

## Les grandes études qui ont fait avancer la pratique clinique ; vers le concept de prise en charge précardiologique des syndromes coronariens aigus

N. ASSEZ<sup>1</sup>, E. WIEL<sup>1,2</sup>, C. ADRIANSEN<sup>1</sup>, W. ABOUKAIS<sup>1</sup>,  
J. HENNACHE<sup>1</sup>, P. GOLDSTEIN<sup>1</sup>

### Points essentiels

- Le seul essai comparatif de thrombolyse et d angioplastie directe reste l'essai CAPTIM.
- CAPTIM a influencé les recommandations internationales.
- C'est à partir des essais conduits en préhospitalier en France que le concept de traitement précardiologique est désormais intégré dans les recommandations internationales.
- Le concept de door to needle est remplacé par celui du premier contact médical. Ce premier contact médical qui peut être préhospitalier marque l'initiation de la stratégie de réperfusion.
- La recherche clinique dans le domaine de l'urgence coronaire et sur le champ du traitement préhospitalier s'est illustré autour de grands essais internationaux publiés : CAPTIM, ASSENT 3, CLARITY, ADMIRAL, ATOLL.
- L'expérience française des traitements préhospitaliers a permis d'autres grands travaux conduits dans d'autres pays. WEST au Canada, ON TIME aux Pays-Bas, CIPAMI en Allemagne.
- La plupart des grands essais aujourd'hui intègrent le traitement préhospitalier : STREAM, EUROMAX, ACCOAST, ATLANTIC.
- La participation préhospitalière aux registres nationaux et internationaux est aujourd'hui acquise. FAST, MULTIPAC.

1. Pôle de l'Urgence, SAMU Régional de Lille, CHRU de Lille, 5, avenue Oscar Lambret, 59037 Lille cedex.  
2. EA 2694, Université Lille Nord de France.

Correspondance : Dr Patrick Goldstein, Pôle de l'Urgence, SAMU Régional de Lille, CHRU de Lille, 5, avenue Oscar Lambret, 59037 Lille cedex. Tél. : (+33) 3 20 44 46 38. Fax : (+33) 3 20 44 49 15.  
E-mail : patrick.goldstein@chru-lille.fr



La maladie coronaire évolue en France comme en Europe en termes de prévalence ces dernières années. La fréquence de l'infarctus du myocarde diminue alors qu'augmentent les syndromes coronariens aigus (SCA) sans augmentation du segment ST que sont l'angor instable et l'infarctus sans onde Q. La prise en charge du syndrome coronarien en phase aiguë est en permanente évolution.

L'infarctus du myocarde aigu (IDM) est en rapport avec une oblitération artérielle aiguë et prolongée d'une artère coronaire ; le plus souvent de nature thrombotique réclamant une reperfusion coronaire la plus précoce possible.

Le traitement de l'infarctus du myocarde repose donc sur deux notions :

- l'artère occluse doit être désobstruée et sa perméabilité doit être maintenue dans le temps ;
- la désobstruction doit être très précoce, en théorie réalisée dans les six premières heures d'évolution de la nécrose et au mieux, dans la première heure.

La prise en charge des SCA requiert un niveau d'expertise élevé à la fois dans le diagnostic mais aussi dans l'application des thérapeutiques qui font l'objet de recommandations précises et régulièrement mises à jour dans la littérature par les différentes sociétés savantes. La stratégie est basée en grande partie sur l'utilisation précoce d'anti-agrégants plaquettaires et d'anticoagulants visant à stabiliser la plaque d'athérome et à limiter la progression du thrombus. L'apparition de nouveaux anti-plaquettaires associée aux choix de stratégies de reperfusion en fonction de l'âge et du risque hémorragique peut rendre complexe la prise en charge préhospitalière des SCA.

S'intéresser à la prise en charge de l'infarctus du myocarde c'est regarder l'évolution de la médecine d'urgence tout particulièrement préhospitalière et mesurer les progrès parcourus depuis deux décennies.

## 1. La théorie de l'artère ouverte : les années GUSTO

De nombreux essais thérapeutiques ont établi l'intérêt des traitements visant à rouvrir l'artère occluse, essentiellement les traitements thrombolytiques. Les premières études concluantes ont été menées au début des années 80, avec l'utilisation intracoronaire des thrombolytiques. La plus importante d'entre elles a ainsi validé le concept d'une reperfusion précoce de l'artère « coupable » (amélioration de la fonction ventriculaire gauche, réduction de la taille de la nécrose et réduction de la mortalité (1)). Ces études ont établi la validité du concept de repermeabilisation précoce de l'artère coupable par le traitement thrombolytique. La baisse de mortalité constatée est liée à la reperfusion coronaire qui permet de limiter l'étendue de l'infarctus avec la streptokinase (2) puis avec le rtPA (3).

Bien que le mécanisme et l'effet bénéfique de la thrombolyse soit connu depuis longtemps, il a fallu attendre l'étude GUSTO I (n = 40 000 patients) pour établir définitivement le lien entre le degré de perméabilité coronaire et l'amélioration du pronostic.

De nombreux essais thérapeutiques avec différents agents fibrinolytiques (streptokinase, rtPA, activateur tissulaire du plasminogène) (4, 5) se sont ensuite succédés mettant en évidence l'intérêt d'une thrombolyse intraveineuse (THIV) pour améliorer le pronostic des IDM par rapport au placebo ou au traitement conventionnel. Leur efficacité respective a fait l'objet de très nombreux essais comparatifs et d'une métaanalyse portant sur 9 études (soit 58 600 patients) (6). GISS1, ISIS 2 ont montré le bénéfice de la THIV à distance à 5 ans et à 10 ans (7). L'effet bénéfique de la THIV est d'autant plus important que la thrombolyse (TH) a débuté précocement avec un gain absolu de 35 vies sauvées pour 1 000 patients traités dans la 1<sup>re</sup> heure (8).

Le bénéfice de la TH est significatif quels que soient l'âge, le sexe et l'existence ou non d'antécédent d'IDM ou d'un diabète mais l'est d'autant plus que le patient est à haut risque (6).

L'étude ISIS-2 (n = 17187) apparaît comme une étude historique (9). ISIS-2 est un grand essai avec un plan factoriel qui a permis de comparer l'action synergique de la thrombolyse (par streptokinase) et un traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine) en association vs placebo. Depuis ISIS-2, l'aspirine fait partie du traitement de base de la maladie coronarienne. Une posologie de 160 à 320 mg réduit le risque d'évolution vers l'infarctus du myocarde (10).

**La théorie de l'artère ouverte validée par GUSTO I** a donc servi de modèle pour l'évaluation des antithrombotiques associés et d'autres méthodes de reperfusion dans l'IDM. Il s'agit d'un essai comparatif de la streptokinase, du rt-PA et de leur association, en combinaison avec l'aspirine (IV ou SC) et l'héparine non-fractionnée (HNF) (IV). Dans GUSTO, le rt-PA (en bolus IV puis perfusion accélérée) s'est montré plus performant que les autres stratégies thrombolytiques, dans toutes les tranches d'âge (au moins jusqu'à 85 ans) (11). De toutes les études, GUSTO avec ses 41 021 patients inclus reste l'étude la plus vaste et la plus emblématique (12). En effet, bien que le mécanisme de l'effet bénéfique de la thrombolyse soit connu depuis longtemps, c'est l'étude angiographique GUSTO I qui a permis d'établir le lien entre le degré de perméabilité coronaire (TIMI 3) et l'amélioration du pronostic (13).

La TH reste efficace dans les états de choc (14). La thrombolyse intraveineuse a incontestablement été une véritable révolution car elle a permis de réouvrir des artères occluses à grande échelle.

## 2. D'autres fibrinolytiques et les essais qui vont faire changer la stratégie de reperfusion

### 2.1. En faveur de la thrombolyse préhospitalière

Au cours de l'infarctus du myocarde, les six premières heures suivant le début de la douleur sont des paramètres essentiels aux stratégies de reperfusion et tout particulièrement à la mise en œuvre d'une thrombolyse dans des délais acceptables

dès la phase préhospitalière. Le gain de survie est d'autant plus important que la reperfusion du myocarde est précoce, complète et durable (15).

Les grandes études multicentriques (EMIP, GISSI, MITI) ont ainsi ouvert la voie à ce qui est considéré aujourd'hui comme un standard thérapeutique : GISSI 1 (7) est en faveur de la thrombolyse précoce chez des patients traités la 1<sup>re</sup> heure et plaide en faveur du développement de la thrombolyse préhospitalière (TPH) pour raccourcir le délai entre le début des symptômes et la réouverture de l'artère. Les études MITI (16), GREAT (17) et surtout EMIP (18) qui a été menée sur 5 469 patients sans limite d'âge et randomisée dans les 6 premières heures d'un IDM aigu avec un bolus IV de 30 U en 5 minutes d'APSAC réalisé à domicile (n = 2 750) ou à l'arrivée à l'hôpital (n = 2 719) vont dans ce sens. L'administration préhospitalière des agents thrombolytiques permet une réduction de la mortalité de 15 % et un gain de temps moyen de 50 min par rapport à la thrombolyse intrahospitalière.

La thrombolyse intrahospitalière est donc un échec de la thrombolyse préhospitalière (19).

La thrombolyse intraveineuse **préhospitalière réalisée** dans les deux heures qui suivent le début des symptômes s'est donc imposée comme méthode de référence (recommandation de classe IA (20).

L'atout majeur réside dans la facilité d'administration des thrombolytiques (IV simple bolus) permettant d'initier la TH dès le domicile (TPH) et d'améliorer le pronostic en raccourcissant d'une heure le délai de mise en route du traitement. Ainsi la TPH a permis de gagner 55 minutes (médiane), injection à 130 min vs 190 min après le début des symptômes diminue de façon significative la mortalité d'origine cardiaque à la fin du séjour hospitalier (8,3 % vs 9,8 %).

En France, la streptokinase agent thrombolytique « historique », a été rapidement remplacée par le rt-PA (Altéplase) à dose accélérée (21). Par la suite différents essais ont comparé de nouveaux thrombolytiques ou de nouveaux modes d'administration, au traitement de référence ainsi que des associations de thrombolytiques, antithrombinique en antiplaquettaires ont pu être évalués dans les grands essais cliniques. S'il semble relativement aisé d'augmenter le taux de reperfusion coronaire, la limite des associations réside dans un risque accru d'accidents hémorragiques (en particulier chez les sujets âgés et les femmes de poids < 60 kg) (22).

La recherche de performance conduit à la simplification des procédures par simple bolus du thrombolytique idéal (23).

Le TNK-TPA (ténecteplase) variant très proche du rtPA de demi-vie prolongée (20 min) et de plus grande fibrinospécificité, a été utilisée en simple bolus (24). Sa tolérance et son efficacité clinique et angiographique associée à l'héparinothérapie IV adaptée au poids a été comparée avec succès à l'alteplase en régime accéléré (25).

Si aujourd'hui, la thrombolyse préhospitalière a largement démontré sa faisabilité, son innocuité, même chez des personnes âgées, lorsqu'elle est réalisée par des équipes entraînées, ne peut à elle seule résumer le traitement initial de l'infarctus. Au contraire, elle doit s'intégrer dans de réelles stratégies dynamiques de prise en charge associant l'angioplastie à l'utilisation précoce des inhibiteurs des glycoprotéines IIb/IIIa, à des doses réduites d'héparine non fractionnée ou d'héparine de bas poids moléculaire.

L'étape suivante a permis de comparer différentes associations de thrombolytiques avec les antiglycoprotéines IIb/IIIa ou les héparines de bas poids moléculaires (HBPM). Dans ASSENT-3 (26) (n = 6 095 patients), la tenecteplase a été associée à trois types de traitements antithrombotiques administrés dans les premières heures de l'infarctus : TNK tPA + héparine non fractionnée (HNF), association 1/2 dose de TNK tPA et abciximab et une pleine dose de TNK tPA associée à l'énoxaparine. La mortalité est équivalente dans les 3 groupes (6 %) mais le taux de récurrence est nettement diminué dans les groupes abciximab et énoxaparine. Toutefois, les hémorragies sévères sont plus fréquentes qu'avec le traitement classique (TNK tPA + HNF) que dans le bras abciximab.

De cette étude, il ressort d'une part que les associations d'antithrombotiques sont plus efficaces et que la combinaison TNK tPA + énoxaparine offre le meilleur rapport efficacité-sécurité, démontrant ainsi la supériorité de l'énoxaparine sur l'HNF (11,4 % vs 15,4 %, RR 0,74 ; p = 0,0002) et son innocuité face aux risques d'hémorragies intracrâniennes (0,9 % vs 0,9 %). Cette association a en outre l'avantage d'être la plus simple à utiliser (bolus d'énoxaparine IV de 30 mg puis 1 mg/kg SC/12 h pendant 7 j minimum + TNK tPA simple bolus).

Si la supériorité de l'énoxaparine sur l'HNF pour prévenir les complications ischémique a été confirmée dans ASSENT-3, la diminution des doses d'héparine IV utilisées avec la thrombolyse a permis de réduire l'incidence des hémorragies intracrâniennes. Le plus faible taux (0,64 %) a été observé dans In-TIME II (n = 13 253 patients), en association avec le rtPA accéléré. Toutefois, ASSENT-3 PLUS (n = 1 639 patients) a révélé un risque accru d'hémorragie intracrânienne sous énoxaparine chez le sujet âgé ayant bénéficié d'une TPH par ténecteplase (2,20 % vs 0,97 % ; p = 0,047) (27).

**Toutefois, EXTRACT-TIMI 25 (Enoxaparin and thrombolysis reperfusion for acute myocardial infarction treatment)** (n = 20 506 patients STEMI et pour lesquels le choix d'une revascularisation par fibrinolyse a été pris) a entériné les résultats avec une adaptation des doses selon un nouveau schéma thérapeutique chez les sujets de plus de 75 ans et les insuffisants rénaux (3/4 de la dose d'énoxaparine SC, insuffisants rénaux : 1 injection/j) pour réduire le risque hémorragique (28).

L'association des antiglycoprotéines IIb/IIIa à des doses réduites de fibrinolytiques dans le cadre de l'infarctus du myocarde a été étudié dans de nombreux essais angiographiques ou cliniques (29).

Cette association de nouveaux inhibiteurs de la coagulation aux agents thrombolytiques permet d'améliorer le processus de lyse du thrombus, de diminuer les réocclusions, d'améliorer la microvascularisation et d'augmenter la sécurité en diminuant le risque hémorragique par diminution de la posologie du thrombolytique. Ils s'intégreront dans un avenir proche aux stratégies de reperfusion pré-hospitalière soit dans le cadre d'une approche purement pharmacologique soit dans le cadre d'une préparation à l'angioplastie.

### 3. Thrombolyse préhospitalière ou angioplastie : CAPTIM ou la Révolution Française

Historiquement, l'angioplastie a été très tôt reconnue comme la méthode de désobstruction au stade aigu de l'infarctus. Les premières études importantes ont comparé la thrombolyse IV à l'angioplastie.

Toutes les études randomisées comparant angioplastie primaire et thrombolyse IV montrent la nette supériorité de la première par rapport à la deuxième en termes de morbi-mortalité hospitalière et de risque de réinfarctus à court et moyen terme (30). Ces résultats sont confirmés dans une métaanalyse (4,7 % de décès vs 7,8 % ; récurrence d'infarctus 7,8 % vs 11,6 %) (31).

Toutefois, le choix entre la thrombolyse et l'angioplastie est une question de délais (délai écoulé depuis l'apparition des symptômes d'une part, délai de transport jusqu'à une structure hospitalière d'autre part). Pour les patients pris en charge dans les 2 heures suivant l'apparition des symptômes, une TPH est préférable ; de même pour les patients pris en charge à plus d'une heure de transport d'un centre hémodynamique.

L'étude CAPTIM (*Comparison of Angioplasty and Pre-hospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction*) a inclus 840 patients pris en charge par des équipes SMUR dans les 6 premières heures de l'IDM. Cette étude a montré que l'angioplastie et la TPH, suivie d'angioplastie si nécessaire, sont équivalentes en termes d'efficacité (jugée sur le nombre de décès, de récurrences d'IDM et de survenue d'AVC) à 30 jours et à un an chez les patients traités par TPH par rapport à ceux traités par angioplastie (32). Ces données sont confirmées par le registre français USIC 2000 dans lequel les résultats constatés avec la thrombolyse préhospitalière se comparent favorablement à ceux de l'angioplastie (33).

### 4. Contre l'angioplastie facilitée

ASSENT-4, qui avait pour objectif de comparer l'angioplastie facilitée primaire « classique » à l'angioplastie « facilitée » par l'administration préalable de TNK à dose standard associée à l'aspirine et à l'HNF, a été interrompue prématurément (n = 1900) en raison d'une surmortalité hospitalière (6 % dans le groupe angioplastie facilitée vs 3 %, p = 0,0105). Cette étude aboutissait à la conclusion qu'il ne faut pas faire d'angioplastie après une pleine dose de ténecteplase (TNK)

couplée à des antithrombotiques dans les 3 heures suivant le début des symptômes d'un infarctus (avec élévation de ST) car on a plus de complications majeures qu'avec l'angioplastie primaire (34). Plus récemment, FINESSE initialement prévue pour inclure 3 000 patients a été achevée prématurément du fait des difficultés d'inclusion. 2 452 patients présentant un SCA avec sus-décalage du segment ST de moins de 6 heures ont été randomisés entre trois stratégies : 1) angioplastie facilitée par 1/2 dose de reteplase, en association à l'abciximab, 2) angioplastie facilitée par abciximab (avant l'angioplastie si possible en préhospitalier), 3) angioplastie conventionnelle avec transfert immédiat du patient en salle de cathétérisme. FINESSE puis CARRESS ont signé la fin du concept d'angioplastie facilitée en raison du sur-risque hémorragique (35, 36).

## 5. Les derniers grand essais

Ils ont pour but d'établir l'environnement pharmacologique optimal encadrant la reperfusion coronaire par thrombolyse et/ou par angioplastie.

En particulier ont fait l'objet d'études randomisées les anticoagulants (HNF vs HBPM, le fondaparinux, la bivalirudine) et les antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, anti-GPIIb/IIIa).

L'aspirine, connue depuis longtemps, est le traitement de routine administrée dès que possible à tous les patients, *per os* (150-325 mg) ou en intraveineux (250 mg). Aux cours de cette dernière décennie, les essais cliniques ont eu pour but d'évaluer l'apport de nouveaux traitements antithrombotiques, en complément de la aspirine (l'aspirine, depuis faisant partie du traitement de base de la maladie coronaire aiguë). Depuis ISIS-2, de nouveaux antiagrégants antiplaquettaires sont apparus. Parmi les thérapeutiques associées, les thiénopyridines et les nouveaux inhibiteurs de l'aggrégation plaquettaire peuvent légitimement être utilisés par les médecins urgentistes.

Le clopidogrel a été particulièrement étudié dans deux essais : CLARITY et COMMIT (vaste étude de morbi-mortalité). L'étude CLARITY (37) avait pour objectif d'apprécier la perméabilité de l'artère coupable dans les jours suivant un traitement par thrombolyse. Elle a inclus 3000 patients traités par aspirine et thrombolyse, randomisés entre clopidogrel 300mg puis 75 mg/j et un placebo. Cette étude apporte des réponses concernant l'association du clopidogrel à la thrombolyse, quel que soit le fibrinolytique utilisé. Le critère principal de l'étude (critère combinés de mortalité, récurrence de l'IDM et la survenue d'un AVC) est significativement amélioré (15 % vs 27 %,  $p < 0,001$ ). Le bénéfice est principalement lié à une amélioration du taux de reperfusion coronaire à la coronarographie. En effet, dans le sous- groupe CLARITY-Ambulance TIMI 28 (38), largement implémenté par les inclusions françaises, il a été constaté que plus l'administration est précoce, plus le niveau de résolution du segment ST est élevé à 90 minutes et à 180 minutes. Or, la résolution du segment ST est un excellent indicateur tant de la reperfusion que de la mortalité.

Dans le registre FAST MI l'administration préhospitalière d'une dose de charge de clopidogrel (600 mg) s'accompagne d'une baisse de la mortalité à 30 jours : 2,9 % vs 8,2 % avec une survie à 1 an de 93 % vs 86 %,  $p = 0,008$ . Ce bénéfice s'accompagne d'un risque hémorragique négligeable. L'administration préhospitalière du traitement, quand elle est réalisée, diminue la mortalité. Cette différence se retrouve tant pour le clopidogrel que l'aspirine que pour les HBPM (39). L'évolution du traitement antiagrégant plaquettaire dans le SCA a permis de réduire la survenue d'événement ischémique de 22 % avec la monothérapie par aspirine.

## 6. Les anticoagulants intégrés dans la stratégie préhospitalière précoce

L'**énoxaparine** en raison de son efficacité et de son innocuité, s'est imposée comme l'HBPM de référence, avec un bénéfice clinique et une réduction significative du risque de décès ou de récurrences d'infarctus (40). Sa tolérance a été confirmée lors d'une vaste méta-analyse (40). Elle est actuellement recommandée en préhospitalier à tous les patients qui reçoivent un traitement fibrinolytique.

**ATOLL** (essai randomisé multicentrique incluant 910 patients, le plus souvent en préhospitalier et comparant l'HNF à la dose de 50-70 UI/kg IV si des GP IIb/IIIa étaient administrés ou de 70-100 UI/kg en l'absence de GP IIb/IIIa et l'énoxaparine IV à la dose de 0,5 mg/kg, avec ou sans GP IIb/IIIa, sans monitoring de l'anticoagulation) vient d'en valider la légitimité (bénéfice clinique net 10,2 % sous énoxaparine vs 15 % sous HNF) pour les patients admis en angioplastie directe (0,5 mg/kg puis 0,1 ml/kg en SC) (41).

Au cours de ces dernières années, l'intérêt des nouveaux antiagrégants plaquetitaires a été largement souligné dans le contexte de l'angioplastie primaire. L'efficacité du traitement par **abciximab** dans l'infarctus aigu traité par angioplastie primaire avait notamment été démontrée dans l'étude **ADMIRAL** (42). *ADMIRAL (Abciximab Before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-term follow-up)*, étude prospective randomisée en double aveugle vs placebo sur 300 patients a permis l'usage des anti-GPIIb/IIIa dans l'ambulance du SMUR. Elle confirme que le bénéfice de l'abciximab avant stenting obtenu à J30 (6 % vs 14,6 %,  $p < 0,01$ ) et à 6 mois (7,4 % vs 15,9 % ;  $p < 0,02$ ) se poursuit trois ans après la revascularisation (flux TIMI 3 immédiat : 95,1 % vs 86,7 % et à distance 94,3 % vs 82,8 % à 6 mois) avec une réduction identique du risque absolu des événements cliniques la mortalité toutes causes est de 9,1 % dans le groupe prétraité par abciximab alors qu'elle s'élève à 12,2 % dans le groupe contrôle, bien que statistiquement non significatif, ce bénéfice absolu en survie de 3,1 % est plus marqué dans les infarctus avec élévation du segment ST. L'utilisation de l'abciximab s'accompagne d'une augmentation du risque hémorragique mais sans aggravation du risque d'hémorragie intracérébrale. L'efficacité des inhibiteurs de glycoprotéines IIb/IIIa chez des patients recevant une plus forte



dose de charge de clopidogrel méritait d'être explorée. L'étude **On-TIME 2** a inclus des SCA ST + de moins de 24 heures (43). Tous ont reçu de l'aspirine et une dose de charge de 600 mg de clopidogrel. Dans un groupe, les patients recevaient du tirofiban en préhospitalier ; dans le second, ils n'en recevaient pas ou un placebo. Tous étaient transférés en salle de coronarographie pour une ICP et recevaient du tirofiban au cours de l'angioplastie. Le groupe tirofiban préhospitalier était supérieur au groupe contrôle pour les critères ECG de reperfusion ou pour les événements cliniques majeurs sans augmentation des événements hémorragiques. Le bénéfice du tirofiban porte surtout pour les patients dont la douleur avait débuté dans les 75 minutes. Cependant, FINESSE a montré qu'il n'y a pas de bénéfice à J90 à utiliser les anti-GPIIb/IIIa avant d'arriver en salle de cathétérisme, ainsi les recommandations ne sont pas en faveur d'une dose de charge d'anti-GPIIb/IIIa en préhospitalier dans l'IDM traité par angioplastie primaire.

## 7. Des grands essais aux registres

Aux travers des registres nationaux (FAST-MI, Stent for Life), **l'évaluation des pratiques professionnelles** est un nouveau défi permettant de conduire aux changements des stratégies nécessaires à la prise en charge de ces SCA. Ces registres constituent le lien indispensable entre les essais cliniques et la pratique quotidienne. La stratégie française est évaluée depuis plusieurs années déjà par les registres régionaux (ESTIM (44), E-MUST (45)) puis nationaux.

**FAST-MI** (*French registry on acute ST-elevation and non ST-elevation myocardial infarction*) est un registre (sur 223 cliniques et hôpitaux, soit 60 % des institutions françaises) des patients hospitalisés dans les 48 h suivant le début d'un IDM, avec ou sans sus-décalage ST, pendant 1 mois. Il a montré que l'angioplastie primaire est devenue le premier mode de revascularisation. La mortalité hospitalière (à J5) a franchement diminué en dix ans (8,3 % en 1995, à 6,6 % en 2000 et 4,3 % en 2005). Pour les patients thrombolysés, elle est passée de 5,8 % en 1995, à 5,5 % en 2000 et 2,6 % en 2005) et chez les patients qui n'ont eu aucune reperfusion, on note également une baisse de la mortalité très nette (11 % en 1995 à 8 % en 2000 et 6,7 % en 2005). Cette amélioration est liée aux médicaments et à la prise en charge globale. On voit qu'aujourd'hui, un patient non reperfusé a la même mortalité précoce qu'un patient revascularisé par angioplastie primaire en 1995 (6,7 % vs 6,9 %).

**FAST MI 2010** se poursuit actuellement et va permettre le suivi à long terme (à 6 mois, à un an puis pendant 10 ans) des 3500 patients ayant accepté de participer à l'étude. Enfin les premiers résultats de l'observatoire français « **Stent for Life** » montrent, à l'échelle de 5 départements, la persistance de certaines faiblesses dans la prise en charge des infarctus en France, avec un taux d'angioplastie primaire de 64 % seulement, et un taux d'appel au « 15 » de 50 %.

## 8. L'Histoire continue

L'étude STREAM (46) qui compare la fibrinolyse avec angioplastie différée à l'angioplastie primaire nous permettra peut-être d'en savoir plus sur ce délai « optimal » entre la thrombolyse réussie et l'angioplastie. **EUROMAX** (*EUROpean aMbulance AngioX trial*) basé sur le design bivalirudine + ICP < 2 h vs standards de soins dans les IDM ST+ et les SCA à haut risque est une étude randomisée qui va évaluer la bivalirudine pour les STEMI en préhospitalier : 4 600 patients sont prévus et les résultats attendus pour 2012 (47). Des études cliniques sont actuellement en cours sur les NSTEMI à troponine positive pour préciser la place du prasugrel en préhospitalier (**ACCOAST**).

## 9. Conclusion

Les grands essais thérapeutiques ont incontestablement fait accomplir des progrès considérables à la cardiologie et la prise en charge de l'urgence coronaire par les urgentistes au cours de ce dernier quart de siècle. Toutefois, certaines méritent d'être nuancées et pose la question de leur validité dans la vie quotidienne. En effet, les patients recrutés et sélectionnés pour ces essais ont toujours un profil particulier qui ne reflète que très partiellement les situations cliniques de la « vraie vie ». Certains sujets en sont souvent exclus (femmes, sujets âgés, les polyopathologies dont l'insuffisance rénale) du fait d'un profil de risque (notamment hémorragique). À l'avenir, la participation des sujets âgés à ces protocoles devraient permettre une approche plus réaliste des phénomènes ischémiques vs hémorragiques dans une population « vieillissante ». C'est pourquoi il paraît essentiel de confronter les résultats de ces études prospectives et randomisées aux données issues des registres et de l'observation des pratiques cliniques quotidiennes et à certaines techniques permettant de vérifier si l'application des recommandations s'accompagne bien d'un bénéfice clinique réel.

Beaucoup de progrès ont déjà été accomplis dans les traitements et le pronostic. Mais il en reste encore beaucoup à faire dans les circuits de prise en charge pour optimiser l'accès à la reperfusion au plus grand nombre et compte tenu du nouvel arsenal thérapeutique anticoagulant et antiagrégant mis à disposition des urgentistes.

## Références

1. Simoons M.L., Serruys P.W., van Brand M. et al. Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction *Lancet* 1985 ; 2 : 578-581.
2. ISAM Study Group: A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 1465-1471.
3. The European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator, F Van de Werf and AER Arnold, Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct left ventricular function, and survival in acute myocardial infarction. *Br Med J* 1988 ; 297 : 1374-1379.

4. Rovelli C., de Vita C., Feruglio G.A. et al. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986 ; 1 : 397-402.
5. ISIS 2 (Second international study of Infarct Survival collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS 2. *Lancet* 1988 ; 2 : 349-360.
6. FTT collaborative group Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Lancet* 1994 ; 343 : 311-322.
7. Franzosi M.G., Santoro E., De Vita C. et al. On behalf of the GISSI Investigators Ten-Year Follow-Up of the First Megatrial Testing Thrombolytic Therapy in Patients With Acute Myocardial Infarction Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto-Study. *Circulation* 1998 ; 98 : 2659-2665.
8. Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W., Simoons M.L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996 ; 348 : 771-775.
9. ISIS 2 Second international study of Infarct Survival collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS 2. *Lancet* 1988 ; ii : 349-60 The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 673-682.
10. Yusuf S., Wittes J., Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II unstable angina. Heart failure, primary prevention with aspirin and risk modification. *JAMA* 1988 ; 260 : 2259-2263.
11. White H.D., Barbash G.I., Califf R.M. et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Result from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996 ; 94 : 1826-1833.
12. Gore J.M., Granger C.B., Simoons M.L. et al. Stroke after Thrombolysis: Mortality and Functional Outcomes in the GUSTO-I Trial. *Circulation* 1995 ; 92 : 2811-2818.
13. Ross A.M., Coyne K.S., Moreyra E. et al. Extended Mortality Benefit of Early Post-infarction Reperfusion. *Circulation* 1998 ; 97 : 1549-1556.
14. Hochma J.S., Sleeper L.A., Webb J.G. et al. Early Revascularization in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999 ; 344 : 625-634.
15. Newby L.K., Rutsch W.R., Califf R.M. et al. For the Gusto-1 investigators. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 1646-1655.
16. Weaver W.D., Cerqueira M., Hallstrom A.P. et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *J Am Med Assoc* 1993 ; 270 : 1211-1216.
17. Rawles J. Halving of mortality at 1 year by domiciliary thrombolysis in the Grampian Region Early Anistreplase Trial (GREAT). *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 23 : 1-5.
18. The European Myocardial Infarction Project (EMIP) Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 383-389.
19. Morrisson L.J., Verbeek P.R., Mc Donald A.C. et al. Mortality and pre hospital thrombolysis for acute myocardial infarction. A Meta-analysis. *JAMA* 2000 ; 283 : 20 : 2686-2892.

20. Linderer T., Schroder R., Arntz R. et al. Prehospital thrombolysis: beneficial effects of very early treatment on infarct size and left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 126 : 832-839.
21. The Gusto Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 673-682.
22. The global use of strategies to open occluded coronary arteries (Gusto III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1118-1123.
23. Wallentin L.C. Reducing time to treatment in acute myocardial infarction. *Eur J Emerg Med* 2000 ; 7 : 217-227.
24. Assessment of the safety and efficacy of new thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. *Lancet* 1999 ; 354 : 716-722.
25. Assessment of the safety and efficacy of new thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. *Lancet* 1999 ; 354 : 716-722.
26. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (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. *Lancet*. 2001 ; 358 : 605-613.
27. Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W. et al. Efficacy and Safety of Tenecteplase in Combination With the Low-Molecular-Weight Heparin Enoxaparin or Unfractionated Heparin in the Prehospital Setting. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS Randomized Trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2003 ; 108 : 135-142.
28. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. et al. For the EXTRACT-TIMI 25 investigators. Enoxaparin *versus* unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1477-1488.
29. GUSTO V investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition : the GUSTO V randomized. *Lancet* 2001 ; 357 : 1905-1914.
30. Grines C.L., Browne K.F., Marco J. et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993 ; 338 : 673-679.
31. Weaver D.W., Simes J., Betriu et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A quantitative review. *JAMA* 1997 ; 278 : 2093-2098.
32. Bonnefoy E., Lapostolle F., Leizorovicz A. et al. On behalf of the CAPTIM study group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction a randomized study. *Lancet* 2002 ; 360 : 825-829.
33. Danchin N., Vaur M., Genès N. et al. Treatment of myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the « Real World » one-year results from a nationwide french survey. *Circulation* 1999 ; 99 : 2639-2644.
34. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4PCI): randomised trial. *Lancet* 2006 ; 367 : 569-578.
35. Ellis S. Final results of the FINESSE (Facilitated Intervention with Enhanced reperfusion Speed to Stop Events) trial: evaluation of abciximab + half dose reteplase, abciximab

- alone, or placebo for facilitation of primary PCI for ST elevation MI. Abstract 1760. Congrès de la Société Européenne de Cardiologie, septembre 2007, Vienne, Autriche.
36. Di Mario C. et coll. Randomised evaluation of routine transfer for urgent PCI or local management for patients admitted with STEMI to centres without PCI facilities initially treated with reteplase, heparin and abciximab (CARESS in AMI). Hot Line II, Congrès de la Société Européenne de Cardiologie, septembre 2007, Vienne, Autriche.
  37. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1179-1189.
  38. Verheugt F.W., Montalescot G., Sabatine M.S. et al. Prehospital fibrinolysis with dual antiplatelet therapy in ST-elevation acute myocardial infarction: a substudy of the randomized double blind CLARITY-TIMI 28 trial. *J Thromb Thrombolysis* 2007 ; 23 : 173-179.
  39. Danchin N., Coste P., Ferrieres J. et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008 ; 118 : 268-276.
  40. Murphy S.A., Gibson C.M., Morrow D. et al. Efficacy and safety of the low-molecular-weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007 ; 28 : 2077-2086.
  41. Montalescot G., Zeymer U., Silvain J. et al. ATOLL Investigators. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011 ; 378 : 693-703.
  42. ADMIRAL investigators. Three-year duration of benefit from abciximab in patients receiving stents for acute myocardial infarction in the randomized double-blind ADMIRAL study. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1895-1903.
  43. Van't Hof AWJ, ten Berg J.M., Heestermans T. et al. Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008 ; 372 : 537-546.
  44. Charpentier S., Celse D., Cambou J.P. et al. Évaluation des stratégies thérapeutiques dans l'infarctus du myocarde : le registre ESTIM Midi Pyrénées. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2005 ; 98 : 1155-1119.
  45. Lapandry C., Laperce T., Lambert Y. et al. Prise en charge préhospitalière des syndromes coronaires aigus ST + en Île-de-France. Le registre E- MUST. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2005 ; 98 : 1137-1142.
  46. Armstrong P.W., Gershlick A., Goldstein P. et al. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. STREAM Steering Committee. *Am Heart J* 2010 ; 160 : 30-35.
  47. Widimsky P., Wijns W., Fajadet J. et al. Reperfusion therapy for ST acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010 ; 31 : 943-957.