

# Prise en charge en 2014 des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST

## Management of ST-elevation acute coronary syndromes in 2014

G. Ducrocq · M. Nejjari · J.-M. Juliard

Reçu le 26 septembre 2013 ; accepté le 10 janvier 2014  
© SRLF et Springer-Verlag France 2014

**Résumé** Dans la prise en charge du syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST, la désobstruction de l'artère occluse dans un délai le plus court possible est la priorité. Celle-ci peut être réalisée soit par angioplastie primaire soit par thrombolyse. Le choix entre ces deux techniques dépend essentiellement des délais prévisibles de réalisation d'une angioplastie. À ces techniques de reperfusion, un traitement antithrombotique puissant combinant antiagrégant plaquettaire et anticoagulant doit être associé. Cette association d'antithrombotiques fait l'objet d'évolutions constantes. Des traitements non antithrombotiques sont également associés. Pour les patients bénéficiant d'une angioplastie primaire, plusieurs évolutions procédurales récentes telles que l'utilisation de stents actifs ou l'abord radial ont un impact sur la prise en charge globale du patient.

**Mots clés** Infarctus · Antithrombotique · Reperfusion myocardique · Cardiopathie ischémique

**Abstract** The key of ST-elevation acute coronary syndrome management is timely reperfusion. It can be achieved with primary angioplasty or thrombolysis. The choice between these two techniques is based on the expected delay to achieve a primary percutaneous coronary intervention (PCI). A potent antithrombotic therapy (combining antiplatelet and anticoagulant drugs) must be associated with both reperfusion techniques. The antithrombotic association is in constant evolution. Other non-antithrombotic therapies are associated. For patients undergoing primary PCI, recent procedural evolutions such as the use of drug-eluting stents or radial approach have an impact on the overall patient management.

**Keywords** ST-elevation acute coronary syndrome · Antiplatelet agent · Anticoagulant · Primary angioplasty · thrombolysis

### Introduction

La notion de syndrome coronaire aigu (SCA) a remplacé l'ancienne terminologie : infarctus du myocarde et syndrome de menace [1]. Le SCA avec sus-décalage permanent du segment ST (SCA ST+) fait place au classique infarctus du myocarde transmural et le SCA sans sus-décalage permanent du segment ST (SCA ST-) se substitue aux cadres nosologiques anciens, syndrome de menace et angor instable. En fonction de cette classification, les objectifs thérapeutiques en phase aiguë vont être sensiblement différents. En cas de SCA ST+, l'artère coronaire est occluse par un thrombus fibrinocruorique et donc l'objectif va être de déboucher l'artère le plus rapidement possible et également d'empêcher la réocclusion précoce. Les recommandations pour la prise en charge du SCA ST+ ont été récemment mises à jour [2].

### Stratégies de revascularisation

Au cours du SCA ST+ (<12 heures après le début de la douleur), l'artère coronaire est occluse et chaque minute compte pour recanaliser au plus vite : plus la reperfusion sera précoce, plus la mortalité sera réduite à court terme. Au-delà de la 12<sup>e</sup> heure, il n'y a plus de bénéfice significatif à la reperfusion. Le diagnostic repose en urgence sur la douleur et l'électrocardiogramme. Deux méthodes de reperfusion sont efficaces : fibrinolyse et angioplastie primaire. Elles ne s'opposent pas et sont parfois complémentaires [3].

Le choix de la stratégie de reperfusion est effectué idéalement en préhospitalier en fonction du délai estimé de mise en œuvre d'une angioplastie primaire. Si elle est possible en moins de 120 minutes, ce mode de revascularisation doit

G. Ducrocq (✉) · M. Nejjari · J.-M. Juliard  
Département de cardiologie, INSERM U 698,  
CHU Bichat-Claude Bernard, Paris,  
Université Paris VII- Denis Diderot  
e-mail : gregory.ducrocq@bch.aphp.fr

être privilégié. Dans le cas contraire, il faut préférer la thrombolyse [2] (Fig. 1).

Si le SCA ST+ est initialement pris en charge dans un centre ne réalisant pas d'angioplastie primaire, les mêmes délais s'appliquent ; dans un centre capable de réaliser une angioplastie primaire, cette stratégie doit être privilégiée car les délais seront alors < 120 min.

Même en cas de thrombolyse, le patient présentant un SCA ST+ doit être immédiatement transféré vers un centre capable de réaliser une angioplastie primaire. Cette stratégie permet de réaliser une angioplastie de sauvetage sans augmenter les délais en cas d'échec de thrombolyse et d'intervenir immédiatement en cas de réocclusion précoce [2].

L'étude STREAM [4] s'est récemment intéressée aux patients pris en charge dans les trois premières heures suivant le début des symptômes (« *early presenters* »). Cette étude a randomisé 1892 patients qui ne pouvaient avoir une angioplastie primaire en moins d'une heure (c'est-à-dire le plus souvent pris en charge en extrahospitalier ou dans un centre ne réalisant pas d'angioplastie primaire) entre thrombolyse et angioplastie primaire. Il n'y a pas eu de différence sur le critère primaire (décès, choc, insuffisance cardiaque congestive, réinfarctus à 30 jours : 12,4 % vs 14,3 % ; p=0,21). Par contre, on notait significativement plus d'hémorragie intracrânienne dans le groupe thrombolyse (1,0 % vs 0,2 %). À noter que 36,3 % des patients du groupe throm-

bolyse ont nécessité une coronarographie en urgence du fait de l'absence de critères de reperfusion dans le bras thrombolyse. Ceci souligne la nécessité de transfert immédiat des patients thrombolyés vers un centre d'angioplastie.

### Stratégie antithrombotique

#### En cas de thrombolyse

La fibrinolyse idéale est préhospitalière en utilisant la tenecteplase (Metalyse®), seul agent véritablement fibrinospécifique, en bolus unique IV adapté au poids, sans dépasser 50 mg. Elle est recommandée chez les patients ne pouvant bénéficier d'une angioplastie primaire en moins de 120 minutes. Paradoxalement, la fibrinolyse est pro-thrombogène car elle génère la formation de thrombine qui favorise elle-même l'agrégation plaquettaire et également la génération de thrombine, exposant au risque de réocclusion précoce. Il est donc impératif d'associer à la thrombolyse de puissants agents antithrombine et antiplaquettaires.

#### Antiagrégants plaquettaires

- Aspirine : à la dose minimale de 160 mg per os, l'aspirine diminue la mortalité de 23 %, avec un effet additif en

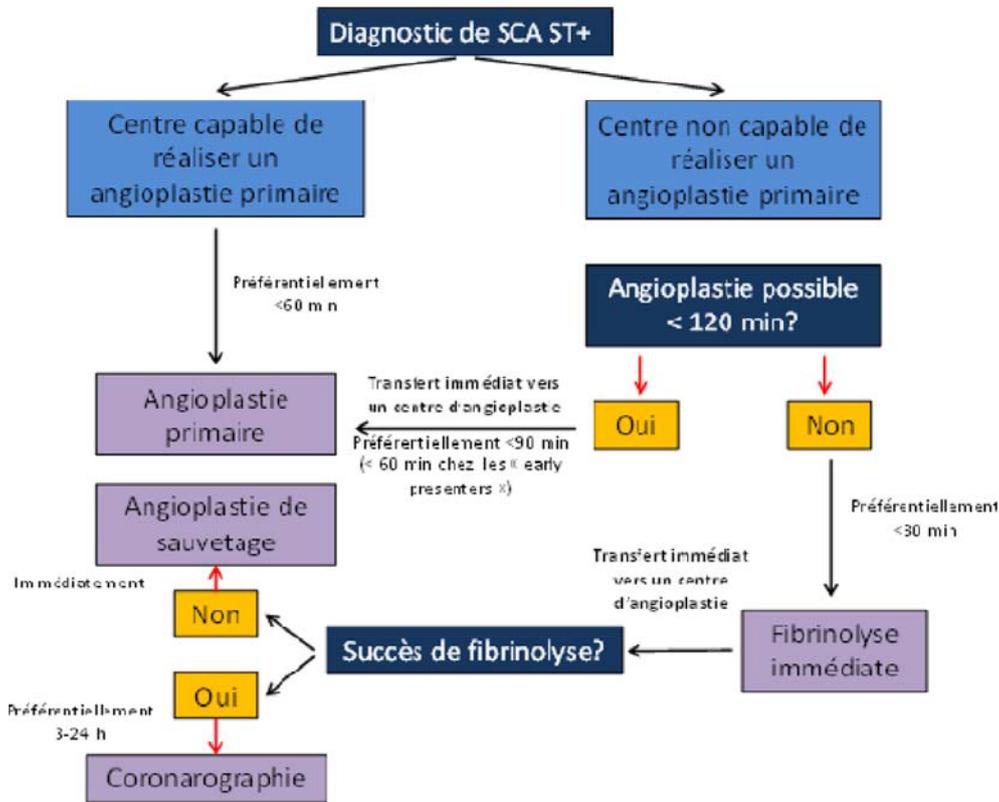


Fig. 1 Stratégie de revascularisation dans le SCA ST+ (d'après les recommandations de l'ESC<sup>2</sup>)

association avec la streptokinase (ISIS-2) [5]. Une dose de 250 mg IV est habituellement conseillée ;

- clopidogrel : la valeur ajoutée du clopidogrel, en association avec l'aspirine, a été validée dans l'étude CLARITY [6] et confirmée à grande échelle dans l'étude COMMIT [7]. Dans l'étude CLARITY, 3491 patients âgés de 18 à 75 ans présentant un SCA ST+ < 12h, traités par fibrinolyse plus aspirine ont été randomisés entre clopidogrel (300 mg en dose de charge puis 75 mg/j) et placebo [6]. Le critère de jugement principal associait : taux d'artères occluses sur l'angiographie effectuée entre la 48<sup>e</sup> heure et la 192<sup>e</sup> heure, décès et ré-infarctus. L'efficacité a été en faveur du clopidogrel (15 % vs 21,7 %,  $p < 0,001$ ), différence due à une réduction du taux d'artères occluses sous clopidogrel (11,7 % vs 18,7 %,  $p < 0,001$ ), sans différence significative sur la mortalité. Le taux d'événements hémorragiques a été identique entre les deux groupes (1,1 % vs 1,3 %,  $p = 0,64$ ). L'étude COMMIT a été effectuée en Chine sur 45 852 patients randomisés entre clopidogrel (75 mg/j, sans dose de charge) ou placebo [7]. Le simple fait d'associer 75 mg de clopidogrel à l'aspirine a réduit la mortalité toutes causes : 7,5 % vs 8,1 % ( $p < 0,03$ ) sans augmenter le risque hémorragique.
- autres antiagrégants plaquettaires : les nouveaux inhibiteurs de la voie de l'adénosine diphosphate (ADP), prasugrel et ticagrelor, n'ont pas été évalués en association avec la fibrinolyse et ne doivent donc pas être utilisés dans ce contexte ;
- anti-GPIIb/IIIa : l'adjonction d'antiplaquettaires puissants, inhibant la voie finale de l'agrégation plaquettaire (anti-GPIIb/IIIa) est apparue très tôt comme une option séduisante pour optimiser le taux de perméabilité coronaire et réduire le risque hémorragique. Les essais ASSENT 3, GUSTO V, ENTIRE-TIMI 23 et FINESSE, ont permis de démontrer que l'ajout de ces molécules ne permettait pas de réduire significativement la mortalité et que par contre, le risque hémorragique était constamment augmenté [8-11]. En 2014, il n'est donc pas recommandé d'associer fibrinolyse et anti-GPIIb/IIIa.

### Anticoagulants

- Héparine non fractionnée (HNF) : paradoxalement, l'HNF n'a jamais été validée en phase aiguë du SCA ST+. La validation a été faite avec une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), la réviparine, vs placebo dans l'étude CREATE sur 15 570 patients [12]. Dans cette étude, la réviparine réduisait significativement la mortalité à 30 jours vs placebo : 9,8 % vs 11,3 % ( $p = 0,005$ ). L'utilisation d'HNF en association à des agents fibrinolytiques à demi-vie courte est néanmoins logique. La dose d'HNF recommandée repose sur les données de l'étude ASSENT-2 [13]

en association avec la tenecteplase et le rt-PA : bolus initial de 60 UI/kg sans dépasser 4000 UI suivi d'une perfusion continue de 12 UI/kg/h avec un maximum de 800 UI/h et une évaluation de la coagulation dès la troisième heure. Sauf indication particulière (fibrillation auriculaire), il n'y a pas de bénéfice à continuer au-delà de l'angioplastie, si elle est réalisée. Dans le cas contraire, l'anticoagulation doit être poursuivie jusque la sortie ;

- héparines de bas poids moléculaire (HBPM) : l'énoxaparine a été évaluée dans une grande étude incluant 20 749 patients avec SCA ST+ tous traités par fibrinolyse (EXTRACT-TIMI 25) [14]. L'énoxaparine a été ajustée à l'âge (30 mg IV en bolus puis 1 mg/kg/12h avant 75 ans ; après 75 ans, 0,75 mg/kg/12h sans bolus) et comparée à l'HNF. Le critère primaire d'évaluation associait décès et ré-infarctus à 30 jours. Le bénéfice, en faveur de l'énoxaparine était supporté essentiellement par une baisse significative du taux de ré-infarctus (baisse de 33 %,  $p < 0,0001$ ). Toutefois, ceci était associé à une augmentation du risque hémorragique. Le bénéfice clinique net, associant efficacité et sécurité, restait cependant en faveur de l'énoxaparine sans toutefois que la baisse de 8 % de la mortalité ne soit significative. Pour cette raison, l'énoxaparine doit être préférée à l'HNF en cas de thrombolyse ;
- le fondaparinux est un agent anti-Xa exclusif. Il a été évalué dans l'étude OASIS-6 qui a recruté 12 092 patients avec SCA ST+ dont 31 % ont été traités par angioplastie primaire et 45 % par fibrinolyse [15]. Le fondaparinux (2,5 m/j SC) a été comparé à un bras contrôle (soit un placebo, soit l'héparine si indication clinique). Le critère composite principal, associant mortalité et ré-infarctus à 30 jours, a été réduit significativement (11,2 % vs 9,7 %,  $p = 0,008$ ) avec une réduction significative de la mortalité (7,8 % vs 8,9 %,  $p = 0,026$ ). Le bénéfice conféré par le fondaparinux était enregistré dans le groupe des patients qui avaient reçu le placebo, ceux traités par des agents fibrinolytiques non-fibrinospécifiques (streptokinase<sup>®</sup>) correspondant finalement aux patients ne recevant pas d'HNF [16]. Pour cette raison, le fondaparinux est recommandé uniquement en association avec la streptokinase et avec un niveau de recommandation moins élevé que l'énoxaparine ;
- dérivés de l'hirudine : l'essai HERO-2 (17073 patients) a testé la bivalirudine contre HNF en association avec la streptokinase [17]. La mortalité a été élevée (10 %) dans les deux groupes mais comparable. Certes, les récides d'infarctus ont été moins nombreuses à J4 dans le groupe bivalirudine, 4,5 % contre 3,5 % avec l'HNF ( $p = 0,001$ ), mais au prix d'un risque hémorragique accru. La bivalirudine n'est donc pas recommandée en association avec la fibrinolyse ;
- conclusion : en 2014, la thrombolyse est recommandée chez les patients ne pouvant bénéficier d'une angioplastie

primaire en moins de deux heures. Celle-ci doit être réalisée de préférence avec un agent fibrinolytique (mortalité). Le traitement antithrombotique associé doit comporter de l'aspirine, du clopidogrel et de l'énoxaparine (Tableau 1). Dès la thrombolyse débutée, le patient doit immédiatement être transféré vers un centre capable de réaliser une angioplastie.

### En cas d'angioplastie primaire

Si le médecin prenant en charge le patient avec un SCA ST+ a estimé que le temps entre son ECG qualifiant et la désobstruction effective sera inférieure à 120 minutes, une angioplastie primaire doit être privilégiée. Le patient doit être admis directement en salle de cathétérisme.

#### Traitement antiagrégant plaquettaire

- Aspirine : une dose de charge de 250 mg IV est suffisante et sera relayée ensuite par une dose quotidienne entre 75 et 160 mg/j, à vie [2] ;
- inhibiteurs de la voie de l'ADP : les inhibiteurs de la voie de l'ADP doivent être utilisés en association avec l'aspirine. En plus du clopidogrel, de nouvelles molécules de cette famille (prasugrel et ticagrelor) sont actuellement disponibles. Il est de pratique courante de débiter ces molécules le plus tôt possible avant la coronarographie même si cette stratégie n'a jamais été évaluée. L'étude ATLANTIC [18] actuellement en cours de recrutement compare l'administration de ticagrelor en préhospitalier vs sur la table d'angiographie chez les patients traités par angioplastie primaire et permettra ainsi d'évaluer l'intérêt de débiter un inhibiteur de la voie de l'ADP en préhospitalier ;
- clopidogrel : il n'a jamais été évalué contre placebo dans un contexte d'angioplastie primaire. Il est toutefois largement utilisé en pratique clinique par analogie avec les résultats obtenus dans la prise en charge du SCA ST- [19,20]. Il n'est toutefois plus recommandé en première

intention et ne doit être utilisé qu'en cas de contre-indication ou de non disponibilité des nouveaux inhibiteurs de la voie de l'ADP (prasugrel ou ticagrelor) ;

- prasugrel : c'est une thiényopyridine, tout comme le clopidogrel. Son principal avantage, par rapport au clopidogrel, est une rapidité d'action biologique plus grande en raison d'un nombre plus restreint d'étapes intermédiaires nécessaires à l'obtention du métabolite actif et se caractérise par l'absence de non-répondeurs (contre environ 30 % avec les doses habituellement utilisées de clopidogrel). Le prasugrel (dose de charge de 60 mg suivie d'une dose d'entretien de 10 mg/j) a été validé dans l'étude TRITON-TIMI 38 (13608 patients avec SCA) : réduction des événements cardiovasculaires majeurs au prix d'une augmentation significative des hémorragies majeures, mais avec un bénéfice clinique net en faveur du prasugrel, en comparaison avec le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/j) [21]. Ces données sont confirmées dans le sous-groupe de patients présentant un SCA ST+ (3 534 patients), mais on ne retrouve pas le sur-risque hémorragique [22]. Le prasugrel est actuellement recommandé en première intention dans cette indication, au même titre que le ticagrelor et avant le clopidogrel. À noter toutefois une contre-indication chez les patients avec un antécédent d'accident ischémique transitoire ou d'accident vasculaire cérébral, de plus de 75 ans ou de moins de 60 kg ;
- ticagrelor appartient à la classe des cyclopentyltriazolopyrimidine. C'est le seul inhibiteur de la voie de l'ADP actuellement disponible en France à action réversible, de courte demi-vie et ne nécessitant pas de biotransformation. Son efficacité clinique a été évaluée dans l'étude PLATO [23] chez 18 624 patients atteints de SCA (ST+ et ST-) et randomisés entre ticagrelor (dose de charge de 180 mg puis 90 mg deux fois/j) et clopidogrel (dose de charge de 300 à 600 mg puis 75 mg/j) [21]. À 12 mois, le ticagrelor réduit significativement la mortalité toutes causes (4,5 % vs 5,9 %,  $p < 0,001$ ) sans différence sur les hémorragies majeures. Cependant, il existe un taux de complications hémorragiques intracérébrales fatales plus élevé. Le ticagrelor est actuellement recommandé en 1<sup>ère</sup> intention dans cette indication, au même titre que le prasugrel et avant le clopidogrel ;
- anti-GPIIb/IIIa : les études spécifiquement menées au cours de l'infarctus aigu avec les anti-GPIIb/IIIa ont été effectuées initialement avec l'abciximab (Réopro®). Une méta-analyse a démontré clairement un bénéfice de l'utilisation de l'abciximab [24]. En comparant 12 602 patients sous abciximab contre 14 513 sous placebo, une tendance en faveur d'une diminution de mortalité a été observée en cas d'administration d'un anti-GPIIb/IIIa, aussi bien à 30 jours (2,4 % vs 3,4 %,  $p = 0,47$ ) qu'au suivi à long terme (6-12 mois) (4,4 % vs 6,2 %,  $p = 0,01$ ). Des résultats

**Tableau 1** Antithrombotiques recommandés en première intention en fonction de la stratégie de reperfusion

Thrombolyse	
Antiagrégant plaquettaire	Aspirine Clopidogrel
Anticoagulant	Enoxaparine
Angioplastie primaire	
Antiagrégant plaquettaire	Aspirine Prasugrel ou ticagrelor
Anticoagulant	Bivalirudine ou enoxaparine

similaires ont été rapportés avec les petites molécules, tirofiban et eptifibatide, en comparaison avec l'abciximab, en termes de perméabilité angiographique, régression du segment ST et événements cardiovasculaires majeurs [25]. Le problème du timing de l'administration de l'anti-GPIIb/IIIa reste débattu. Il existe une tendance à une réduction de mortalité par une utilisation précoce d'un anti-GPIIb/IIIa, justifiant son administration en préhospitalier, « en route » vers l'angioplastie primaire [26], malgré la négativité de l'étude randomisée FINESSE [11] ;

- monitoring des fonctions plaquettaires : de nombreux tests d'évaluation des fonctions plaquettaires sont disponibles et permettent d'évaluer le degré d'inhibition des plaquettes. Toutefois, à ce jour, toutes les études de stratégie évaluant une adaptation du traitement antiagrégant plaquettaire basé sur ces tests ont été négatives. Il n'est donc actuellement pas recommandé de réaliser ces tests en routine clinique [27].

### Anticoagulants

- HNF et HBPM : au cours de l'infarctus aigu traité par angioplastie, il est encore fréquent d'utiliser l'HNF avec laquelle, la plupart des cardiologues interventionnels sont familiers. Cependant, il existe des données suggérant une réduction des événements hémorragiques en utilisant les HBPM au cours des angioplasties coronaires [28]. L'étude française ATOLL [29] a randomisé 910 patients entre énoxaparine et HNF. Le critère de jugement composite principal (décès, complication de l'infarctus du myocarde, échec de procédure, saignement majeur) n'a pas été atteint (28 % vs 34 %  $p=0,06$ ) alors que le critère secondaire principal (décès, récurrence d'infarctus du myocarde, revascularisation en urgence) était significativement en faveur de l'énnoxaparine (7 % vs 11 %,  $p=0,015$ ). Il n'y avait pas de différence de saignement dans les deux groupes. Du fait de ces résultats, l'énnoxaparine est actuellement recommandée avant l'HNF dans l'angioplastie primaire ;
- le fondaparinux n'est pas recommandé au cours du SCA ST+ traité par angioplastie du fait d'un taux élevé de thrombose sur cathéter chez les patients traités par angioplastie primaire dans l'étude OASIS-6 [15] ;
- la bivalirudine, antithrombine directe, a été testée dans l'étude HORIZONS-MI au cours du SCA ST+ traité par angioplastie primaire en comparaison avec l'HNF associée à un anti-GPIIb/IIIa [30]. L'essai a randomisé 3 602 patients. Les deux critères majeurs de jugement étaient évalués à 30 jours : taux d'hémorragies majeures et d'événements cardiovasculaires majeurs associant décès, ré-infarctus, revascularisation de la lésion cible et accident vasculaire cérébral. La bivalirudine réduisait le taux d'événements cardiovasculaires (9,2 % vs 12,1 %,

$p=0,005$ ) ainsi que le taux d'hémorragies majeures (4,9 % vs 8,3 %,  $p<0,001$ ). Les décès étaient réduits à 30 jours (1,8 % vs 2,9 %,  $p=0,03$ ). L'étude EUROMAX a comparé l'administration de bivalirudine en préhospitalier à l'HNF  $\pm$  anti-GPIIb/IIIa, chez 3 680 patients [31]. Cette étude européenne a pour avantage, par rapport à l'étude HORIZONS-MI, d'être plus proche de notre pratique clinique française avec un traitement initié en préhospitalier et un taux d'abord radial important. L'environnement antithrombotique est par ailleurs plus contemporain avec un taux élevé d'utilisation des nouveaux antiagrégants plaquettaires et une utilisation optionnelle des anti-GPIIb/IIIa. Dans cette étude, la bivalirudine a permis de réduire le taux de saignements majeurs (2,6 % vs 6,0 % ; risque relatif [RR], 0,43 ; [IC95], 0,28-0,66 ;  $p<0,001$ ) mais au prix d'une augmentation des thromboses de stent (1,1 % vs 0,2 % ; RR, 6,11 ; IC95, 1,37-27,24 ;  $p=0,007$ ) et sans impact sur la mortalité. La bivalirudine est donc actuellement recommandée dans l'angioplastie primaire en substitution à HNF plus anti-GPIIb/IIIa (bolus 0,75 mg/kg suivi d'une perfusion 1,75 mg/kg/h jusqu'à la fin de l'angioplastie, réduite ensuite à 0,25 mg/kg/h pendant quatre heures). Il s'agit de la stratégie ayant le plus fort niveau de recommandation avant l'énnoxaparine et l'HNF.

### Traitements pharmacologiques non antithrombotiques

Les traitements non antithrombotiques dans l'infarctus du myocarde ont connu peu d'évolutions significatives récentes. Les voici résumés.

#### Bétabloquants

Le bénéfice des bétabloquants est bien établi en prévention secondaire. Son intérêt à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde a été évalué dans l'étude COMMIT [32] qui a randomisé plus de 45 000 patients entre placebo et métoprolol 15 mg IV suivi de 200 mg PO pendant 15 jours. Les patients inclus dans le bras métoprolol ont présenté moins de fibrillation ventriculaire et de réinfarctus ; mais ce bénéfice était contrebalancé par un sur-risque de choc cardiogénique. L'effet global sur la mortalité étant neutre. Les chocs cardiogéniques survenant surtout dans les 24 premières heures tandis que la réduction de fibrillations ventriculaires et de réinfarctus survenait par la suite. Par conséquent, il est actuellement recommandé [2] de considérer l'instauration de bétabloquant durant l'hospitalisation initiale. Par contre, les bétabloquants intraveineux ne sont pas recommandés chez les patients hypotendus ou présentant des signes d'insuffisance cardiaque.

## Statines

Le bénéfice des statines est bien établi en prévention secondaire [33]. Des essais spécifiques ont également démontré un bénéfice à l'administration précoce de statines dans le syndrome coronaire aigu [34]. Plusieurs essais ont démontré un bénéfice des fortes doses de statines par rapport aux faibles doses dans ce contexte et ce, quel que soit le niveau initial du LDL-cholestérol [35]. Il est donc actuellement recommandé de débiter précocement une forte dose de statine chez les patients présentant un infarctus du myocarde. Les preuves les plus fortes dans ce contexte sont en faveur de l'atorvastatine à la dose de 80 mg.

## Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) / antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII)

Les IEC ont démontré un bénéfice en prévention secondaire chez les patients athérotrombotiques et leur utilisation doit donc être considérée dans le contexte de l'infarctus du myocarde [36]. Néanmoins, compte tenu de leur effet modeste, leur prescription ne doit pas être considérée comme obligatoire chez les patients normotendus, sans dysfonction ventriculaire gauche et sans diabète. L'étude VALIANT [37] a comparé le valsartan au captopril chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche en phase aiguë d'infarctus du myocarde. La mortalité était similaire dans les deux groupes ; mais les arrêts pour mauvaise tolérance étaient moins nombreux dans le groupe valsartan. Cette molécule est donc recommandée en alternative en cas d'intolérance aux IEC chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche.

## Antagonistes de l'aldostérone

L'étude EPHEsus [38] a démontré chez les patients en post-infarctus du myocarde, présentant une fraction d'éjection < 40 % et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, une réduction significative de la mortalité chez les patients du groupe éplérénone vs placebo. Cette molécule est donc indiquée dans ce groupe de patients.

## Protection gastrique

Des données discordantes sur une possible interaction entre inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et clopidogrel ont été rapportées [39-41]. Toutefois, l'impact clinique de cette interaction n'est pas démontré. Elle n'a par ailleurs pas été rapportée pour les nouveaux antiagrégants plaquettaires. Le souci de limiter le risque hémorragique, qui a un impact très péjoratif chez ce type de patients [42] fait que les IPP sont actuellement indiqués chez les patients présentant de multiples facteurs de risque de saignement digestif (âge avancé, utilisation conco-

mitante d'anticoagulants, d'anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens, infection à *Helicobacter pylori*).

## Perspectives : post-conditionnement

La reperfusion précoce permet de limiter la taille de l'infarctus du myocarde et reste le premier objectif de la prise en charge de l'infarctus du myocarde. Elle induit toutefois également des lésions myocardiques dont les mécanismes sont multiples. Parmi eux, l'ouverture d'un pore de transition de perméabilité mitochondriale favorisant l'apoptose des cardiomyocytes. La cyclosporine est un inhibiteur efficace du pore de transition de perméabilité mitochondriale. Une étude pilote a permis de démontrer que son utilisation permettait de réduire la taille de l'infarctus évalué par l'IRM [43]. Une large étude multicentrique randomisée (CIRCUS) est en cours pour évaluer l'efficacité clinique de l'injection d'un bolus de cyclosporine en phase aiguë d'infarctus du myocarde.

## Données procédurales

Certains éléments procéduraux au cours de l'angioplastie primaire n'ont pas uniquement un impact sur la pratique du cardiologue interventionnel mais sur l'ensemble des médecins prenant en charge le patient.

## Thromboaspiration

La thromboaspiration est une technique visant à aspirer le thrombus coronaire via un microcathéter avant l'implantation du stent. Le but est de diminuer la masse thrombotique et ainsi de réduire le risque de complications thrombotiques (embolisation, no-reflow) liées à l'implantation du stent. Les preuves cliniques reposent actuellement principalement sur une étude randomisée monocentrique [44] qui a permis de démontrer une amélioration de la reperfusion en phase aiguë associée à une réduction de la mortalité à un an en faveur de la thromboaspiration. Ces résultats ont été confortés par une méta-analyse incluant l'étude TAPAS et plusieurs petits essais randomisés [45]. Toutefois, dans une étude récente, la thromboaspiration n'a pas permis de réduire la taille de l'infarctus [46]. De plus, une étude multicentrique suédoise qui a randomisé 7044 patients entre thromboaspiration en routine vs angioplastie conventionnelle, n'a pas retrouvé de différence significative sur la mortalité à 30 jours [47]. Devant ces résultats discordants, une vaste étude randomisée multicentrique internationale (l'étude TOTAL) actuellement en cours de recrutement devrait permettre de clarifier l'intérêt de la thromboaspiration. Dans l'attente, la thromboaspiration doit être considérée en phase aiguë d'infarctus du myocarde [2].

## Stents actifs

L'utilisation de stents actifs réduit le risque de resténose par rapport aux stents nus [48]. Même si des inquiétudes sur un sur-risque de thrombose de stent (et en particulier de thromboses tardives) ont été évoquées, plusieurs méta-analyses regroupant les études randomisées comparant stents nus et stents actifs en phase aiguë d'infarctus du myocarde ont montré que l'utilisation de stents actifs n'était pas associée à un sur-risque significatif de décès, d'infarctus du myocarde ou de thrombose de stent [48,49]. Pour cette raison, si le patient n'a pas de contre-indication pour une double antiagrégation prolongée, les stents actifs doivent être privilégiés aux stents nus. Il est toutefois important de souligner que ces contre-indications (observance, risque hémorragique, chirurgie programmée) sont souvent très difficiles à évaluer dans le contexte de l'urgence et que dans le doute, un stent nu sera choisi.

## Perspectives : stents biorésorbables

Des stents biorésorbables sont actuellement en voie de développement. Ils sont complètement résorbés en quelques mois et ont démontré des résultats intéressants dans un contexte d'angioplastie élective [50]. Dans le contexte du SCA ST+, dont la physiopathologie est marquée par une rupture de plaque souvent non serrée, le stent joue essentiellement un rôle de stabilisation de la plaque limitant le risque de réocclusion précoce. Les stents biorésorbables représentent donc un concept séduisant dans ce contexte et vont bientôt être évalués dans le cadre d'une étude randomisée (étude TROFI II).

## Abord radial

L'utilisation d'antithrombotiques puissants au cours de la prise en charge de l'infarctus du myocarde augmente le risque de complications hémorragiques. Ces complications sont associées à un mauvais pronostic [42]. Elles sont le plus fréquemment liées à l'abord vasculaire. L'abord radial permet de réduire le risque de complications hémorragiques. Il a par ailleurs été démontré dans deux études randomisées qu'elle permettait de réduire la mortalité dans le SCA ST+ [51,52]. L'abord radial présente toutefois une complexité technique plus importante que la voie fémorale et il a été démontré dans l'étude RIVAL qu'il existait une interaction entre le bénéfice de l'abord radial et l'expérience de l'opérateur. Pour cette raison, l'abord radial est recommandé en première intention mais uniquement pour les opérateurs expérimentés dans cette technique [2]. Ceci implique en pratique pour le médecin prenant en charge le patient en préhospitalier ou aux urgences de laisser libre l'accès à l'artère radiale en évitant l'utilisation de cathéter radial ou de perfusions positionnée en regard de l'artère radiale.

## Conclusion

La prise en charge de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST est ainsi l'objet d'innovations thérapeutiques constantes aussi bien sur le plan de la pharmacologie, des aspects procéduraux que des stratégies de réseaux visant à diminuer les délais de prise en charge. L'ensemble de ces améliorations a permis dans les 20 dernières années une diminution importante de la mortalité des patients présentant un infarctus du myocarde. Le registre français FAST-MI réalisé tous les cinq ans rapportait ainsi une mortalité à 30 jours de 13,7 % en 1995 contre 4,4 % en 2010 [53]. Différentes pistes de recherche sont actuellement en cours mais du fait du très faible taux de mortalité actuel, les bénéfices sont de plus en plus difficiles à démontrer.

**Conflit d'intérêt :** G. Ducrocq : consultant et orateur pour Lilly et Astra Zeneca ; J.-M. Juliard a perçu des honoraires pour présentation à des congrès scientifiques de la part de Boehringer Ingelheim ; M. Nejjari déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al (2012) Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 33:2551–67
2. Steg PG, James SK, Atar D, et al (2012) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 33:2569–619
3. Bassand JP, Danchin N, Filippatos G, et al (2005) Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26:2733–41
4. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al (2013) Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 368:1379–87
5. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1988) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 2:349–60
6. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al (2005) Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 352:1179–89
7. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al (2005) Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 366:1607–21
8. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators (2001) Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 358:605–13
9. Topol EJ and Investigators GV (2001) Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 357:1905–14
10. Antman EM, Louwrenburg HW, Baars HF, et al (2002) Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial

- infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 105:1642–9
11. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al (2008) Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 358:2205–17
  12. Yusuf S, Mehta SR, Xie C, et al (2005) Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA* 293:427–35
  13. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, et al (1999) Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 354:716–22
  14. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al (2006) Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 354:1477–88
  15. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al (2006) Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomised trial. *JAMA* 295:1519–30
  16. Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, et al (2008) The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J* 29:324–31
  17. White H (2001) Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 358:1855–63
  18. Montalescot G, Lassen JF, Hamm CW, et al (2013) Ambulance or in-catheterization laboratory administration of ticagrelor for primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: rationale and design of the randomized, double-blind Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery (ATLANTIC) study. *Am Heart J* 165:515–22
  19. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345:494–502
  20. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al (2002) Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 288:2411–20
  21. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al (2007) Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357:2001–15
  22. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al (2009) Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 373:723–31
  23. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al (2009) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361:1045–57
  24. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al (2005) Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 293:1759–65
  25. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, Marino P. (2009) Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 53:1668–73
  26. Montalescot G, Borentain M, Payot L, et al (2004) Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 292:362–6
  27. Collet JP, Cuisset T, Range G, et al (2012) Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 367:2100–9
  28. Dumaine R, Borentain M, Bertel O, et al (2007) Intravenous low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin in percutaneous coronary intervention: quantitative review of randomized trials. *Arch Intern Med* 167:2423–30
  29. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al (2011) Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 378:693–703
  30. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al (2008) Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 358:2218–30
  31. Steg PG, van't Hof A, Hamm CW, et al (2013) Bivalirudin Started during Emergency Transport for Primary PCI. *N Engl J Med* 369:2207–17
  32. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al (2005) Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 366:1622–32
  33. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366:1267–78
  34. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al (2001) Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 285:1711–8
  35. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al (2004) Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350:1495–504
  36. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1995) ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 345:669–85
  37. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al (2003) Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 349:1893–906
  38. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al (2003) Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348:1309–21
  39. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al (2008) Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 51:256–60
  40. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al (2012) Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation* 125:978–86
  41. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al (2009) Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 374:989–97
  42. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al (2003) Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 24:1815–23
  43. Piot C, Croisille P, Staat P, et al (2008) Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 359:473–81
  44. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al (2008) Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 358:557–67

45. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, et al (2009) Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 30:2193–203
46. Stone GW, Machara A, Witzenbichler B, et al (2012) Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 307:1817–26
47. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al (2013) Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 369:1587–97
48. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, et al (2007) Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 28:2706–13
49. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, et al (2012) Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 172:611–21
50. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, et al (2009) A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 373: 897–910
51. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al (2011) Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 377:1409–20
52. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al (2012) Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 60:2481–9
53. Puymirat E, Simon T, Steg PG, et al (2012) Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 308:998–1006