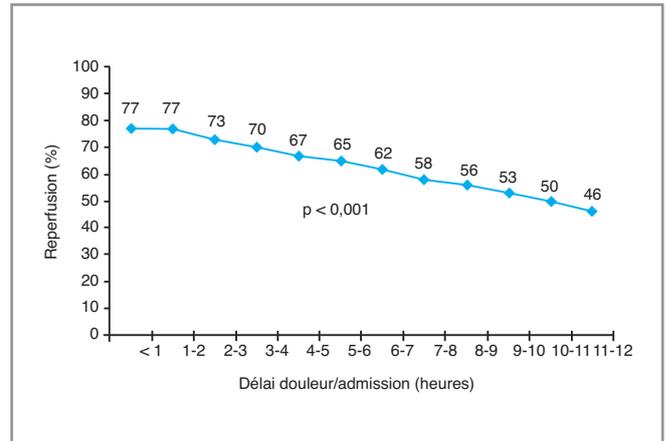


Fig. 5 : Délai douleur/hospitalisation et pourcentage de reperfusion dans le National Registry of Myocardial Infarction.

d'angioplastie primaire (HP-PCI) et 55 centres sans (HP-sans PCI). Le programme évalué tenait compte des possibilités du centre, des délais de transfert et des recommandations. Deux périodes de 3 mois ont été comparées: de juillet à septembre 2005 et de janvier à mars 2007, respectivement avant et après la mise en place de RACE.

Il faut souligner que dans les HP-sans PCI, le taux de non-reperfusés, déjà très bas au cours de la première période (15,4 %), n'a pas évolué (15 %). On note également une absence de modification dans la distribution des stratégies de reperfusion avec un taux de thrombolyse évoluant de 45 % à 39,1 % et de transfert pour angioplastie primaire passant de 39,6 à 46 % ($p = 0,13$). A l'inverse, pour les structures disposant d'une salle de cathétérisme, les auteurs ont mis en évidence une réduction significative de 23 % à 11 % des non-reperfusés ($p < 0,001$), une réduction des thrombolyse (28 à 24,6 % ; $p < 0,001$), une augmentation des angioplasties pri-

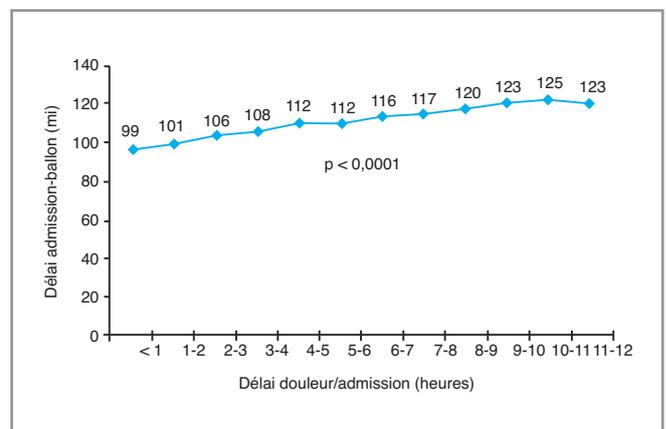


Fig. 6 : Relation entre le délai douleur/admission et le délai admission/ballon.

maires et une réduction des pontages aorto-coronariens, respectivement 47,5 à 63,1 % et 1,7 à 1,5 % ($p < 0,001$). Parallèlement, RACE a montré une amélioration des délais de prise en charge en cas d'angioplastie primaire aussi bien dans les cas de transfert que dans les centres disposant d'angioplastie (165 minutes à 128 minutes ; $p < 0,001$ et 85 minutes à 74 minutes ; $p < 0,001$). Mais, surtout, cette mise en réseau a optimisé l'efficacité des transferts ; le temps compris entre l'admission et la sortie en cas d'angioplastie primaire dans les centres sans angioplastie est passé de 120 à 71 minutes ; $p < 0,001$.

■ DÉSENSIBILISATION AU CLOPIDOGREL

Un autre travail original doit être souligné, celui de von Thiel, qui a testé une désensibilisation au clopidogrel. En effet, les réactions allergiques au clopidogrel sont certes rares, mais elles imposent un arrêt. En cas de stenting, une des alternatives reste la ticlopidine, mais avec des effets secondaires beaucoup plus importants. La désensibilisation à l'aspirine est maintenant de pratique courante et particulièrement efficace ; les auteurs ont donc testé 24 patients avec une titration en une journée de 0,005 mg à 75 mg par paliers de 30 minutes (*fig. 8*). Les résultats sur ce petit groupe confirment l'absence d'accident immuno-allergique grave, les auteurs n'ont mis en évidence que 4 prurits et 1 seule douleur thoracique durant la titration ; à 6 mois, 23 patients sont asymptomatiques sous bithérapie et 1 seul présentait un prurit nécessitant des antihistaminiques oraux.

■ BÉTABLOQUANTS EN PÉRIOPÉRAIRE CHEZ DES PATIENTS A HAUT RISQUE

En périopératoire, en dehors de la gestion des antiagrégants plaquettaires, les anesthésistes et les cardiologues sont toujours confrontés à la question de l'utilisation systématique des bêtabloquants chez les populations à haut risque. L'étude POISE (Perioperative Ischemic Evaluation trial) avait pour but de répondre à cette question dans le cadre de la chirurgie non cardiaque (42 % de chirurgie vasculaire, 22 % de chirurgie viscérale et 15 % autres). Cette étude randomisée a inclus plus de 8000 patients répartis dans 23 pays et comparé un placebo à du métoprolol 2 à 4 heures avant l'intervention.

Sur le critère principal combiné (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde et arrêts cardiaques non mortels), le

Heures	Dose (mg)	Concentration (mg/mL)	mL
T0	0	0	0,01
T30 min	0,005	0,5	0,01
T60 min	0,01	0,5	0,02
T90 min	0,02	0,5	0,04
T120 min	0,04	0,5	0,08
T150 min	0,08	0,5	0,16
T180 min	0,16	0,5	0,3
T210 min	0,3	0,5	0,6
T240 min	0,6	0,5	1,2
T270 min	1,2	5	0,24
T300 min	2,5	5	0,5
T330 min	5	5	1
T360 min	10	5	2
T390 min	20	5	4
T420 min	40	5	8
T460 min	75	75	

Fig. 8 : Désensibilisation au clopidogrel.

bras traité par métoprolol a une évolution significativement favorable par rapport au placebo, respectivement 1,45 % vs 1,75 % ($p = 0,04$). En revanche, les résultats sur les critères secondaires ont démontré une surmortalité dans le groupe traité (0,77 % vs 0,58 % ; $p = 0,03$), mais également un surcroît d'accidents vasculaires cérébraux (0,90 % vs 0,11 % ; $p = 0,005$). Néanmoins, et en accord avec les études précédentes mais également les registres, les auteurs mettent en évidence avec les bêtabloquants une réduction significative des infarctus du myocarde non mortels, des revascularisations ou de passage en fibrillation auriculaire.

Ce travail confirme la vraie difficulté de la gestion périopératoire, et en particulier chez les coronariens à haut risque non traités préalablement par bêtabloquants ou à très haut risque et non optimisés dans leurs titrations. En effet, à côté du risque lié au patient, l'impact du type de chirurgie reste majeur avec en particulier un surrisque en cas de chirurgie intra-abdominale ou aortique par rapport à la chirurgie vasculaire périphérique ou orthopédique.

L'étude POISE confirme à nouveau qu'aucune attitude systématique chez le coronarien ne peut être proposée, mais que l'optimisation du traitement médical reste le meilleur garant de réduction de morbi-mortalité en période stable ou au décours d'événements intercurrents comme la chirurgie. ■