



Y. COTTIN, L. LORGIS, I. L'HUILLIER,
M. ZELLER, P. BUFFET

Service de Cardiologie, Hôpital du Bocage, DIJON.

Infarctus pris en charge avant trois heures : l'angioplastie et la fibrinolyse se valent-elles ?

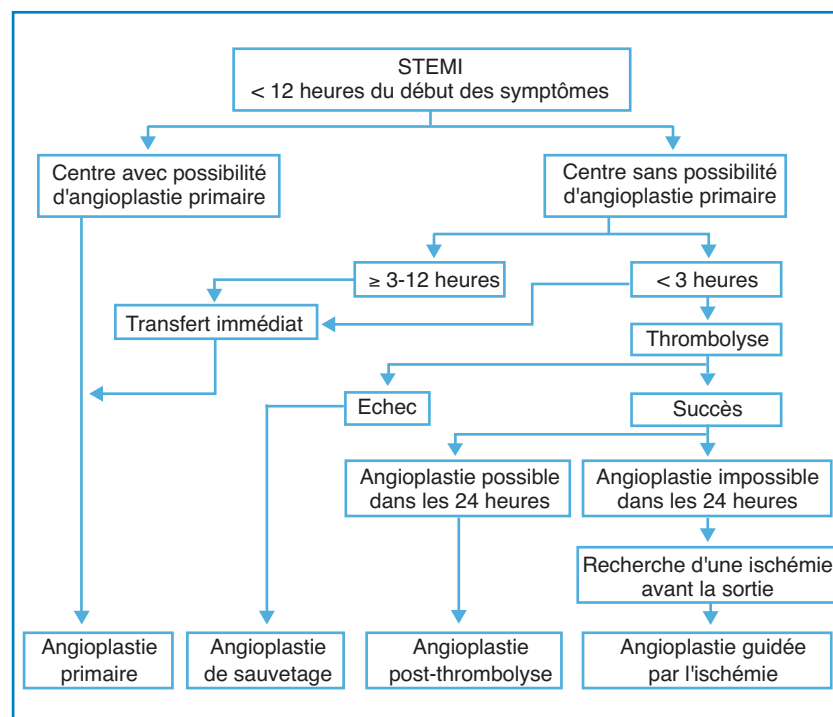
L'objectif principal du traitement initial de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST est d'assurer une reperfusion efficace et rapide. De nombreuses études randomisées ont démontré que l'angioplastie primaire doit être préférée à la thrombolyse, si elle est réalisée précocement et surtout par une équipe expérimentée.

Si dans les établissements disposant d'un plateau technique le choix est simple, la décision de transfert en l'absence de possibilité invasive est dictée par des contraintes logistiques et de délais de transport.

Ainsi, si le délai symptôme-admission est compris entre 3 et 12 heures, un transfert pour angioplastie primaire est recommandé avec comme rationnel l'augmentation du risque d'AVC ; par contre, si ce délai est inférieur à 3 heures, la thrombolyse doit être discutée en tenant compte des contre-indications et du risque du patient. Si la thrombolyse est réalisée, une évaluation de son efficacité par l'analyse du segment ST doit être effectuée, conduisant soit à une angioplastie de sauvetage, soit à une angioplastie différée dans les 24 heures.

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, rapide, 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 n'est souvent pas réalisable.

Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie repositionnent la place de la thrombolyse en fonction de deux facteurs essentiels : le plateau technique disponible et le délai symptôme-admission dans les 3 heures [2] (fig. 1). En cas de plateau interventionnel opérationnel, la stratégie est simple



et l'angioplastie primaire (PCI) doit être proposée à tout patient ; en revanche, dans tous les autres cas, la stratégie doit être discutée en fonction des éléments détaillés ci-dessous.

■ THROMBOLYSE VERSUS ANGIOPLASTIE. DONNEES GENERALES

En 2003, la méta-analyse de Keeley dans le *Lancet* a inclus 23 études randomisées et 7739 patients éligibles à une thrombolyse pour STEMI comprenant 3872 patients ayant bénéficié d'une PCI et 3867 patients ayant bénéficié d'une thrombolyse [3]. L'angioplastie primaire est significativement plus efficace sur les décès à 6 semaines (7,0 % vs 9,3 % ; $p = 0,002$), les réinfarctus non fatals (2,5 % vs 6,5 % ; $p < 0,001$), les accidents vasculaires cérébraux (1,0 % vs 2,0 % ; $p = 0,0004$) et sur le critère combiné (décès, réinfarctus et AVC) (8,2 % vs 14,5 % ; $p < 0,0001$). Ces résultats sont confirmés sur le long terme (entre 6 et 18 mois), tant pour les décès (9,6 % vs 12,8 %), les infarctus non fatals (4,8 % vs 10,0 %) que sur le critère combiné (12 % vs 19 %).

L'ensemble des travaux sur la thématique étant concordant, l'angioplastie primaire est à ce jour le traitement de référence (classe IA), à la condition de pouvoir être réalisée dans les meilleurs délais et par une équipe disponible, avec un volume d'activité suffisant. Il faut également souligner que le délai était inférieur à 6 heures pour la plupart des études, mais pouvait aller jusqu'à 36 heures.

■ THROMBOLYSE ET CENTRES SANS PLATEAU TECHNIQUE. POURQUOI CE DELAI DE 3 HEURES ?

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 sur l'efficacité de la thrombolyse totalisait 150 000 patients. Le bénéfice attendu est d'autant plus important que le délai entre l'apparition des symptômes et la thrombolyse est court, et plusieurs travaux ont démontré l'intérêt de la prise en charge, en particulier préhospitalière.

>>> Un premier travail multicentrique paru dans le *NEJM* en 1993 a comparé l'évolution de 5 469 patients randomisés entre thrombolyse pré- versus extrahospitalière. Les auteurs rapportent une tendance toutefois non significative sur les décès toute cause à 30 jours dans le groupe préhospitalier

(9,7 % vs 11,1 % ; $p = 0,08$). Par contre, les décès d'origine cardiaque sont significativement diminués dans le groupe préhospitalier (8,3 % vs 9,8 % ; RR : 16 % ; IC 95 % : 0-29 %, $p = 0,049$).

>>> Dans la méta-analyse de Morrison publiée dans le *JAMA* en 2000, les résultats rassemblant 6 études randomisées ($n = 6434$) comparant l'efficacité de la thrombolyse hospitalière versus préhospitalière démontrent une diminution de la mortalité hospitalière toute cause dans le groupe préhospitalier (OR : 0.83 ; IC 95 % : 0,70-0,98) [4]. Par contre, à 1 et 2 ans de suivi, on n'observe aucune différence entre les groupes en raison d'un effectif trop faible ; il faut souligner que la différence entre les deux stratégies en termes de délai symptômes-thrombolyse est d'environ 60 minutes ($p = 0,007$).

C'est donc le débat entre la thrombolyse et en particulier préhospitalière et le transfert pour angioplastie primaire qui est d'actualité.

>>> La première grande étude est DANAMI-2 qui a enrôlé entre 1997 et 2001 1 572 STEMI < 12 heures pour une thrombolyse et un transfert pour angioplastie primaire [5]. Les délais sont bien sûr différents, en fonction du plateau technique disponible allant de 90 minutes (min-max 74-108 minutes) pour les centres sans et seulement 63 minutes (min-max 49-77 minutes) pour les centres avec PCI. Par contre, dans le bras thrombolyse, les délais sont similaires respectivement 20 (15-30) versus 20 (13-30) minutes. Sur le critère combiné à 30 jours (décès, réinfarctus et AVC), les auteurs observent une diminution significative pour le bras PCI, respectivement 8,5 % versus 14,2 % ($p = 0,002$). Il faut noter que la réalisation d'une angioplastie de sauvetage n'était pas systématique et que le groupe qui tirait le meilleur bénéfice de cette stratégie invasive était les patients dont le délai symptôme-admission était > 4 heures.

>>> La dernière étude est l'étude PRAGUE (PRimary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolysis) qui a porté sur 850 STEMI hospitalisés dans des hôpitaux sans plateau technique dans les 12 heures, et randomisés en 2 bras : thrombolyse ou PCI. Pour le critère primaire mortalité à 30 jours, les auteurs n'observent aucune différence entre les deux groupes, 10,0 % (thrombolyse) versus 6,8 % (PCI) ($p = 0,12$) [6]. Par contre, les auteurs mettaient en évidence des différences significatives chez les patients en fonction du délai d'admission, inférieur ou supérieur à 3 heures, respectivement, 7,4 % vs 7,3 % ($p = NS$) et 15,3 % vs 6 % ($p < 0,05$).

>>> Les travaux du groupe CAPTIM confirment ces données, avec comme particularité l'impact de la thrombolyse préhospitalière, avec un délai médian symptômes-thrombolyse de 130 minutes et un délai symptômes-première inflation de 190 minutes. Sur le critère principal combiné (décès, réinfarctus, AVC), il n'existe aucune différence significative (4,8 % versus 3,8 %). Mais il faut souligner que 26 % des patients du groupe thrombolyse ont bénéficié d'une angioplastie de sauvetage [7]. L'enseignement principal de ce travail est l'importance du délai douleur-prise en charge ; en effet, après la deuxième heure, les résultats sont similaires entre les deux groupes [8]. Par contre, les auteurs mettent en évidence une tendance pour la mortalité à 30 jours en faveur du bras thrombolysé en préhospitalier (2,2 % vs 5,7 % ; $p = 0,058$) et surtout une réduction significative des chocs cardiogéniques (1,3 % vs 5,3 % ; $p = 0,032$).

Tous les travaux de la littérature confirment donc que dans les 3 heures après le début des symptômes, la thrombolyse est une alternative "viable".

■ LE CAS PARTICULIER DES PATIENTS AVEC UNE CONTRE-INDICATION A LA THROMBOLYSE

En cas de contre-indication à une thrombolyse chez un patient admis dans les 3 heures du début de la douleur, le transfert immédiat pour coronarographie est souhaitable dans l'optique d'une angioplastie de l'artère coupable. Les séries de la littérature portant sur les patients qui présentent une contre-indication absolue à la thrombolyse, en particulier un AVC ou une chirurgie récente, sont peu nombreux. Ce groupe représente de 4 à 6 % de la population des registres de la vraie vie, et est caractérisé par un haut niveau de risque avec :

- un pourcentage plus élevé de chocs cardiogéniques,
- des patients plus âgés,
- un pourcentage plus élevé de patients diabétiques et d'antécédents de pontages aortocoronariens,
- et enfin des délais de prise en charge plus longs.

Cette sous-population a également une surmortalité et un risque d'hémorragie grave nettement plus élevé que les patients sans contre-indication, respectivement 24 % vs 3,9 % ($p < 0,0001$) et 10,9 % vs 4,6 % ($p < 0,05$).

■ DELAI ET MONDE REEL

La notion de délai est très difficile à appréhender et deux travaux nous apportent un regard original.

- ▶ **Le délai prise en charge-angioplastie est capital.**
- ▶ **L'évaluation bénéfice-risque et du délai de transfert sont majeurs dans les 3 premières heures.**
- ▶ **L'évolution du segment ST après thrombolyse est indispensable pour la décision d'angioplastie de sauvetage ou dans les 24 heures.**

>>> Le premier travail qui est issu du méga-registre "National Registry of Myocardial Infarction (NORMI)" a analysé les délais des transférés pour angioplastie. 4278 patients ont été analysés avec une médiane de transfert de 180 minutes. Parmi eux, seulement 4,2 % bénéficieront d'une angioplastie dans les 90 minutes après leur admission. De plus, la distribution douleur-présentation est importante avec : seulement 53,5 % des patients dans les 2 heures, 20,6 % entre 2-6 heures et 7,6 % entre 6-12 heures, et surtout 18,3 % chez qui aucun délai ne peut être précisé. Les auteurs identifient un certain nombre de paramètres qui augmentent les délais ; la présence d'un diabète (+8,2 min), une hospitalisation de nuit (+13 minutes), une hospitalisation le week-end (+16,2 min), mais également l'impact majeur de l'établissement initial [9].

>>> Le second travail, issu d'une équipe de Virginie aux Etats-Unis, vient de démontrer les énormes différences existant entre le "monde réel" et le "monde idéal". Ainsi, le délai douleur-présentation hospitalière est significativement plus élevé dans le monde réel, 120 minutes versus 150 minutes, avec 3 facteurs prédictifs d'une augmentation de délai :

- la présence d'une atteinte vasculaire périphérique,
- une présentation directe aux urgences,
- ou une hospitalisation le week-end.

Mais les auteurs démontrent également une augmentation des délais de revascularisation avec comme facteurs prédictifs :

- le sexe féminin,
- les antécédents d'accident vasculaire cérébral,
- une hospitalisation le week-end,
- et la présence d'un choc cardiogénique.

Il est certain que ces paramètres doivent être intégrés dans les stratégies thérapeutiques avec comme objectif l'optimisation de prises en charge chez la majorité des patients [10].

Les travaux de Pinto *et al.* dans *Circulation* en 2006 sont également majeurs, rappelant que le bénéfice de l'angioplastie primaire peut être atténué si le délai admission-ballon (délai A-B) est supérieur d'une heure par rapport au délai admis-

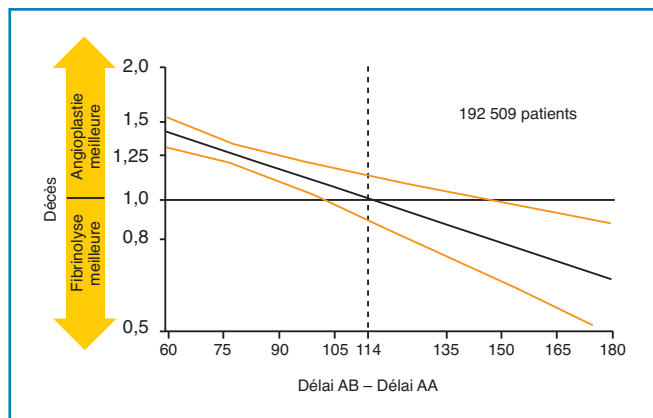


Fig. 2 : Analyse multivariée montrant l'impact du délai de mise en œuvre d'une PCI par rapport à la thrombolyse [11].

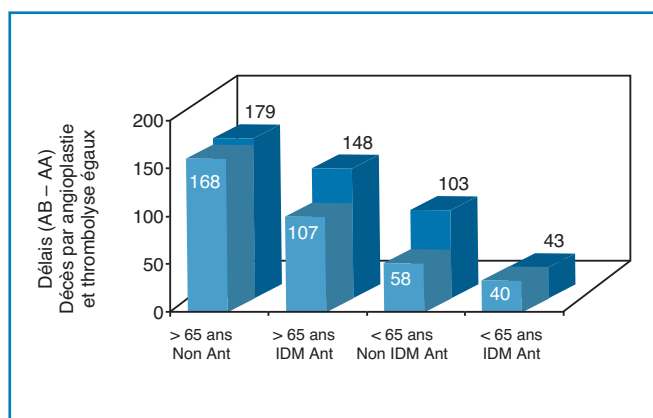


Fig. 3 : Impact du délai de mise en œuvre d'une PCI par rapport à la thrombolyse chez des populations particulières [11].

sion-aiguille de la thrombolyse (délai A-A). Cette équipe a analysé plus de 192 509 patients de 645 centres aux Etats-Unis [11]. Une augmentation de la différence entre ces deux délais est associée à une augmentation de mortalité ($p < 0,001$) (fig. 2), mais est extrêmement variable en fonction de l'âge des patients, de la localisation de l'infarctus, mais également de la durée des symptômes. Ainsi, pour les patients admis dans les 2 heures suivant le début de leurs symptômes, la PCI est supérieure en termes de mortalité si elle est mise en œuvre dans les 94 minutes. Ce délai chez les patients de moins de 65 ans est de 40 minutes en cas d'infarctus antérieur, et de 58 minutes pour les autres localisations (fig. 3). Par contre, toujours pour les admissions dans les 2 heures, pour les patients de plus de 65 ans, ce délai est de 107 minutes pour un infarctus antérieur, et de 168 minutes pour les autres localisations.

Les conclusions des auteurs sont donc que la stratégie doit prendre en compte les caractéristiques du patient d'une part, mais également, et cela est toujours difficile à évaluer, le délai de mise en œuvre des stratégies de revascularisation, en particulier la PCI.

■ CONCLUSION

La stratégie est simple en cas de plateau technique disponible ou de présentation après la 3^e heure après le début des symptômes, puisque l'angioplastie pratiquée le plus précocement possible ainsi que l'utilisation des anti-GpIIb/IIIa doit être privilégiée. La thrombolyse précoce en cas de présentation avant la 3^e heure, et en particulier en préhospitalier, est une stratégie possible en tenant compte des contre-indications et des délais, mais surtout avec une évaluation de son efficacité par l'analyse du segment ST pour proposer une PCI de "rescue" en cas d'échec.

Bibliographie

1. BORDEN WB, FAXON DP. Facilitated percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 48 : 1120-8.
2. SILBER S, ALBERTSSON P, AVILES FF *et al.* Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005 ; 26 : 804-45.
3. KEELEY EC, BOURA JA, GRINES CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*, 2003 ; 361 : 13-20.
4. MORRISON LJ, VERBEEK PR, McDONALD AC *et al.* Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA*, 2000 ; 283 : 2686-92.
5. ANDERSEN HR, NIELSEN TT, RASMUSSEN K *et al.* A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003 ; 349 : 733-42.
6. WIDIMSKY P, BUDESINSKY T, VORAC D *et al.* Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial - PRAGUE-2. *Eur Heart J*, 2003 ; 24 : 94-104.
7. BONNEFOY E, LAPOSTOLLE F, LEIZOROVICZ A *et al.* Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet*, 2002 ; 360 : 825-9.
8. STEG PG, BONNEFOY E, CHABAUD S *et al.* Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*, 2003 ; 108 : 2828-30.
9. NALLAMOTHU BK *et al.* Times to Treatment in Transfer Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention in the United States. National Registry of Myocardial Infarction (NRM)-3/4 Analysis. *Circulation*, 2005 ; 111 : 761-7.
10. PARIKH SV *et al.* Treatment delay in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a key process analysis of patient and program factors. *Am Heart J*, 2008 ; 155 : 290-7.
11. PINTO DS, KIRTANE AJ, NALLAMOTHU BK *et al.* Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*, 2006 ; 114 : 2019-25.