

# **SYNDROME CORONARIEN AIGU : ANGIOPLASTIE, THROMBOLYSE, LES DEUX ?**

**Agnès De Letter (1), David Sapir (1), Sandrine Beauvoit (1) , Jean-Pierre Tourtier (2), Frédéric Lapostolle (3), Karim Tazarourte (1)**

(1) SAMU 77, hôpital Marc Jacquet, 77000 Melun

(2) DAR Hôpital d'instruction des armées Val de Grâce 75000 Paris

(3) SAMU 93, hôpital Avicenne, 93009 Bobigny

## **INTRODUCTION**

Le pronostic des patients présentant un syndrome coronaire aigu (SCA) avec sus-décalage du segment ST (ST+) est principalement dépendant du temps écoulé entre le début de la douleur et l'initialisation de la reperfusion myocardique [1]. Celle-ci dépend avant tout, mais pas exclusivement, de la réouverture de l'artère coronaire occluse. Ce délai « début de la douleur-initialisation de la reperfusion » est devenu le pivot décisionnel des algorithmes de prise en charge proposés par les recommandations [2]. Il est démontré que ce délai est plus déterminant que la méthode de reperfusion utilisée qu'elle soit mécanique (angioplastie) ou pharmacologique (fibrinolyse) [3]. L'angioplastie est supérieure à la fibrinolyse pour réouvrir une artère coronaire occluse ; dans l'étude ASSENT 4 la coronaire occluse était réouverte (grade TIMI 3) à 90 min pour 85 % des angioplasties et 45 % des fibrinolyse réalisées [4]. Toutefois l'administration d'une fibrinolyse pré-hospitalière permettait de gagner plus d'une heure par rapport à l'angioplastie (délai douleur-fibrinolyse 155 min vs 255 min pour délai douleur-angioplastie) [4]. Les patients vus les deux premières heures suivant le début de la douleur sont les plus à même de tirer bénéfice d'une fibrinolyse pré-hospitalière.

Dans l'étude française CAPTIM, parmi les patients pris en charge moins de deux heures après le début de la douleur, la fibrinolyse et l'angioplastie avaient une issue pronostique similaire à J30 (mortalité 9,7 % vs 12,6 % pour l'angioplastie, ns) et un suivi à 5 ans très en faveur de la fibrinolyse pré-hospitalière (mortalité de 5,8 % vs 11,1 % pour l'angioplastie  $p < 0,04$ ) [5, 6]. Une des conditions du bon pronostic était de détecter précocement les échecs de la fibrinolyse pour entreprendre immédiatement une angioplastie de sauvetage [7]. L'échec d'une fibrinolyse est caractérisé par la persistance du ST+ à l'ECG 90 minutes après l'injection du bolus. Pour optimiser le temps de réalisation d'une éventuelle angioplastie de sauvetage, les recommandations préconisent

d'adresser systématiquement en centre cardiologique capable de réaliser une angioplastie tout patient ayant bénéficié d'une fibrinolyse [2]. Quelle que soit la technique de reperfusion proposée, l'adjonction dès la phase pré-hospitalière d'un traitement anti-thrombotique adjuvant a démontré son intérêt pronostique [8, 9].

Les traitements de reperfusion myocardique ne résument pas la prise en charge du SCA ST+. L'amélioration du pronostic de ces patients passe par une chaîne de soins qui comprend 4 maillons :

- L'éducation du patient pour que l'alerte soit précoce.
- La qualité de la régulation médicale du SAMU pour un envoi sans délais de moyens adaptés.
- Une démarche diagnostique pré-hospitalière de qualité.
- Et enfin la mise en place et le développement d'une filière de soins [2].

La défaillance de l'un des maillons a pour constante conséquence un retard dans la reperfusion coronaire des patients.

## **1. L'ÉDUCATION DU PATIENT**

L'appel direct du patient au SAMU-Centre 15 est associé à des délais de prise en charge courts [10]. En Ile-de-France, ce délai est de 60 minutes environ. Il est de 3 heures lorsque le patient passe par son médecin traitant ou son cardiologue [10]. C'est la raison pour laquelle les recommandations préconisent l'appel précoce et direct au SAMU-Centre 15 en cas de douleur thoracique (niveau Ia) [2]. En informer les patients à risque coronarien relève de la prévention primaire, au même titre que les traitements médicamenteux et les règles hygiéno-diététiques.

## **2. LA RÉGULATION MÉDICALE DU SAMU**

Une régulation de qualité signifie qu'aucun patient avec un syndrome coronaire qui appelle le SAMU ne doit « passer à travers les mailles du filet » de la régulation. Le contraste est saisissant entre le nombre de patients avec un SCA ST+ pris en charge par le SAMU et le nombre d'appels reçus au SAMU-Centre 15. Le risque est grand de ne pas identifier ces patients. Pour éviter cet écueil, il convient d'appliquer la règle suivante : « le doute doit bénéficier au patient ». En d'autres termes, si l'hypothèse du syndrome coronaire n'a pas pu être écartée lors de la phase de régulation téléphonique, le patient avec une douleur thoracique doit bénéficier d'un ECG diagnostique et de la capacité d'entreprendre une fibrinolyse dans un délai bref. Cette recommandation est classée IIa dans les recommandations européennes 2010 [2]. Le plus souvent, cela suppose l'envoi d'une unité mobile hospitalière (UMH) du service médical d'urgence et de réanimation (SMUR) le plus proche. Il est démontré qu'un patient admis aux urgences générales d'un hôpital pour SCA ST+ aura un risque de morbi-mortalité plus élevé que celui pris en charge par le SAMU et introduit dans une filière de soins spécifique [11].

## **3. LA DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE PRÉ-HOSPITALIÈRE**

L'ECG est la base de la stratégie diagnostique. Il doit être réalisé dans les 10 minutes après le premier contact médical et doit comporter 18 dérivations [2]. Son utilisation suppose une formation optimale et continue des médecins urgentistes. Cette formation ne peut pas se limiter à la connaissance des signes les

plus classiques du syndrome coronaire. D'autres anomalies, plus subtiles ou plus récemment décrites doivent être identifiées comme par exemple l'identification d'un SCA ST+ en présence d'un bloc de branche gauche connu [12].

Le dosage de la troponine n'a pas sa place dans la prise en charge du SCA ST+. Cela ne peut que retarder la décision de désobstruction. Les examens vasculaire (gros vaisseaux et veines des membres inférieurs), pulmonaire et abdominal complètent, selon les circonstances, l'examen cardiaque. La recherche de complications ne doit pas être omise. Une surveillance électrocardioscopique continue, la présence d'un défibrillateur portable, deux voies veineuses périphériques de bon calibre, un traitement antalgique et, si besoin, anxiolytique font partie du minimum requis lors de la prise en charge pré-hospitalière. L'oxymétrie de pouls guide la prescription de l'oxygénothérapie.

#### **4. LA FIBRINOLYSE**

La fibrinolyse est effectuée par des agents qui convertissent le plasminogène plasmatique inactif en une enzyme fibrinolytique active, la plasmine [13]. Les agents fibrinolytiques anciens avaient comme défaut une tendance à être inactivés par l'inhibiteur physiologique de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et un manque de spécificité pour le substrat avec, pour conséquence la tendance à lyser aussi bien la fibrine que le fibrinogène, générant un risque hémorragique non négligeable [13]. Ces problèmes ont été surmontés avec le tenecteplase, activateur du plasminogène humain. Les mutations dans deux sites de la molécule d'alteplase ont permis d'atteindre une spécificité pour la fibrine 15 fois plus forte, de réduire de 80 fois l'affinité pour le PAI-1 et d'augmenter de 6 fois la demi-vie plasmatique. Ces modifications des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques font que la tenecteplase est actuellement l'agent thrombolytique de premier choix [13]. Non seulement la tenecteplase présente de faibles risques de complication hémorragique et de résistance à l'inactivation du PAI-1, mais elle présente l'avantage de pouvoir être administrée facilement sous forme de bolus, avec un calcul des doses simple et une faible antigénicité. L'hémorragie grave, en particulier cérébrale, est la complication majeure d'un traitement par fibrinolytique. Dans toutes les études 1 % des patients subiront une hémorragie intracérébrale après fibrinolyse [4]. Un certain nombre de contre-indication découle de ce risque. Il faut mettre ce risque en balance avec le bénéfice d'un reperfusion myocardique sans angioplastie rapidement disponible.

#### **5. L'ANGIOPLASTIE**

A la différence d'une fibrinolyse, l'angioplastie est opératoire et centre-dépendant [14]. Les recommandations préconisent pour chaque opérateur une activité minimale de 75 angioplasties par an dont au moins 11 concernant un SCA ST+ à la phase aigue, et pour chaque centre plus de 400 angioplasties par an dont au moins 36 angioplasties directes (sans fibrinolyse initiale) pour SCA ST+ [2]. Le délai de réalisation d'une angioplastie influe sur la mortalité. Dans l'étude de Pinto et al. un délai de plus de 120 minutes pour réaliser l'angioplastie entraîne une surmortalité [15]. Dans le sous groupe des patients admis moins de 2 heures après le début de la douleur, un délai de plus de 90 minutes pour réaliser l'angioplastie fait perdre son bénéfice [15]. Le délai « porte-angioplastie » est un marqueur majeur de qualité de prise en charge du centre.

Le délai « premier contact médical diagnostic - réalisation de l'angioplastie » est devenu le pivot des recommandations 2010 [2]. L'estimation parfois approximative des délais peut induire une perte de chance. Cela implique d'établir préalablement une stratégie tenant compte des conditions géographiques, sociales et urbaine du territoire de santé concerné.

## **6. LE CHOIX DE LA STRATÉGIE DE REPERFUSION**

Le choix de la stratégie de reperfusion doit être préhospitalier [2]. Il se fait en fonction d'une estimation des délais entre le premier contact médical ayant fait le diagnostic et le délai d'accès à l'angioplastie (et non pas le délai d'arrivée en centre de coronarographie) ainsi que le début des symptômes [2]. [2].

Le transfert direct en salle de coronarographie, est la règle et réduit les délais de reperfusion [15]. Les recommandations européennes 2010 proposent les algorithmes décisionnels suivants [2].

- En l'absence de possibilité d'angioplastie la fibrinolyse s'impose, hors contre-indication.
- Le traitement fibrinolytique doit être considéré si le délai entre le premier contact médical et la réalisation de l'angioplastie est > 120 minutes ou > 90 minutes pour un SCA ST+ antérieur.
- L'angioplastie directe doit être considérée si l'angioplastie peut être réalisée dans les 120 minutes suivant le premier contact médical ou dans les 90 minutes pour les patients < 75 ans avec un SCA ST+ antérieur.
- L'angioplastie directe doit être préférée pour les patients porteurs d'un pontage coronaire
- L'angioplastie est la technique de référence pour les patients dont la douleur a débuté il y a plus de 12 heures sans rémission.

## **7. FAUT-IL FACILITER L'ANGIOPLASTIE PAR UNE FIBRINOLYSE PRÉ-HOSPITALIÈRE SYSTÉMATIQUE ?**

Plusieurs études ont testé le concept, naguère dénommé « angioplastie facilitée », d'une angioplastie systématiquement précédée d'une fibrinolyse pré-hospitalière à pleine dose (ASSENT-4, n = 1800) ou demi-dose (CARESS-MI, n = 600) associées à des thrombotiques, [4, 16]. Ces études présentaient des résultats en apparence contradictoires : dans ASSENT-4 il n'y avait aucun bénéfice à l'angioplastie facilitée, par contre celle-ci diminuait la mortalité par deux dans l'étude où la fibrinolyse était effectuée à demi-doses (CARESS-MI). Les risques hémorragiques n'étaient pas plus élevés dans les deux études. Une méta-analyse récente reprenant toutes les études sur le sujet objectivait que l'angioplastie systématique précédée d'une fibrinolyse réduisait la mortalité des patients les moins graves mais pas des plus sévères [17]. L'étude STREAM en cours qui compare de manière randomisée l'angioplastie facilitée à une angioplastie directe devrait apporter des réponses.

## **8. QUAND DOIT-ON FAIRE UNE ANGIOPLASTIE APRÈS UNE FIBRINOLYSE ?**

L'échec d'une fibrinolyse impose dans les plus brefs délais une angioplastie de sauvetage qui va permettre de réduire le risque de récurrence ischémique [7].

Les critères d'échec d'une fibrinolyse ont été définis par l'absence de régression du ST+ ou d'une régression de moins de 50 % en comparaison de l'ECG diagnostic initial et d'une persistance, parfois variable, de la douleur. Toutefois dans l'étude OPTIMAL qui s'intéressait aux critères prédictifs de succès d'une fibrinolyse pré-hospitalière, la régression du ST de plus de 70 % concernait également des patients qui n'avaient pas une réouverture de l'artère coronaire satisfaisante [18].

L'étude TRANSFER-MI a démontré qu'un transfert systématique en centre cardiologique interventionnel dans les 6 heures suivant la fibrinolyse pré-hospitalière réduisait la mortalité [19]. Dans cette étude incluant 1059 patients victimes d'un SCA ST+ le groupe des patients qui n'étaient pas transférés dans les 6 heures d'une fibrinolyse avait une mortalité de 17,2 % (angioplastie à H + 32,5) vs 11 % pour les patients bénéficiant d'une coronarographie avec ou sans angioplastie dans les 6 heures (angioplastie H = 2,3)( $p < 0,004$ ) [19].

De fait les recommandations proposent un transfert systématique et immédiat des patients pour une coronarographie systématique entre 3 et 24 h après fibrinolyse [2].

## **9. LES FILIÈRES**

La stratégie de reperfusion ne peut plus être réalisée par les urgentistes sans considérer l'ensemble de la filière de soins. Les échanges entre SAMU-SMUR, services d'urgence et services de cardiologie doivent conduire à l'établissement de recommandations consensuelles. Il n'est pas envisageable que l'un ou l'autre des intervenants ait recours à une molécule ou une technique qui n'aurait pas reçu l'approbation de tous les intervenants, voire qui pourrait mettre en danger le patient en raison des associations et des interactions à venir. Cette démarche doit se concrétiser par un « consensus » départemental, voire régional entre les différents intervenants de la filière.

## **10. L'ÉVALUATION DES PRATIQUES**

Les registres ont mis en évidence les faiblesses de la prise en charge des syndromes coronaires [10]. Ainsi, il est apparu qu'en l'absence d'accès direct à la salle de coronarographie (par exemple, en raison d'un passage en unités de soins intensifs de cardiologie (USIC)), l'angioplastie était retardée de 45 minutes [10]. Cela a permis d'affiner les recommandations et d'améliorer les pratiques. Aussi, en Ile-de-France, de 2000 à 2010, le nombre de patients, pour qui aucune technique de reperfusion n'était proposée, est passé de 30 % à moins de 5 % (données registres E-must Ile-de-France, non publiées).

## **CONCLUSION**

Le pronostic d'un SCA ST+ dépend moins de la technique de reperfusion que de la rapidité de mise en route d'une stratégie de reperfusion. L'angioplastie directe est recommandée comme méthode de choix en fonction de délais de réalisation. La fibrinolyse pré-hospitalière a démontré son intérêt pronostique chez les patients les plus graves à plus de 90 minutes d'un centre interventionnel.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] 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;108:2851-6
- [2] Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010
- [3] Nallamothu B, Fox KA, Kennelly BM, Van De Werf F et al. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2007;93:1552-1555
- [4] Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators\*. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006; 367: 569-78
- [5] 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
- [6] Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F et al. for the CAPTIM Investigators comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (captim) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009 ;30, 1598-1606
- [7] Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR et al. for the ReactTrial Investigators\*. Rescue Angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758-68
- [8] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89
- [9] Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-31
- [10] Lapandry C, Laperche T, Lambert Y, Sauval P, Zurek M, Fosse S. Pre-hospital management of acute coronary syndromes with ST elevation in the Ile-de-France Region: the E-MUST registry. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005;98:1137-42
- [11] Steg PG, Cambou JP, Goldstein P, et al. Bypassing the emergency room reduces delays and mortality in ST elevation myocardial infarction: theUSIC 2000 registry. *Heart* 2006;92:1378-83
- [12] Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. *N Engl J Med* 1996;334:481-7
- [13] Tanswell P, Modi N, Combs D, Danays T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1229-45
- [14] Spaulding C, Morice MC, Lancelin B, et al. Is the volume-outcome relation still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry. *Eur Heart J* 2006;27:1054-60
- [15] 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
- [16] Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W et al. on behalf of the CARESS-in-AMI (Combined Abciximab RE-teplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction) Investigators\* Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the combined abciximab reteplase stent study in acute myocardial infarction (caress-in-ami): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008; 371: 559-68
- [17] Yan AT, Yan RT, Cantor WJ, Bjug Borgundvaag B et al. for the TRANSFER-AMI Investigators. Relationship between risk stratification at admission and treatment effects of early invasive management following fibrinolysis: insights from the trial of routine angioplasty and stenting after fibrinolysis to enhance reperfusion in acute myocardial infarction (transfer-ami). *Eur Heart J* 2011
- [18] Bongard V, Puel J, Savary D, Belle L et al. for the OPTIMAL Investigators. Predictors of infarct artery patency after prehospital thrombolysis: the multicentre, prospective, observational OPTIMAL study. *Heart* 2009;95:799-806

- [19] Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J et al. for the TRANSFER-AMI Trial Investigators\* routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705-18
- [20] Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31:943–957