



J.P. COLLET
Institut de Cardiologie,
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

Quoi de neuf sur les traitements antithrombotiques?

■ ANGIOPLASTIE PRIMAIRE ± THROMBOLYSE DANS L'IDM AIGU

1. – Les faits

Les stratégies thérapeutiques après thrombolyse pour IDM aigu avec sus-décalage du ST se résument à trois cas de figures :

- Echec de thrombolyse bien établi sur la persistance de la douleur thoracique et l'absence de résolution du segment ST à l'ECG : dans ce cas de figure, l'intérêt d'une angioplastie de sauvetage est une règle bien admise et recommandée [1, 2].
- Angioplastie systématique quel que soit le résultat de la thrombolyse chez des patients chez lesquels la thrombolyse a été choisie comme mode de reperfusion initial : les données de la littérature semblent soutenir cette hypothèse en sachant que l'ensemble des études ne permet pas de répondre dans quel délai il faut réaliser cette angioplastie [3-5].
- Utilisation de la thrombolyse comme agent facilitant l'angioplastie : l'angioplastie est choisie dès le départ comme le mode de reperfusion préférentiel et accessible par définition.

L'étude internationale ASSENT-4 a évalué cette dernière hypothèse chez les patients admis dans les 6 premières heures d'un IDM aigu avec sus-décalage du ST. L'hypothèse de cette étude était que la réouverture précoce de l'artère par une thrombolyse (TNK ou ténecteplase) avant l'angioplastie permettrait de réduire l'incidence des complications graves (décès cardiovasculaire, récurrence d'infarctus, choc cardiogénique) à 3 mois (J90) (*fig. 1*). Au total, 1 667 patients ont été randomisés entre une thrombolyse précoce (n = 829) et le placebo (n = 838).

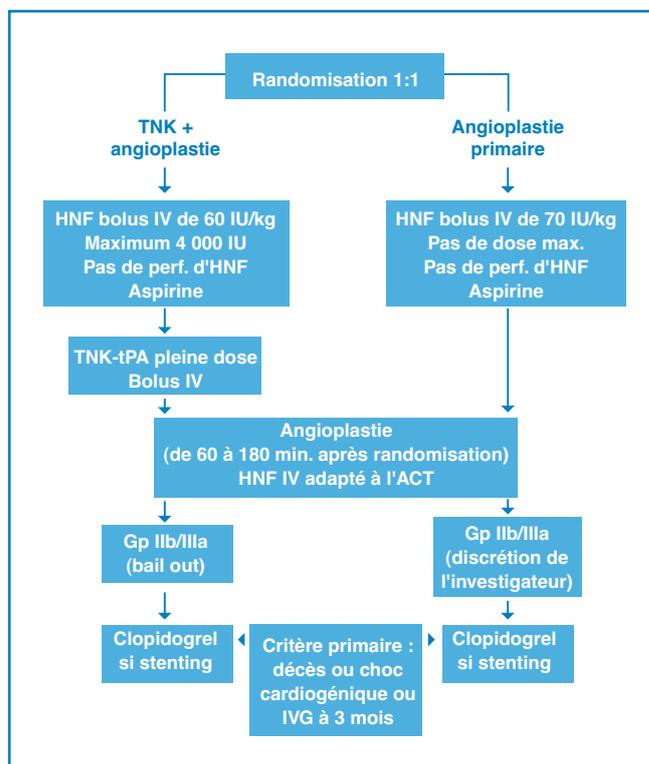


Fig. 1 : Protocole de l'étude.

Les patients recevaient une association d'aspirine et d'héparine non fractionnée (HNF) en adaptant l'héparinothérapie au résultat de l'ACT (activated clotting time). L'utilisation d'anti-Gp IIb/IIIa était proscrite chez les patients randomisés dans le groupe thrombolyse principalement en raison du risque hémorragique de cette association (risque élevé d'hématome intracérébral) alors que leur taux d'utilisation a atteint 49,5 % dans le groupe placebo où elle était laissée à la discrétion de l'investigateur.

Critère de jugement	TNK + angioplastie (%)	Angioplastie seule (%)	p
Décès	6,7	5,0	0,141
Choc cardiogénique	6,1	4,8	0,273
Insuffisance cardiaque	12,1	9,4	0,078

Tableau I : Résultats sur le critère principal.

Critère de jugement	TNK + angioplastie (%)	Angioplastie seule (%)	p
Ré-infarctus	6,1	3,5	0,020
Revascularisation du vaisseau cible	6,6	3,6	0,006
AVC	2,65	0,12	< 0,0001
Hémorragie intracérébrale	1,09	0,12	significative
Saignements majeurs	5,7	4,3	0,217

Tableau II : Critères secondaires de jugement.

Lieu de randomisation	TNK + angioplastie (%)	Angioplastie seule (%)
Hôpitaux avec angioplastie	8,5	5,2
Hôpitaux sans angioplastie	5,3	4,8
Ambulance	3,1	4,1

Tableau III : Mortalité en fonction des délais d'initiation des traitements.

	Hôpitaux avec angioplastie		Hôpitaux sans angioplastie		Ambulance	
	TNK + angioplastie	Angioplastie seule	TNK + angioplastie	Angioplastie seule	TNK + angioplastie	Angioplastie seule
Temps (min.)						
Douleur/randomisation	160	160	130	135	105	105
Randomisation/ballon		95		140		98
Randomisation/TNK	10		12		10	

Tableau IV : Délais d'initiation des traitements dans différents sous-groupes.

Le résultat principal de l'étude est une augmentation significative du critère combiné dans le groupe thrombolyse par rapport au groupe placebo (18,8 % vs 13,7 % ; p = 0,0055) (*tableau I*).

L'observation initiale d'un excès de mortalité dû à une augmentation des ré-infarctus secondaires à des thromboses aiguës de stents et responsable de l'arrêt prématuré de l'étude car très précoce (dès les premières 24 heures) s'atténue avec le temps.

Sur les critères secondaires de jugement, il existe un excès significatif de thrombose aiguë précoce de stent dans le groupe thrombolyse à l'origine de revascularisations urgentes. Enfin, l'augmentation des complications vasculaires cérébrales dans le bras thrombolyse était attendue et correspond aux données de la littérature déjà bien connues (*tableau II*).

Concernant les délais d'initiation des traitements, les patients randomisés durant la phase préhospitalière de la prise en charge ont reçu un traitement de reperfusion plus rapidement par rapport au début des symptômes que ceux randomisés à l'hôpital avec ou sans angioplastie sur site. Cela s'est traduit par une réduction de la mortalité dans ce sous-groupe de patients (*tableaux III et IV*).

2. – Commentaires

Ces données doivent nous faire réfléchir mais pas forcément changer notre fusil d'épaule. Il faut se garder de toute conclusion hâtive sur les raisons de ces résultats inattendus, car ils ne sont que préliminaires et toutes les données n'ont pas été encore digérées. On peut néanmoins faire quelques remarques :

- Premièrement, on est en droit de se demander si la thrombolyse a été efficace. En effet, le taux d'ouverture artérielle

par la thrombolyse était largement en dessous de ce que l'on pouvait attendre (entre 60 et 70 %) avec 43,6 % d'artère ouverte avec un flux TIMI 3 dans le groupe thrombolyse versus 15 % dans le groupe placebo. Cependant, ce taux varie en fonction du lieu de randomisation, allant de 55 % pour ceux randomisés dans l'ambulance à 39 % pour ceux randomisés dans les hôpitaux avec angioplastie sur site. Ces données suggèrent qu'un délai très court entre l'initiation de la thrombolyse et la réalisation de l'angioplastie, soit 104 minutes en moyenne, a été trop court.

- On peut également se demander si tous les patients ont bénéficié également de l'angioplastie. En effet, il est possible que les patients arrivés avec une résolution complète du segment ST (> 70 %) et sans douleur résiduelle n'aient pas le même bénéfice que ceux en échec avéré.
- Enfin, troisièmement, il existe quelques différences entre les deux groupes randomisés qui auraient pu favoriser le traitement placebo. Mais il faut être patient et attendre les résultats définitifs.

3. – Conclusion

Les études CARESSSE et FINESSE évaluent la même hypothèse avec des desseins un peu différents et vont permettre d'affiner les données de ASSENT-4. En attendant, lorsqu'on a la certitude de pouvoir bénéficier d'une angioplastie primaire, le traitement de choix est l'inhibiteur de la Gp IIb/IIIa et en particulier le Réopro. On dispose de deux méta-analyses récentes qui montrent une réduction de la mortalité avec cette molécule dans cette situation particulière de l'IDM aigu pris en charge par angioplastie primaire [6].

■ QUEL TYPE D'ANTICOAGULATION A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS THROMBOLYSÉ ?

1. – Les faits

L'étude CREATE [7] a démontré il y a un an et pour la première fois qu'une anticoagulation prolongée (7 jours) permettait de réduire l'incidence des événements ischémiques artériels dans les suites immédiates d'un IDM thrombolysé (fig. 2).

Les deux études ASSENT-3 et ASSENT-3+ [8] ont démontré que l'énoxaparine à doses curatives réduisait de 30 % l'incidence des ré-infarctus et des ischémies réfractaires par rap-

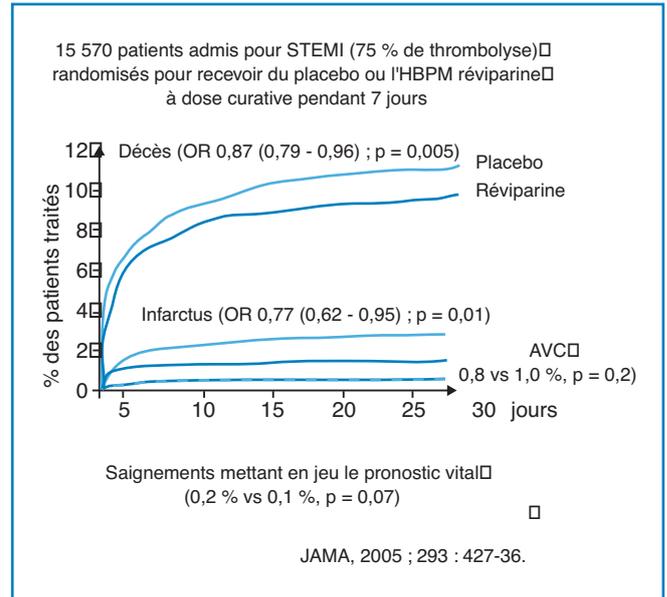


Fig. 2: Etude CREATE.

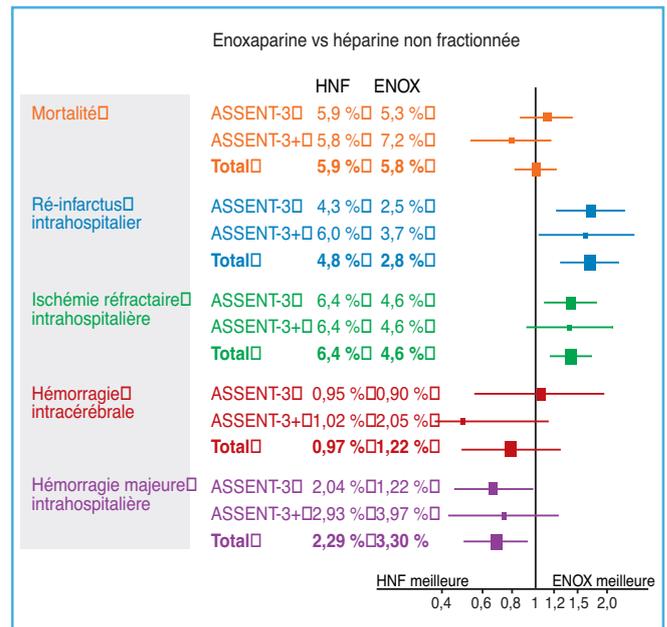


Fig. 3: Etudes ASSENT-3 et ASSENT-3+.

port à l'héparine non fractionnée lorsqu'elle était administrée à la phase aiguë d'un infarctus thrombolysé (fig. 3). Le prix à payer est une augmentation significative des saignements majeurs, et cela plus particulièrement chez la femme et l'insuffisant rénal.

L'étude CLARITY [9] vient de démontrer que le clopidogrel en sus de l'aspirine améliore la perméabilité artérielle de l'in-

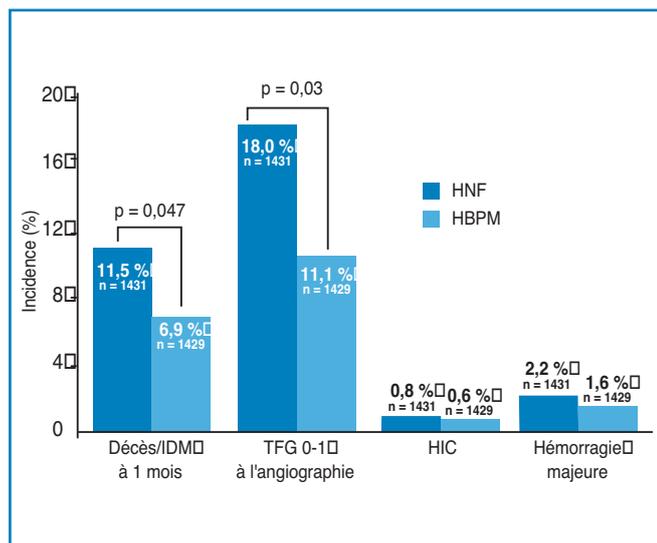


Fig. 4 : HBPM et HNF dans CLARITY.

farctus thrombolysé en prévenant la rethrombose précoce et donc la récurrence d'infarctus. Elle a comparé l'association du clopidogrel (300 mg en dose de charge + 75 mg/j en dose d'entretien pendant la durée de l'hospitalisation) et d'aspirine à de l'aspirine seule chez 3 491 patients admis en phase aiguë d'un infarctus myocardique (< 12 heures) thrombolysé. Le résultat principal est une réduction de 36 % du critère principal de jugement (décès, ré-infarctus, perméabilité artérielle au 7^e jour d'hospitalisation).

Les investigateurs de cette même étude ont comparé les patients ayant reçu de l'héparine non fractionnée à ceux ayant reçu de l'énoxaparine durant la phase hospitalière. Il s'agit d'une analyse rétrospective sans randomisation. Malgré cette limite, les résultats indiquent que l'énoxaparine a une meilleure efficacité pour prévenir la récurrence d'infarctus ou la survenue d'un décès et est associée à une meilleure perfusion de l'artère coronaire coupable par rapport à l'héparine non fractionnée. Ce bénéfice est obtenu sans surcroît de complication hémorragique majeure ou intracérébrale (fig. 4).

2. – Commentaires

Il s'agit de données importantes confirmant que l'amélioration des traitements antithrombotiques à la phase aiguë de l'infarctus thrombolysé permet encore de réduire l'incidence d'événements graves susceptibles de modifier nos pratiques. L'étude randomisée EXTRACT-TIMI 25, seule juge en la matière, permettra de trancher de façon définitive dès le mois de mars prochain à l'ACC (fig. 5).

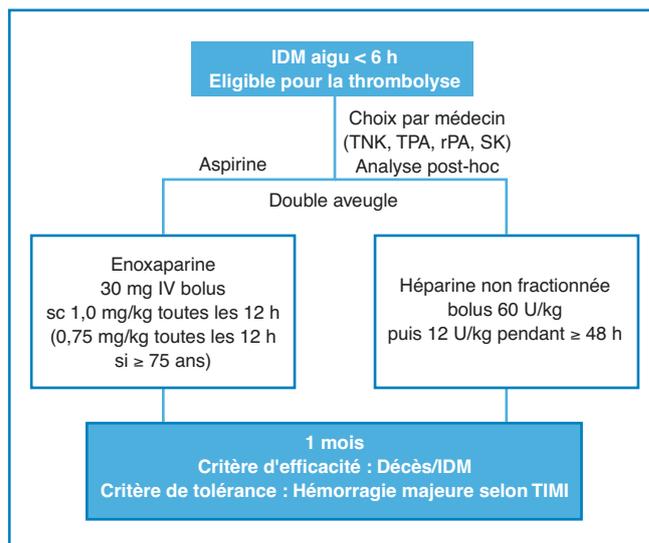


Fig. 5 : Protocole de l'étude EXTRACT-TIMI 25.

II FAUT-IL MODIFIER LE TRAITEMENT PREHOSPITALIER DE L'IDM ?

1. – Les faits

Cette même étude CLARITY a fait l'objet de nombreuses communications sur des données ancillaires intéressantes. L'analyse de la résolution du segment ST, excellent critère pour juger de l'efficacité de la perfusion myocardique après initiation de la thrombolyse, montre que le clopidogrel n'a pas d'effet sur ce paramètre (fig. 6). On peut donc conclure qu'à l'inverse des inhibiteurs de la Gp IIb/IIIa, il n'agit pas sur la restauration du flux coronaire. En revanche, une fois ouverte, le clopidogrel permet de prévenir la ré-occlusion artérielle. Cet effet préventif permet de réduire la mortalité, comme l'a très bien démontré l'étude COMMIT [10].

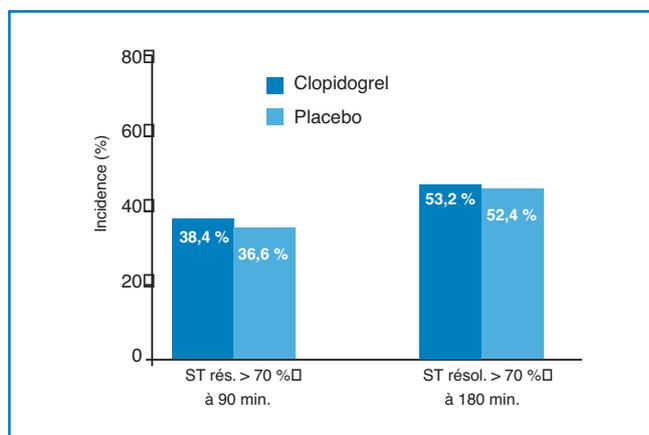


Fig. 6 : Prévention de la ré-occlusion sous clopidogrel.

Prise en charge des patients : ambulance vs non-ambulance		
Prise en charge	Ambulance (n = 216)	Non-ambulance (n = 3275)
Délai symptômes/rando. (heure)	1,9	2,8*
Délai symptôme/fibrinolyse (heure)	1,9	2,8*
Durée des symptômes ischémiques (hours, mean ± SD)	3,7 ± 2,4	5,1 ± 5,3
Délai fibrinolyse/ttt médical (min.)	10	10
Délai angioplastie (heure)	68	87

* p < 0,001 versus patients randomisés dans les ambulants ; valeurs médianes.

Fig. 7 : Délais de prise en charge.

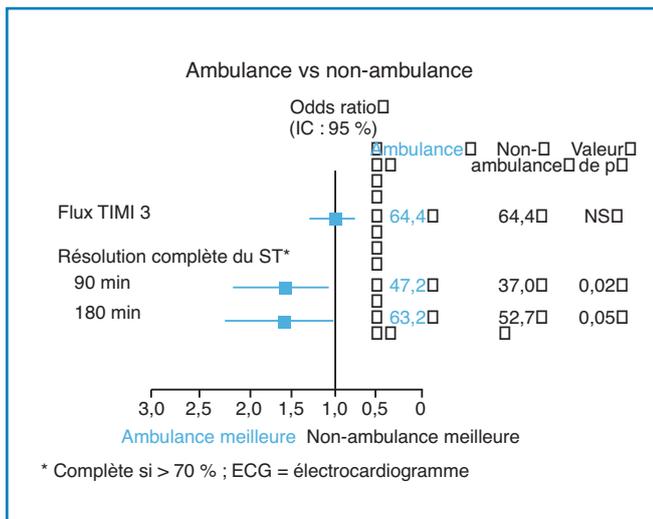


Fig. 8 : Paramètres angiographiques et ECG.

La deuxième analyse intéressante concerne les patients randomisés dans l'ambulance, la majorité de ces patients ayant été inclus par les investigateurs français et plus particulièrement par nos collègues du SAMU. On voit que les délais de prise en charge sont plus courts, comme on pouvait s'y attendre (fig. 7).

La perfusion musculaire est également meilleure en cas de randomisation plus précoce, sans effet cependant sur le taux d'artère ouverte (fig. 8). Ces données sont importantes, car on sait que la résolution du segment ST est étroitement corrélée à l'évolution clinique des patients.

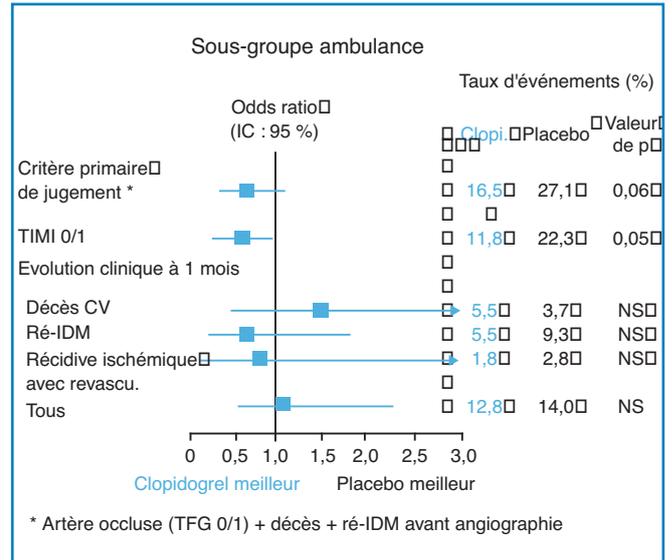


Fig. 9 : Résultats sur l'évolution clinique sous clopidogrel.

Les données cliniques semblent montrer que même dans le contexte de la phase préhospitalière le clopidogrel semble apporter un réel bénéfice clinique (fig. 9).

2. – Commentaires

L'ensemble de ces études ancillaires nous permet de mieux appréhender le rôle exact du clopidogrel dans le cadre de l'infarctus thrombolysé. Il s'agit d'un traitement de la phase préhospitalière qui pourrait donc être initié par les médecins du SAMU, en association avec l'aspirine et l'anticoagulation.

■ ETUDE TITAN-TIMI 34

TITAN-TIMI 34 (Time to Integrilin Therapy in Acute Myocardial Infarction – Thrombolysis in Myocardial Infarction) est une étude randomisée réalisée dans le cadre de l'infarctus avec sus-décalage du ST. Son objectif était de comparer si le délai d'administration d'eptifibatide (Intégrilin) en préhospitalier versus salle de cathétérisme permettait d'améliorer la perfusion coronaire et myocardique avant l'angioplastie primaire.

Le critère primaire de jugement était la mesure du TIMI frame count (équivalent à la mesure du flux TIMI dans l'artère coronaire responsable de l'infarctus). Le critère secondaire de jugement était la mesure du blush myocardique (qui permet la mesure de la perfusion coronaire). Les perfusions coronaires et musculaires sont d'autant plus améliorées que l'administration d'Intégrilin est la plus précoce (tableau V). Ce béné-

Critère de jugement	Préhospitalier	Salle de cathétérisme	p
TIMI frame count (frames, n)	77,5	84,3	0,049
Perfusion musculaire* (%)	24,3	14,2	0,026
*Proportion de patients ayant une perfusion myocardique normale.			

Tableau V : Résultats de l'étude TITAN-TIMI 34.

ficé est obtenu sans surcroît de complications hémorragiques majeures ou mineures.

Commentaires et conclusion

Ces données confirment que :

- Les inhibiteurs de la Gp IIb/IIIa sont des **agents déthrombosants** et donc capables d'ouvrir des artères occluses.
- Les effets des inhibiteurs de la Gp IIb/IIIa sont **tempo-dépendants** comme les traitements de reperfusion et la plupart des antithrombotiques à la phase aiguë de l'IDM.

Ces données confirment également celles obtenues avec le Réopro qui ont démontré que son administration préhospitalière était associée à une augmentation significative du taux d'ouverture des artères et une tendance vers la réduction de la mortalité [11]. Cette classe thérapeutique devrait logiquement faire partie du traitement de la phase préhospitalière quand on a la certitude de pouvoir orienter vers une angioplastie primaire ou quand existe une contre-indication à la thrombolyse préhospitalière.

■ FAUT-IL ANTICOAGULER LES FIBRILLATIONS AURICULAIRES : ETUDE ACTIVE BRAS W

La fibrillation auriculaire concerne environ 10 % des patients au-delà de 70 ans. La complication majeure est l'accident vasculaire cardio-embolique dont on peut évaluer le risque annuel par le score de CHADS (fig. 10).

Ce risque est réduit d'environ 60 % par le traitement anticoagulant oral alors que l'aspirine n'a qu'une efficacité modérée (réduction du risque relatif de 20 %) (fig. 11).

ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) est une étude multicen-

Insuffisance cardiaque Hypertension Age ≥ 75 ans Diabète Antécédents d'AVC/AIT	CHADS ₂ Score	Risque d'AVC
	0	1,9 %
	1	2,8 %
	2	4,0 %
	3	5,9 %
	4	8,5 %
	5	12,5 %
	6	18,2 %

Gage BF. JAMA, 2001 ;
Hart RG et al. Ann Intern Med, 1999.

Fig. 10 : Risque annuel d'AVC en cas d'AC/FA, sans AVK et sans aspirine.

Insuffisance cardiaque Hypertension Age ≥ 75 ans Diabète Antécédents d'AVC/AIT	CHADS ₂ Score	Fréquence d'arrêt cardiaque ASA – ASA + clopi
	0	1,5 – 1,1 %
	1	2,2 – 1,7 %
	2	3,1 – 2,4 %
	3	4,6 – 3,5 %
	4	6,6 – 5,1 %
	5	9,8 – 7,5 %
	6	14,2 – 10,9 %

AVK : - 62 %
ASA : - 22 %
ASA + clopi. : - 40 % (ACTIVE)

Fig. 11 : Risque annuel d'AVC sous aspirine + clopidogrel.

trique, prospective, randomisée, en ouvert avec évaluation en aveugle, destinée aux patients auxquels un traitement anticoagulant est recommandé. Son objectif primaire était d'évaluer la non infériorité de l'association clopidogrel + aspirine versus le traitement standard par anticoagulants oraux dans l'apparition d'un critère composite associant AVC, embolies systémiques non neurovasculaires, IDM et décès cardiovasculaire. Le protocole est présenté sur la figure 12.

Les critères d'inclusion étaient représentés par la présence de fibrillation atriale permanente, persistante ou paroxystique associée à un haut risque d'événements vasculaires (**au moins 1 des critères suivants**) :

- âge ≥ 75 ans,
- HTA traitée,
- antécédents d'AVC, AIT ou embolie non neurovasculaire,
- dysfonction ventriculaire gauche avec fraction d'éjection ventriculaire < 45 %,
- artériopathie des membres inférieurs (antécédents de revascularisation ou claudication intermittente avec index de pression systolique < 0,9),

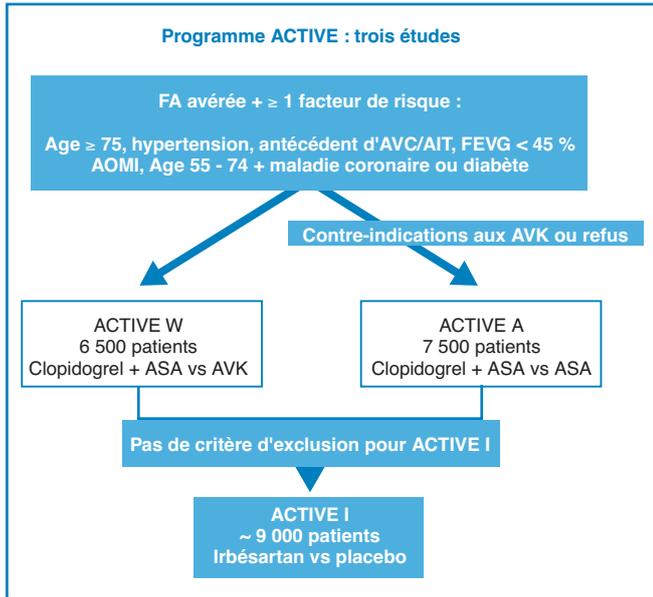


Fig. 12: Protocole du programme ACTIVE.

– âge compris entre 55 et 74 ans **et** soit un diabète de type 1 ou 2 nécessitant un traitement, soit un antécédent d'infarctus du myocarde ou pathologie coronarienne documentés.

Au total, 6 500 patients en fibrillation auriculaire chronique et à haut risque embolique (score moyen de 2) ont été randomisés et suivis pendant 18 mois.

Le résultat principal de l'étude est une augmentation de 45 % du critère primaire de jugement dans le groupe aspirine + clopidogrel par rapport au groupe sous AVK (**fig. 13**).

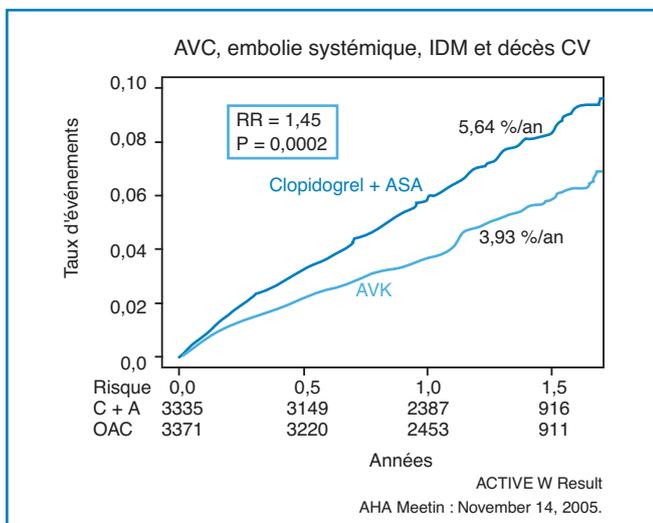


Fig. 13: Résultats sur le critère primaire.

La tolérance mesurée par l'incidence des complications hémorragiques majeures a été retrouvée similaire dans les deux groupes avec un taux annuel de 2,4 % et 2,2 %, respectivement.

La fibrillation auriculaire s'apparente à la maladie veineuse thrombo-embolique et requiert des anticoagulants oraux afin de prévenir le risque cardio-embolique. Ces données sont importantes à prendre en compte chez les patients coronariens porteurs de stents coronariens chez lesquels on sait que les AVK sont peu efficaces pour prévenir la thrombose de stent. Il faut donc a priori chez un patient porteur de stents, a fortiori quand ce sont des stents actifs, en FA, s'orienter vers une triple association d'antithrombotiques dont les risques hémorragiques restent à évaluer prospectivement. ■

Bibliographie

- 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: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 287-96.
- GERSHLICK AH. The Rescue Angioplasty vs Conservative Treatment or Repeat Thrombolysis (REACT) Study. Paper presented at: Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology, March 7, 2004; New Orleans, LA 2004.
- LE MAY MR, WELLS GA, LABINAZ M *et al.* Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolysis Alone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL AMI trial). *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 417-24.
- AVILES FF, ALONSO JJ, CASTRO-BEIRAS A *et al.* Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2004; 364: 1 045-53.
- 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.
- DE LUCA G, SURYAPRANATA H, STONE GW *et al.* Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2005; 293: 1 759-65.
- The CREATE Trial Group Investigators. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA*, 2005; 293: 427-36.
- The ASSENT-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction (The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen). *Lancet*, 2001; 358: 605-13.
- SABATINE MS, CANNON CP, GIBSON CM *et al.* Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*, 2005; 294: 1 224-32.
- CHEN ZM, JIANG LX, CHEN YP *et al.* Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 1 607-21.
- MONTALESCOT G, BORENTAIN M, PAYOT L, COLLET JP, THOMAS D. 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.