

Traitements à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde

F. Medkour, D. Pellerin, C. Fournier, P. Assayag*

Service de cardiologie, centre hospitalier universitaire Bicêtre, université Paris XI, 178, rue du Général-Leclerc, 94275 le-Kremlin-Bicêtre cedex, France

(Reçu et accepté le 8 décembre 2000)

Résumé

Le traitement de l'infarctus à la phase aiguë repose sur la reperfusion coronaire complète, la plus rapide possible. L'angioplastie primaire permet l'obtention d'un taux de recanalisation supérieur à la thrombolyse, mais n'est réalisable que dans des centres de cardiologie interventionnelle d'urgence. Le choix de la stratégie de reperfusion, thrombolyse ou angioplastie, est donc essentiellement guidé par les possibilités et la rapidité de mise œuvre de l'une ou l'autre technique. En l'absence de possibilité d'angioplastie sans délai, une thrombolyse doit être immédiatement débutée, éventuellement complétée en cas d'échec par un transfert pour angioplastie de sauvetage. Des perspectives intéressantes s'ouvrent avec les antithrombotiques de nouvelle génération : l'association d'antiglycoprotéines IIb/IIIa à des doses réduites de thrombolytiques semble améliorer le taux de recanalisation pharmacologique. En complément de l'angioplastie avec pose de stent, les antiglycoprotéines IIb/IIIa diminuent le risque de réocclusion précoce. Des recherches sont aussi en cours sur la prévention du *no-reflow*, phénomène fréquemment observé malgré une recanalisation apparemment réussie et responsable d'une moins bonne préservation myocardique. Malgré l'ensemble de ces progrès, qui ont permis de réduire considérablement la mortalité, l'infarctus aigu reste particulièrement grave dans certains groupes, comme les diabétiques et les sujets âgés, chez qui les stratégies thérapeutiques optimales restent à définir. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

angioplastie, primaire / infarctus du myocarde, aigu / stent / thrombolyse

Summary – Treatment during acute myocardial infarction.

Early and adequate coronary reperfusion is the main goal of therapy during acute myocardial infarction. Primary coronary angioplasty is associated with higher rates of reperfusion, but can only be performed in specialized centers. If the patient cannot be referred to a cardiology center for an operation without delay, thrombolysis must be performed as soon as possible, and in case of failure, the patient must be transferred for a rescue angioplasty. New antithrombotics are under investigation: the association of anti-GPIIb/IIIa to half doses of thrombolytics improves the rate of recanalisation. Given during angioplasty and stenting, they reduce the rate of early coronary reocclusion. Prevention of the no-reflow phenomenon (inadequate myocardial reperfusion in spite of successful coronary recanalisation) is another promising method. Finally, specific studies are required in diabetic or aged patients, in whom the mortality of acute MI remains high, in spite of all these improvements. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

angioplasty, primary / heart infarct, acute / stent / thrombolysis

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : patrick.assayag@bct.ap-hop-paris.fr (P. Assayag).

L'infarctus du myocarde transmural est presque toujours dû à la formation d'un thrombus coronaire occlusif. La restauration précoce du flux coronaire est associée à une préservation myocardique et à un meilleur pronostic à court et à long termes, et constitue l'objectif principal de la prise en charge de l'infarctus en phase aiguë. Si le bénéfice de la thrombolyse n'est plus à démontrer, de nouvelles voies thérapeutiques paraissent pleines de promesses. L'angioplastie primaire, qui permet un taux de désobstruction coronaire nettement plus élevé que la thrombolyse, représente une alternative séduisante, et le choix entre les deux méthodes de reperfusion, pharmacologique ou mécanique, reste actuellement débattu. Par ailleurs, la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'occlusion coronaire a ouvert la voie à l'étude de nouvelles molécules antithrombotiques. De nouvelles perspectives thérapeutiques s'ouvrent, visant à améliorer la reperfusion coronaire, mais aussi en aval la reperfusion tissulaire myocardique.

RESTAURATION DU FLUX CORONAIRE

La thrombolyse

La thrombolyse réalisée dans les six premières heures de l'infarctus transmural permet d'en réduire la mortalité de près de 30 % [1-3]. Depuis les résultats de GUSTO 1 (*Global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries*), qui le comparaient à la streptokinase, l'alteplase administré en protocole accéléré s'est imposé comme le thrombolytique de référence [3]. Cependant, les indications et les succès de la thrombolyse comportent des limites. La première est le faible taux d'éligibilité au traitement thrombolytique : près de 20 % des patients ne sont pas éligibles, et 40 % des sujets de plus de 70 ans ont une contre-indication à la fibrinolyse. Les signes électrocardiographiques, en particulier, sont litigieux dans 15 % au moins des cas d'infarctus, rendant l'indication de la fibrinolyse délicate, d'autant que certaines études ont rapporté une surmortalité lorsque cette fibrinolyse est administrée en dehors des critères électriques classiques (onde de Pardee, bloc de branche gauche) [4].

La fibrinolyse n'a pas fait la preuve de son efficacité dans les infarctus compliqués de choc cardiogénique, où elle expose de plus à des risques hémorragiques graves, car les patients nécessitent souvent un abord

vasculaire (ballon de contre-pulsion) ou une revascularisation chirurgicale en urgence. De même, la fibrinolyse est peu efficace dans les infarctus sur occlusions de pontages aortocoronariens en raison du caractère massif de la thrombose du greffon.

Surtout, la thrombolyse connaît un taux d'échecs important : en effet, toutes les études coronarographiques réalisées après thrombolyse ont montré une recanalisation satisfaisante (grade TIMI 3 ; TIMI : *Thrombolysis in myocardial infarction*) de l'artère responsable de l'infarctus dans seulement 50 à 60 % des cas [5]. L'obtention d'un flux de remplissage coronaire normal, non retardé (flux TIMI 3) est indispensable, car il est établi que la restauration d'un flux incomplet ou retardé (TIMI 1 ou 2) est de pronostic péjoratif, superposable à l'absence de recanalisation [6]. L'identification des échecs de la thrombolyse est indispensable, car ils sont associés à une mortalité trois fois plus grande et à une majoration du risque de récurrence d'infarctus et d'insuffisance cardiaque. Une angioplastie de sauvetage est alors souhaitable. Malheureusement, les critères non invasifs de reperfusion (cliniques, enzymatiques et électrocardiographiques) sont souvent mis à défaut. De plus, même en cas de succès initial de la thrombolyse, il existe un risque de réocclusion coronaire de l'ordre de 10 %. Enfin, elle est associée à un risque d'accident hémorragique (notamment intracérébral), en particulier chez les patients de plus de 65 ans, de faible poids (moins de 70 kg), ou à pression artérielle initiale $\geq 180/110$ mmHg.

Afin de raccourcir les délais entre le début de l'infarctus et la reperfusion, la thrombolyse peut être réalisée en préhospitalier par les équipes mobiles d'urgence. La thrombolyse pré-hospitalière permet de gagner en moyenne 50 minutes par rapport à la thrombolyse hospitalière [7, 8], mais sans bénéfice patent sur la mortalité globale à j30 [7]. Une méta-analyse des essais de thrombolyse pré-hospitalière rapporte cependant une réduction de mortalité de 17 % par rapport à la thrombolyse hospitalière [9], et ce bénéfice est surtout net lorsque le gain de temps est supérieur à 60 min.

L'angioplastie à la phase aiguë

L'angioplastie primaire a fait ses preuves à la phase aiguë de l'infarctus. Elle a un taux de succès de recanalisation coronaire très nettement supérieur à celui de la thrombolyse, de l'ordre de 96 %. La morbi-mortalité de cette

procédure est faible, avec peu d'accidents hémorragiques, notamment cérébraux. Elle permet de plus un bilan initial des lésions coronaires en détectant les atteintes pluritronculaires, et traite en un temps l'occlusion et la sténose sous-jacente, simplifiant la prise en charge ultérieure. Elle représente donc une alternative séduisante, et potentiellement plus efficace, que la thrombolyse.

On retient actuellement trois types d'indications à l'angioplastie à la phase aiguë de l'infarctus :

- les indications formelles : les contre-indications à la thrombolyse, le choc cardiogénique, l'infarctus sur occlusion de pontage aortocoronarien ;
- les indications de prudence : anomalies électriques litigieuses, ou doute diagnostique. La réalisation en urgence d'une coronarographie suivie d'un geste d'angioplastie si l'occlusion aiguë est confirmée, permet d'éviter les risques hémorragiques d'une fibrinolyse abusive, ou à l'inverse de laisser évoluer un réel infarctus ;
- les angioplasties de sauvetage après échec de fibrinolyse, dont la faisabilité et l'efficacité ont été démontrées dans l'infarctus antérieur [10] : la réalisation d'une angioplastie dans les huit premières heures de l'infarctus après échec de la thrombolyse (documenté par coronarographie) réduit le risque composite de décès ou insuffisance ventriculaire gauche. Le problème essentiel est l'identification non invasive de l'échec de la thrombolyse, souvent difficile, car il peut parfois s'accompagner d'une disparition complète de la douleur et du sus-décalage du segment ST. L'indication de l'angioplastie de sauvetage peut s'étendre, bien que non validée par des études, aux infarctus inférieurs étendus ou avec extension au ventricule droit.

L'angioplastie à la phase aiguë de l'infarctus connaît cependant aussi des limites. La plus importante est la nécessité de sa réalisation dans un centre disposant d'une logistique adéquate (salle de cathétérisme et hémodynamiciens 24 heures sur 24) et expérimenté dans la cardiologie interventionnelle d'urgence. Le pré-requis est donc le transfert du patient d'emblée vers un tel centre. En cas de succès initial, il persiste un risque de récurrence ischémique de 10 à 15 %, de réocclusion coronaire précoce de 5 à 15 % [11], et de resténose à six mois dans 30 à 50 % des cas [12].

Angioplastie ou thrombolyse

Les résultats des études randomisées comparant angioplastie et thrombolyse sont en faveur de l'angioplastie

primaire [11, 13, 14]. L'angioplastie améliore nettement le taux de recanalisation précoce et tardive, diminue le risque de récurrence d'infarctus, et la mortalité à la phase hospitalière et à six mois. La réduction de mortalité hospitalière est plus importante chez les patients à haut risque (infarctus antérieur, patients de plus de 70 ans, fréquence cardiaque $\geq 100/\text{min}$). Enfin l'incidence des accidents vasculaires cérébraux est nettement plus faible après angioplastie.

Cette supériorité de l'angioplastie dans les études randomisées n'a cependant pas été confirmée dans les grands registres nord-américains MITI (*Myocardial infarction triage and intervention investigators*) [15] et NRMI 2 (*National registry of myocardial infarction*) [16], qui trouvent une mortalité identique entre revascularisation et angioplastie, ni par l'étude GUSTO 2b [17], dans laquelle une différence significative en faveur de l'angioplastie n'est constatée que sur un critère composite (récurrence d'infarctus, accident vasculaire cérébral invalidant et décès) à j30 (9,6 contre 13,6 %), sans maintien de ce bénéfice à six mois.

Ces divergences ont plusieurs explications. Les résultats de l'angioplastie sont sensiblement différents en fonction de l'activité des centres interventionnels. Dans le registre NRMI 2, la mortalité est nettement réduite (-28 %) lorsque l'angioplastie est réalisée dans un centre à haut volume d'activité [18]. Les résultats des registres doivent être cependant interprétés avec prudence, compte tenu de l'absence de randomisation, de la difficulté à apprécier la sévérité des patients inclus, du recours à une angioplastie de sauvetage dans 10 à 30 % des cas. Les études randomisées en faveur de l'angioplastie sont-elles aussi limitées, car elles reposent sur de faibles effectifs et comparent des modalités de thrombolyse non optimales. Ces divergences s'expliquent peut-être aussi par les délais de mise en œuvre du traitement, souvent plus longs pour l'angioplastie primaire.

En pratique, plus que le choix d'une technique, ce qui guide la stratégie de la reperfusion doit être la précocité de sa mise en œuvre puisque le pronostic en dépend. En dehors de la prise en charge d'emblée dans un centre de cardiologie interventionnelle, et en l'absence de contre-indication, une thrombolyse doit être immédiatement débutée, éventuellement complétée par un contrôle coronarographique, notamment dans les infarctus à haut risque, étendus, compliqués ou avec suspicion

d'échec de désobstruction. La meilleure stratégie à adopter sera probablement bientôt précisée par une étude comparant angioplastie primaire et fibrinolyse pré-hospitalière (CAPTIM : comparaison de l'angioplastie primaire et de la thrombolyse pré-hospitalière à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde).

LES NOUVEAUX TRAITEMENTS DE REPERFUSION

Le débat du choix entre angioplastie primaire et thrombolyse reste ouvert, d'autant que chacune des deux techniques de recanalisation connaît des développements importants.

Nouveaux fibrinolytiques

De nouveaux fibrinolytiques sont en cours d'évaluation : l'objectif en est l'amélioration du taux de recanalisation coronaire et la diminution de l'incidence des hémorragies cérébrales. Les études GUSTO 3 [19] et ASSENT 2 (*Assessment of the safety and efficacy of the new thrombolytic*) [20] ont montré respectivement une équivalence du reteplase et du tenecteplase à l'alteplase en termes de mortalité à j30 et d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques. Leur intérêt réside essentiellement dans leur simplicité d'administration (bolus) plus adaptée à un usage pré-hospitalier. La staphylokinase est en cours d'évaluation.

Stents dans l'angioplastie primaire

La technique de l'angioplastie primaire a aussi beaucoup évolué, en particulier grâce à l'utilisation des endoprothèses. L'étude PAMI (*Primary angioplasty in myocardial infarction*) Stent Pilot [21] a démontré la faisabilité du stenting dans près de 80 % des cas avec un taux de succès de 98 %. De nombreuses études ont ensuite démontré l'intérêt du stent en phase aiguë d'infarctus vis-à-vis du ballon seul. Le risque d'événement défavorable à six mois (décès, réinfarctus, réintervention coronaire) est réduit en cas de pose d'un stent : 5–12 % contre 20 % en cas d'angioplastie seule [21, 22]. Cette diminution est due essentiellement à la réduction du taux de réintervention à six mois, liée à une plus faible incidence des récurrences ischémiques, le taux de décès et de récurrence d'infarctus étant similaire dans les deux groupes [21, 22]. Ceci pourrait s'expliquer par les meilleurs résultats angiographiques, avec une fréquence plus faible de sténose résiduelle et un taux de resténose et de réocclusion à six mois plus bas. Ces bons résultats

sont cependant à confirmer, car il proviennent de centres expérimentés, et portent sur de faibles effectifs.

Inhibiteurs des récepteurs plaquettaires glycoprotéine IIb/IIIa

Les nouveaux antithrombotiques plaquettaires, et notamment les antiglycoprotéines IIb/IIIa, dont l'abciximab, ont démontré leur efficacité dans l'angioplastie programmée à haut risque et dans l'angor instable. Leur utilisation à la phase aiguë de l'infarctus est en cours d'évaluation, que ce soit en association avec l'angioplastie (afin de réduire le taux de réocclusion précoce) ou avec la thrombolyse (pour en améliorer le taux de recanalisation).

Association thrombolyse et antiglycoprotéines IIb/IIIa

Deux études récentes sont venues montrer l'intérêt de l'association de doses réduites de thrombolytique et d'antiglycoprotéines IIb/IIIa [23, 24]. La combinaison abciximab et reteplase en double bolus de cinq unités [24] ou alteplase à demi-dose [23] fait passer le taux de flux TIMI 3 à 60–90 min à 61–71 % (contre seulement 43–49 % avec le thrombolytique seul à pleine dose). Les résultats cliniques sont plus nuancés : seule une diminution non significative du critère principal à j30 (décès, récurrence d'infarctus ou nécessité d'une revascularisation) est constatée. En revanche, l'association abciximab–thrombolyse n'augmente pas significativement l'incidence des saignements majeurs. Dans ces études, l'emploi de doses réduites d'héparine tend à diminuer l'incidence des hémorragies, mais aussi le taux de recanalisation TIMI 3 [23, 24]. Ainsi l'association d'abciximab et d'une dose réduite de thrombolytique offre d'intéressantes perspectives thérapeutiques, et semble améliorer le taux de recanalisation dans l'infarctus en phase aiguë. Cependant cette nouvelle stratégie doit être validée par l'étude GUSTO 4 en cours, qui comparera le bénéfice à long terme de la reteplase avec ou sans abciximab chez 16 000 patients.

Association angioplastie, stent et antiglycoprotéines IIb/IIIa

L'adjonction d'abciximab au geste d'angioplastie primaire sans stent permet de réduire la fréquence des revascularisations urgentes pour récurrence ischémique (en diminuant les occlusions thrombotiques précoces après angioplastie), sans réduire le taux de décès et de

récidive d'infarctus [25]. Il majore l'incidence des saignements (16,6 contre 9,5 %), notamment au point de ponction, mais sans augmenter le taux d'hémorragies cérébrales.

L'effet de l'adjonction d'abciximab lors d'une angioplastie primaire avec stent n'est pas connu. Les résultats préliminaires d'une étude française [26] montrent une réduction du taux combiné de décès, récidive d'infarctus et réinterventions en urgence à un mois, et des réinterventions coronaires à six mois. L'association stent-abciximab paraît donc supérieure au stent sans abciximab et à l'angioplastie simple associée à l'abciximab. Il reste à déterminer si cette association a un effet sur le taux de décès et de récidive d'infarctus.

Les traitements préventifs du *no-reflow*

Jusqu'à récemment, l'objectif des traitements de reperfusion était la restauration d'un flux coronaire TIMI 3 en angiographie. On sait aujourd'hui qu'une telle recanalisation paraissant satisfaisante au niveau de l'artère épicaudique peut s'accompagner de l'absence de reperfusion tissulaire myocardique. Ce phénomène, dit de *no-reflow*, n'est pas rare, et peut atteindre 30 % des infarctus antérieurs reperfusés avec un flux TIMI 3. Il peut être lié à la dysfonction microvasculaire induite par la reperfusion, à l'afflux de polynucléaires neutrophiles et au stress radicalaire, à la constitution de microocclusions distales. Il est associé à une moins bonne récupération de la fonction contractile à une plus grande étendue de la nécrose, et est un facteur pronostique péjoratif indépendant [27, 28].

Plusieurs traitements visant à lutter contre le *no-reflow* sont en cours d'évaluation. Les premiers résultats, que ce soit avec l'adénosine [29], les agonistes potassiques [30], les anticalciques ou les antiglycoprotéines II/bIIIa [31], sont encourageants. Mais ceci doit être confirmé par des études randomisées.

En conclusion, la stratégie actuelle repose sur la reperfusion la plus rapide possible, le choix entre thrombolyse et angioplastie avec ou sans stent dépendant de ce délai. La nécessité d'obtenir chez le plus grand nombre de patients le taux le plus élevé de recanalisations, et une reperfusion tissulaire adéquate, ouvre la voie à de nouveaux développements thérapeutiques, aux premiers rangs desquels l'association de nouveaux antithrombotiques et la prévention du *no-reflow*.

TRAITEMENTS ADJUVANTS À LA PHASE AIGUË DE L'INFARCTUS

Les bêtabloquants

L'intérêt des bêtabloquants à la phase aiguë d'infarctus, chez les patients non thrombolysés, n'est plus à démontrer. Administrés précocement, ils réduisent la taille de la nécrose [32], l'incidence des anévrysmes du ventricule gauche et des arythmies ventriculaires et la mortalité précoce de 15 %.

Chez les patients thrombolysés, l'effet favorable des bêtabloquants sur la mortalité à la phase aiguë est plus difficile à mettre en évidence. L'administration très précoce de bêtabloquants réduit cependant le taux combiné de décès et récidive d'infarctus [33]. Les recommandations actuelles sont en faveur d'une prescription intraveineuse précoce des bêtabloquants à la phase aiguë de l'infarctus, en l'absence de contre-indication, y compris chez les patients en insuffisance cardiaque minime (Killip 1 à 2) sous surveillance clinique étroite. Dans notre expérience, il paraît raisonnable de débiter les bêtabloquants dès que l'état clinique du patient est stable, en évitant si possible la voie intraveineuse qui ne semble pas apporter de bénéfice supplémentaire par rapport à la prise orale (augmentation de l'incidence des insuffisances cardiaques et des états de choc dans une étude ancillaire de GUSTO 1) [34].

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion font partie intégrante du traitement à la phase aiguë de l'infarctus [35, 36]. Leur effet bénéfique sur la mortalité se manifeste très rapidement, dès le septième jour, impliquant une prescription précoce. Ils limitent la taille de la nécrose, et à plus long terme atténuent le remodelage ventriculaire et freinent l'évolution vers l'insuffisance cardiaque. Dans les infarctus à haut risque (antécédents d'infarctus, insuffisance cardiaque clinique, ou dysfonction ventriculaire gauche isolée : fraction d'éjection inférieure à 35 %), donnés plus tardivement, ils réduisent la mortalité de 19 à 27 % à deux ans [37] et permettent de sauver dix vies sur 1 000 patients traités. Dans les infarctus tout venant, globalement à plus faible risque, la réduction de mortalité est moins grande, mais reste significative, avec cinq vies sauvées pour 1 000 traités. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont débutés dès les 24 premières heures, en l'absence d'instabilité hémodynamique, afin de ne pas induire une hypoten-

sion artérielle délétère pour la perfusion myocardique. Les doses initialement faibles sont augmentées progressivement, en fonction de la tolérance, jusqu'aux doses maximales des études qui ont montré leur efficacité. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont maintenus quatre à six semaines dans les infarctus à bas risque, et prolongés pendant plusieurs années dans les infarctus à haut risque.

Les dérivés nitrés par voie intraveineuse

Malgré l'absence d'argument pour une prescription systématique des dérivés nitrés, ceux-ci restent largement prescrits dans les 24 à 48 premières heures d'un infarctus, sauf dans les infarctus inférieurs, avec ou sans extension ventriculaire droite. Ils sont conseillés notamment en cas de récurrences ischémiques, d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque congestive et d'infarctus antérieur étendu. Cependant les dérivés nitrés n'ont pas montré d'effet sur la mortalité des patients thrombolysés [35, 36], contrairement aux études antérieures à l'ère de la thrombolyse [38].

Le magnésium intraveineux

Une nette réduction de la mortalité par le magnésium intraveineux (-24 %) a été suggérée par les résultats de LIMIT 2 (*Leicester intravenous magnesium intervention trial-2 study*) [39]. Cependant l'importante étude ISIS 4 (*Fourth international study of infarct survival*) ne retrouve pas un tel bénéfice [35]. Pour certains, le résultat négatif de cette étude est à attribuer à l'administration tardive du magnésium. Dans l'attente des résultats de l'étude MAGIC (*Magnesium in coronaries study*) évaluant les effets du magnésium intraveineux débuté précocement en association à la thrombolyse ou à l'angioplastie, il n'y a pas d'indication pour l'instant à son utilisation systématique.

L'aspirine

L'aspirine doit toujours être prescrite dans l'infarctus aigu, qu'il y ait ou non thrombolyse. La réduction de mortalité à cinq semaines de l'aspirine seule est de 23 %, comparable à celle de la streptokinase seule qui est de 25 %, avec un effet additif lors de l'association thrombolytique-aspirine [40]. Cet effet bénéfique s'accompagne d'une diminution de fréquence des récurrences d'infarctus et des accidents cérébraux non mortels. Il est indépendant de tout autre facteur [41].

L'aspirine est aussi prescrite dans les études administrant des antiglycoprotéines II/bIIIa.

L'héparine non fractionnée

À l'ère de la thrombolyse et des nouveaux antithrombotiques, le bénéfice clinique de l'héparine en sus de la thrombolyse et de l'aspirine est discuté [36, 40]. Néanmoins, l'héparine a un rôle adjuvant important pour diminuer le risque de réocclusion précoce, en neutralisant l'excès de thrombine induit par les activateurs du plasminogène. L'association d'héparine à l'aspirine améliore ainsi le taux de perméabilité coronaire précoce (82 contre 52 % sans héparine). Elle doit être débutée immédiatement avec le bolus d'alteplase, suivie d'une perfusion continue de 1 000 UI/h, pour une durée d'au moins 24 heures.

TRAITEMENT DES COMPLICATIONS A LA PHASE AIGÜE DE L'INFARCTUS

Le choc cardiogénique

L'incidence et le pronostic du choc cardiogénique primaire ne semblent pas avoir été nettement améliorés par les traitements de reperfusion coronaire. Son incidence reste stable aux alentours de 7 % [42], et son pronostic reste catastrophique, avec une mortalité de 80 à 90 %. Les études qui évaluent le traitement du choc cardiogénique, que ce soit par thrombolyse ou par angioplastie primaire, doivent être interprétées avec prudence, car elles reposent sur une population sélectionnée et de faible effectif, et ne sont pas randomisées.

La thrombolyse comparée au traitement conventionnel n'a pas amélioré le pronostic des états de choc [43]. Son inefficacité s'explique peut être par le taux relativement faible de recanalisation et par la restauration d'une pression de perfusion coronaire insuffisante. En revanche, les résultats de l'angioplastie primaire sont encourageants en cas de succès de recanalisation [44], avec une réduction de mortalité de 30 %. La stratégie thérapeutique optimale de l'état de choc reste encore à établir. Une attitude agressive [44, 45] est proposée en première intention, associant angioplastie et contre-pulsion intra-aortique lorsque cela est possible. Sinon une fibrinolyse sera débutée et le patient si possible immédiatement transféré en vue d'une angioplastie de sauvetage et d'une mise en place d'une contre-pulsion intra-aortique. En cas d'échec d'angioplastie ou de persistance du choc malgré la recanalisation, le pronostic

est effroyable, et il paraît alors légitime de proposer une assistance circulatoire, un recours plus systématique à une chirurgie de revascularisation en urgence chez les pluritronculaires, voire une transplantation cardiaque en urgence.

L'infarctus du ventricule droit

L'infarctus ventriculaire droit est rarement isolé. Il complice jusqu'à 50 % des infarctus inférieurs, et augmente la morbi-mortalité hospitalière en particulier chez le sujet âgé [46]. Il se complique dans 20 % des cas de défaillance hémodynamique sévère, de troubles conductifs de haut degré, et sa présence augmente la mortalité de 25 à 30 %. En pratique, devant une dysfonction ventriculaire droite symptomatique, il est indispensable de maintenir les pressions de remplissage du ventricule droit et le débit cardiaque. Le traitement associe donc un remplissage prudent, associé à des inotropes positifs et à une stimulation auriculoventriculaire temporaire en cas de bloc auriculoventriculaire complet ou de bradycardie excessive. Le bénéfice spécifique de la reperfusion coronaire sur l'ischémie du ventricule droit est peu documenté. Il semble que la thrombolyse diminue l'incidence de l'extension ventriculaire droite et permet une récupération hémodynamique rapide [47]. Une angioplastie primaire sous couvert d'un ballon de contre-pulsion est préconisée chez les patients en état de choc, bien que cette attitude ne repose sur aucune étude.

INFARCTUS DU DIABÉTIQUE ET DU SUJET ÂGÉ

Si les traitements que nous venons de voir ont permis d'obtenir une importante réduction de la mortalité et des complications à la phase aiguë de l'infarctus, le pronostic reste particulièrement grave dans certaines populations, même en cas de revascularisation. C'est particulièrement le cas des diabétiques et des sujets âgés.

Infarctus chez le diabétique

Environ 10 à 25 % des patients hospitalisés pour infarctus ont un diabète (Kannel), et ce dernier est un facteur indépendant de mauvais pronostic à la phase aiguë de l'infarctus. Bien que la thrombolyse ait démontré son efficacité dans cette population, la mortalité immédiate reste supérieure à celle des patients non diabétiques, à j30 (10,5 contre 8,9 %) [48] comme à un an (15 contre 9 %). L'insuffisance cardiaque et le choc cardiogénique

sont aussi plus fréquents. Cette surmortalité n'est pas due à un moindre taux de recanalisation, car la thrombolyse comme l'angioplastie primaire ont un taux de succès angiographique comparable aux sujets non diabétiques [48]. A distance, le principal problème de l'angioplastie chez le diabétique est le risque plus élevé de resténose coronaire ceci malgré l'utilisation large des stents.

L'équilibre glycémique semble influencer le pronostic des patients à haut risque cardiovasculaire. Le traitement par une insulinothérapie dite « intensive » (insuline en intraveineuse pendant au moins 24 heures relayée par une insulinothérapie sous-cutanée pendant au moins trois mois) réduit de près de 30 % la mortalité à un an chez les diabétiques de type 2 (18,6 contre 26,1 % en cas de traitement antidiabétique conventionnel) [49].

Infarctus du sujet âgé

L'infarctus du myocarde reste particulièrement grave chez le sujet âgé, avec une mortalité et un taux de complications très nettement supérieurs par rapport au sujet jeune : la mortalité à la phase aiguë est multipliée par trois au-delà de 65 ans, [50], par sept au-delà de 80 ans. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la gravité persistante de l'ischémie aiguë du cœur âgé, notamment la comorbidité, le sous-emploi des bêtabloquants et de l'aspirine [41], et la faible proportion de sujets âgés bénéficiant de la thrombolyse. Cependant les grandes études montrent toutes que la mortalité hospitalière et la dysfonction ventriculaire gauche restent nettement plus élevées chez les sujets âgés même après thrombolyse réussie [50] : la mortalité à la phase aiguë est de 18 % chez les sujets de plus de 75 ans (et de 30 % au-delà de 85 ans), contre seulement 4 % avant 75 ans [51]. L'âge reste donc un puissant facteur indépendant de mortalité. L'angioplastie primaire semble permettre une réduction plus grande de la mortalité [52], sans suffire à prévenir complètement la surmortalité liée à l'âge [53].

En conclusion, le traitement de l'infarctus aigu repose sur la reperfusion la plus rapide possible, et le choix entre thrombolyse et angioplastie primaire dépend des possibilités logistiques permettant le plus bref délai. La nécessité d'obtenir le taux le plus élevé de recanalisations, et une reperfusion tissulaire adéquate, ouvre la voie à de nouveaux développements thérapeutiques, aux premiers rangs desquels l'association de nouveaux antithrombotiques et la prévention du *no-reflow*.

D'autres avancées sont en cours, notamment dans les domaines de la cardioprotection cellulaire à la phase aiguë de l'infarctus, et du traitement des autres syndromes coronariens aigus tels que les infarctus non transmuraux.

RÉFÉRENCES

- 1 ISIS 3. Third International Study of Infarct Survival, Collaborative Group. ISIS 3 : a randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreptase and of aspirin + heparin vs aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992 ; 339 : 753-70.
- 2 GISSI 2. Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarcto miocardico. A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 14 490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990 ; 336 : 65-71.
- 3 The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 673-82.
- 4 Barbagelata A, Califf RM, Sgarbossa EB, et al. Thrombolysis and Q wave versus non-Q wave first acute myocardial infarction : a GUSTO-I substudy. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 29 : 770-7.
- 5 The GUSTO Angiographic investigators. The effect of tissue plasminogen, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1615-22.
- 6 Lenderink T, Simoons ML, Van Es GA, et al. Benefit of thrombolytic therapy is sustained throughout five years and is related to TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 flow at discharge. *Circulation* 1995 ; 92 : 1110-6.
- 7 EMIP Investigators, European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 383-9.
- 8 Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction : a meta-analysis. *Jama* 2000 ; 283 : 2686-92.
- 9 Fibrinolytic Therapy Trialists' (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 1 000 patients. *Lancet* 1994 ; 343 : 311-22.
- 10 Ellis SG, Ribeiro Da Silva E, Heyndrickx G, et al. For the RESCUE investigators. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994 ; 90 : 2280-4.
- 11 Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 673-9.
- 12 O'Neill WW, Weintraub R, Grines CL, et al. A prospective, placebo-controlled, randomized trial of intravenous streptokinase and angioplasty versus lone angioplasty versus therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1992 ; 86 : 1710-7.
- 13 Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Jama* 1997 ; 278 : 2093-8.
- 14 Zijlstra F, Hoorntje JCA, De Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger J, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1413-9.
- 15 Every NR, Parsons LS, Hlatry M, Martin JS, Weaver WD. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1253-60.
- 16 Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Rogers WJ. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 31 : 1240-5.
- 17 The GUSTO IIb angioplasty substudy investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1621-8.
- 18 Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1573-80.
- 19 GUSTO III Investigators. An international, multicenter, randomized comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1118-23.
- 20 ASSENT-2 (Assessment of the safety and efficacy of the new thrombolytic) investigators Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction : the ASSENT-2 double-blind randomized trial. *Lancet* 1999 ; 354 : 716-22.
- 21 Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. Prospective, Multicenter Study of the Safety and Feasibility of Primary Stenting in acute Myocardial Infarction : In-Hospital and 30-Day Results of the PAMI Stent Pilot Trial. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 31 : 23-30.
- 22 Suryapranata H, Van't Hof A, Hoorntje J, et al. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998 ; 97 : 2502-5.
- 23 Antman EM, Giugliano RP, Gibson M, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 Trial. *Circulation* 1999 ; 99 : 2720-32.
- 24 Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Trial of Abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000 ; 101 : 2788-94.
- 25 Brener SJ, Barr LA, Burchenal JEB, Katz S, George BS, Jones AA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998 ; 98 : 734-41.
- 26 Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecolan P, Elhadad S, Villain P, et al. Abciximab associated with primary angioplasty and stenting in acute myocardial infarction : the ADMIRAL study, 30-day final results. *Circulation* 2000 ; 100 suppl 1 : I-663-.
- 27 Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the "no reflow" phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996 ; 93 : 223-8.
- 28 Brochet E, Czotrom D, Karila-Cohen D, Seknadji P, Faraggi M, Benamer H, et al. Early changes in myocardial perfusion patterns after myocardial infarction : relation with contractile reserve and functional recovery. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 32 : 2011-7.
- 29 Mahaffey K, Puma J, Barbagelata A, Dicarli M, Leeser M,

- Browne K, et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 34 : 1711-20.
- 30 Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, Nishikawa N, Masuyama T, Kuzuya T, et al. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 33 : 654-60.
- 31 De Lemos J, Antman E, Gibson C, McCabe C, Giugliano R, Murphy S, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000 ; 101 : 239-43.
- 32 First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS-I. *Lancet* 1986 ; 2 : 57-66.
- 33 Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred Beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction (TIMI)II-B Study. *Circulation* 1991 ; 83 : 422-37.
- 34 Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction : The GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 32 : 634-40.
- 35 ISIS 4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS 4 : a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulfate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995 ; 345 : 1115-22.
- 36 Gruppo Italiano per la studio della Sopravvivenza nell'Infarcto miocardico. GISSI 3 : effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994 ; 343 : 1115-22.
- 37 The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1995 ; 342 : 821-88.
- 38 Yusuf S, MacMahon S, Collins R, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction : an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998 ; 1 : 1088-92.
- 39 Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y. Intravenous magnesium sulfate in suspected acute myocardial infarction : results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992 ; 339 : 1553-8.
- 40 ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases suspected acute myocardial infarction : ISIS 2. *Lancet* 1998 ; 2 : 349-60.
- 41 Krumholz HMJ, Radford MJ, Ellerbeck EF, Hennen J, Meehan TP, Petrillo M, et al. Aspirin in the treatment of acute myocardial infarction in elderly medicare beneficiaries. Patterns of use and outcomes. *Circulation* 1995 ; 92 : 2841-7.
- 42 Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, et al. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction : incidence and mortality from a community-wide perspective, 1975 to 1988. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1117-22.
- 43 Bates ER, Topol EJ. Limitations of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction complicated by congestive heart failure and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 18 : 1077-84.
- 44 Lee L, Erbel R, Brown TM, et al. Multicenter registry of angioplasty therapy of cardiogenic shock : initial and long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 17 : 599-603.
- 45 Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early Revascularization in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 625-34.
- 46 Bueno H, Lopez-Palop R, Perez-David E, Garcia-Garcia J, Lopez-Sendon JL. Combined effect of age and right ventricular involvement on acute inferior myocardial infarction prognosis. *Circulation* 1998 ; 98 : 1714-20.
- 47 Berger PB, Ruocco NA, Ryan TJ, Jacobs AK, Zaret BL, Wackers FJ, et al. Frequency and significance of right ventricular dysfunction during inferior wall left ventricular myocardial infarction treated with thrombolytic therapy (results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction(TIMI) II trial). *Am J Cardiol* 1993 ; 71 : 1148-52.
- 48 Woodfield S, Lundergan C, Reiner J, et al. For the GUSTO I angiographic investigators. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : the GUSTO I experience. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 28 : 1619-61.
- 49 Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study) : effects on mortality at one year. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 26 : 57-65.
- 50 White HD, Barbash GI, Califf RM, Simes RJ, Granger CB, Weaver WD, et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO-I trial. Global utilization of streptokinase and TPA for occluded coronary arteries trial. *Circulation* 1996 ; 94 : 1826-33.
- 51 Lesnefsky EJ, Lundergan CF, Hodgson JMcB, Nair R, Reiner JS, Greenhouse SW, et al. Increased left ventricular dysfunction in elderly patients despite successful thrombolysis : the GUSTO-I angiographic experience. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 28 : 331-7.
- 52 Himbert D, Steg PG, Juliard JM, Neukirch F, Aumont MC, Gourgon R, et al. Eligibility for reperfusion therapy and outcome in elderly patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1994 ; 15 : 483-8.
- 53 Holmes DR, White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 33 : 412-9.