

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

MEMOIRE POUR LE DIPLOME INTER UNIVERSITAIRE

DE CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

Steven Debieuvre

Née le 5 aout 1985

Utilisation de la Fibrinolyse en région centre

Directeur de stage :

Dr P. Marcollet, Centre hospitalier de Bourges

Présenté et soutenu le 4 juin 2015

Table des matières

- **Abréviations et acronymes**
- **Introduction**
- **Matériels et méthodes**
- **Résultats**
- **Discussions**
- **Conclusions**
- **Références**
- **Tableaux**

Abréviations et acronymes

- CRAC : club des angioplasticiens de la région centre
- FDRCV : facteurs de risques cardio-vasculaires
- HBPM : héparine de bas poids moléculaire
- HNF : héparine non fractionnée
- HTA : hypertension artérielle
- IMC : indice de masse corporel
- PCM : premier contact médical
- SCA ST+ : syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST

Introduction

Les recommandations actuelles concernant les patients présentant un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+) préconisent une stratégie de revascularisation par angioplastie primaire ; celle-ci devant être réalisée le plus tôt possible à partir du premier contact médical (PCM)¹. La fibrinolyse est indiquée dans le cadre d'une stratégie pharmaco-invasive si le délai prévu entre le PCM et l'angioplastie est supérieur à 120 minutes et si le délai entre le début de la douleur et la fibrinolyse est inférieur à 3h voire 2h.

Les études randomisées avaient montré une supériorité de la stratégie invasive sur la stratégie pharmacologique^{2,3}. Cependant de nombreux patients pris en charge initialement en pré hospitalier ou dans certains centres ne disposant pas d'un plateau technique de cardiologie interventionnelle, sont reperfusés dans un délai de 120 minutes en salle de cathétérisme même si le délai entre le début de la douleur et le premier contact médical est court. La répartition des centres de cardiologie interventionnelle et l'étendue des zones rurales peuvent expliquer l'allongement des délais de transfert dans un centre tertiaire. L'estimation délicate de ces délais retarde la reperfusion coronaire si l'angioplastie primaire est choisie.

L'allongement de ces délais augmente la morbidité et la mortalité par rapport à une revascularisation rapide.

La fibrinolyse précoce est une alternative validée en cas d'impossibilité de réaliser une angioplastie primaire ou de la réaliser dans les temps⁴⁻⁸. Cette dernière associe une

fibrinolyse avec un transfert dans un centre de cardiologie interventionnelle et en cas de succès une coronarographie est réalisée entre 3 et 24h^{1,9,10}. Dans le cas contraire une angioplastie de sauvetage doit être réalisée^{9,11}. Dans les études randomisées, cette stratégie était similaire à la stratégie « angioplastie primaire » en terme de mortalité si la prise en charge était précoce, moins de 3h après le début des symptômes, et si il n'était pas possible de réaliser une angioplastie primaire dans les 120 minutes^{10,12-15}. Dans tous les cas, la stratégie de revascularisation doit être réalisée le plus rapidement possible.¹

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la prise en charge des SCA ST+ de la région centre en terme de choix de stratégie de revascularisation pour des patients atteints de SCA ST+, afin de détecter une sous-utilisation de la fibrinolyse.

MATERIELS ET METHODES

Population et recueil de donnée

La population étudiée est issue du registre du club des angioplasticiens de la région centre (CRAC) qui a été mis en place en 2014 dans le but d'évaluer de façon systématique nos pratiques.

Dans ce registre, tous les patients qui ont une coronarographie et/ou une angioplastie coronaire sont inclus dans les 6 centres de cardiologie interventionnelle de la région centre (figure 1). Les patients mineurs ou incapables de donner leur consentement éclairé sont exclus. Toutes les données cliniques et relatives aux procédures sont collectées de façon prospective au moment de la saisie du compte rendu à partir du logiciel informatique et sont

automatiquement transférées après anonymisation sur une base de données centrale en ligne.

Pour tous les patients, les caractéristiques démographiques, les antécédents, l'histoire de la maladie et les données en lien avec la procédure de cardiologie interventionnelle sont colligés. Concernant les SCA ST+, en plus des données précédemment décrites, sont enregistrés les délais de prise en charge.

Un suivi sera réalisé à un an afin de collecter les éventuelles complications et la survie des patients.

L'exhaustivité des données est contrôlée au niveau local et régional. 88% des procédures atteignent une exhaustivité de 100%. Les contrôles de données montrent une cohérence moyenne des données supérieure à 90%.

Dans cette étude, nous avons inclus les patients atteints d'un SCA ST+ datant de moins de 24h pris en charge en salle de cathétérisme.

Analyse statistique

Les tests utilisés pour la comparaison de variable quantitative sont le Chi² et le test de Fischer quand les effectifs étaient inférieurs à 5.

RESULTATS

Du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2014, 962 patients ont été pris en charge dans une salle de cathétérisme cardiaque pour SCA ST+ (figure 2).

836 patients pour lesquels le délai entre le début de la douleur et le PCM ainsi que le délai entre le PCM et la mise en place du guide étaient disponibles.

Données épidémiologiques

Dans cette population, l'âge moyen était de 63 ans et 71% était des hommes (tableau 1).

Concernant les facteurs de risque cardio-vasculaire : 167 patients avaient une hérédité coronarienne (21%), 316 étaient hypertendus (38%), 331 étaient fumeurs (40%), 156 étaient obèses (IMC>30 kg/m²) (19%), 502 en surcharge pondérale (25<IMC<30kg/m²) (60%), 302 patients avaient une dyslipidémie (38%) et 107 patients étaient diabétiques connus (13%).

Concernant les antécédents coronariens, 66 patients ont déjà présenté un infarctus du myocarde (8%), 99 patients ont déjà été eu une revascularisation percutanée (12%) et 11 une revascularisation chirurgicale (1%).

66 avaient un antécédent d'accident vasculaire cérébral (8%), 27 étaient artéritiques (3%), 9 étaient insuffisants rénaux connus (1%).

Caractéristiques cliniques à l'admission et prise en charge initiale

Dans cette population de patient présentant un SCA ST+, 327 patients ont présenté un SCA dans le territoire antérieur (40%), 432 dans le territoire inférieur (52%), 58 dans le territoire latéral (7%). 11 patients ont présenté un arrêt cardio-circulatoire (1%) (tableau 2). 37 patients ont présenté un état de choc cardiogénique (5%). 148 patients étaient tritronculaires (18%).

Le délai moyen entre le début de la douleur et le premier contact médical (PCM) était de 184 minutes (tableau 3). Le 1^{er} intervenant était dans 51% des cas le SAMU, dans 31% des cas un service d'urgence, dans 5% des cas un médecin généraliste et dans 5% des cas des pompiers ou ambulanciers.

Concernant les traitements médicamenteux, 98% des patients ont reçu de l'aspirine, 95% ont reçu un autre antiagrégant plaquettaire en bithérapie : du clopidogrel chez 19% des patients et un nouvel antiagrégant dans 76% des cas (tableau 4). 33% des patients ont reçu une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), 64% de l'héparine non fractionnée (HNF), 2% un relais HNF-HBPM. La bivalirudine a été utilisée dans 13 cas (2%). Les antiGP2b3a ont été utilisés chez 322 patients (39%) dont 86 en pré hospitalier.

749 patients ont bénéficié d'une prise en charge invasive de première intention (90%) et 87 patients ont été traités par fibrinolyse en première intention avec un contrôle angiographique dans les 3 à 24h en cas de succès ou d'une angioplastie de sauvetage (10%) (figure 2).

Modalités de prise en charge et de la procédure interventionnelle

Concernant la procédure d'angioplastie coronaire, une seule artère a été traitée dans 94% des cas. 109 patients n'ont pas été traité avec une implantation de stent (13%), 518 en ont reçu un (62%), 201 patient en ont reçu au moins 2 (24%) (tableau 2).

Délais et stratégie de revascularisation

Le délai moyen douleur-PCM était de 196 minutes dans le groupe angioplastie primaire et de 93 minutes dans le groupe fibrinolyse (tableau 5). Dans le groupe angioplastie le délai moyen PCM-guide était de 153 minutes. Dans le groupe fibrinolyse le délai moyen PCM-fibrinolyse était de 37 minutes. Le délai moyen PCM-admission était de 102 minutes dans le groupe angioplastie primaire contre 115 minutes dans le groupe thrombolyse.

Mortalité

Le taux de mortalité de la cohorte était de 4.6%. Dans le groupe angioplastie primaire, 33 patients sont décédés dans les 8 jours (5%) alors que 3 patients sont décédés dans le groupe fibrinolyse (3.4%) ($p=0.78$, Odds Ratio : 1.3828 Intervalle de confiance à 95% [0.4192 ; 7.1998]) (tableau7).

Discussion :

Population

La population était similaire à celle du registre FAST-MI en termes de sexe, facteurs de risque et antécédents cardiaque, coronaire et de revascularisation myocardique.

Environnement pharmacologique

La prise en charge médicamenteuse des patients étaient conforme aux dernières recommandations européennes de 2014, avec notamment une forte utilisation des nouveaux anti-agrégants plaquettaires (76%) et une utilisation validée des antiGP2b3a essentiellement en salle de cathétérisme. L'emploi de la bivalirudine est anecdotique et devrait disparaître au profit des anticoagulants conventionnels en raison de son risque de thrombose aiguë de stent¹⁶ et de son coût bien supérieur aux anticoagulants standards. A noter que les associations d'anticoagulants qui sont fortement déconseillées ne sont réalisées que dans 2% des cas.

Délai de prise en charge

Le délai entre le début des symptômes et le PCM est plus long dans le groupe angioplastie primaire car il contient les cas vus trop tardivement pour être traité par fibrinolyse et les patients ayant une contre-indication médicale à cette dernière.

Le délai PCM-guide dans le groupe angioplastie primaire paraît long, 153 minutes par rapport aux recommandations, avec un délai PCM-admission similaire dans les deux groupes.

Ce qui nous amène à penser qu'un certain nombre de patients pourrait bénéficier de la thrombolyse afin d'obtenir une reperméabilisation coronaire plus rapide, à condition que les patients soient pris en charge précocement par rapport au début du SCA, en l'absence de contre-indication.

Dans le groupe angioplastie primaire, 197 patients (26%) ont été pris en charge dans des délais compatibles avec une revascularisation par fibrinolyse, alors qu'ils n'étaient pas contre-indiqué médicalement et étaient théoriquement et à postériori hors délais pour l'angioplastie primaire.

Ces choix de prise en charge n'ont pas impacté la mortalité à 8 jours des patients de manière significative (6% dans le groupe fibrinolyse compatible contre 4% dans le groupe non compatible avec $p=0.46$) (tableau 6). Le manque de puissance, le caractère rétrospectif de l'étude et le manque de données concernant la mortalité dans les 2 groupes pourraient expliquer l'absence de différence significative.

Les campagnes de sensibilisation ont permis de faire connaître auprès de la population et des personnels soignants, les signes cliniques de SCA ST+, la nécessité d'un premier contact médical précoce si possible par une équipe SAMU¹⁷ avec mise en place d'une stratégie de reperfusion urgente.

Les estimations des délais de transport à priori ne sont pas toujours aisées et sont souvent sous-estimés, avec des distances parcourus pour rejoindre un centre de cardiologie interventionnelle qui peuvent être longues dans les zones les plus isolées.

31% des patients sont pris en charge initialement par un service d'urgence et 31% des patients transitent par un centre non interventionnel comme 1er intervenant ou en attente d'un transfert secondaire vers un centre de cardiologie interventionnelle, ce qui allonge les délais de transfert, la durée de la souffrance myocardique et impacte donc le pronostic des patients.

La fibrinolyse a donc toute sa place dans l'arsenal thérapeutique et est associée à une angioplastie soit de sauvetage ou à une coronarographie systématique dans 3-24h ne parait pas augmenter la mortalité dans notre registre ce qui confirme les données de la littérature.

Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites liées à son caractère observationnel.

A la date de point, la mortalité à un an n'était pas connue ainsi que les complications qui ne sont pas colligées en temps réel.

Notre cohorte de patient comprend les patients ayant présenté un SCA ST+ et ayant bénéficié d'une coronarographie. Les patients non revascularisés ne peuvent pas être étudiés dans ce registre.

Il existe un biais dans la mesure où le statut vivant n'était pas connu pour 56 patients dans le groupe angioplastie primaire (45/552 patients dans le groupe non compatible avec une fibrinolyse en termes de délai, et 11/197 dans le groupe compatible) ce qui peut impacter la mortalité des groupes.

Dans le groupe fibrinolyse, il n'a pas été possible d'évaluer le choix de la revascularisation dans la mesure où le délai PCM-guide n'est pas interprétable en raison d'une procédure différée. En revanche, 16 patients ont été fibrinolisés à plus de 3h du début de la douleur.

Conclusions

Dans notre étude portant sur une population de 836 SCA ST+ issue de notre registre prospectif régional, 10% des patients ont été traité par fibrinolyse en urgence avec un contrôle coronarographique. Les groupes angioplastie primaire et fibrinolyse suivie d'un contrôle coronarographique n'étaient pas différents en termes de mortalité à 8 jours.

26% des patients du groupe angioplastie primaire aurait dû bénéficier de ce traitement mais cela n'a pas impacté la mortalité à 8 jours. En revanche la mortalité à un an pourrait être différente.

L'estimation du délai de transfert du patient en salle de cathétérisme est cruciale et son amélioration nous amènerait à réaliser plus de fibrinolyse et donc de raccourcir les délais de reperfusion.

Références

1. Windecker, S. *et al.* 2014 ESC/EACTS 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) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* **35**, 2541–2619 (2014).
2. Boersma, E. & Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur. Heart J.* **27**, 779–788 (2006).
3. Keeley, E. C., Boura, J. A. & Grines, C. L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* **361**, 13–20 (2003).
4. Boersma, E., Maas, A. C., Deckers, J. W. & Simoons, M. L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* **348**, 771–775 (1996).
5. Pinto, D. S. *et al.* Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* **114**, 2019–2025 (2006).
6. Pinto, D. S. *et al.* Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* **124**, 2512–2521 (2011).
7. Andersen, H. R. *et al.* A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **349**, 733–742 (2003).

8. Bonnefoy, E. *et al.* Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur. Heart J.* **30**, 1598–1606 (2009).
9. Cantor, W. J. *et al.* Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **360**, 2705–2718 (2009).
10. Armstrong, P. W. & WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur. Heart J.* **27**, 1530–1538 (2006).
11. Gershlick, A. H. *et al.* Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **353**, 2758–2768 (2005).
12. Armstrong, P. W. *et al.* Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1379–1387 (2013).
13. Sinnaeve, P. R. *et al.* ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation* **130**, 1139–1145 (2014).
14. Danchin, N. *et al.* Five-year survival in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy: the French Registry on Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005 Cohort. *Circulation* **129**, 1629–1636 (2014).
15. Danchin, N. *et al.* Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-

elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* **118**, 268–276 (2008).

16. Steg, P. G. et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N. Engl. J. Med.* 369, 2207–2217 (2013).
17. Gilard, M. et al. Stent for Life in France. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* **8 Suppl P**, P77–79 (2012).

Figures

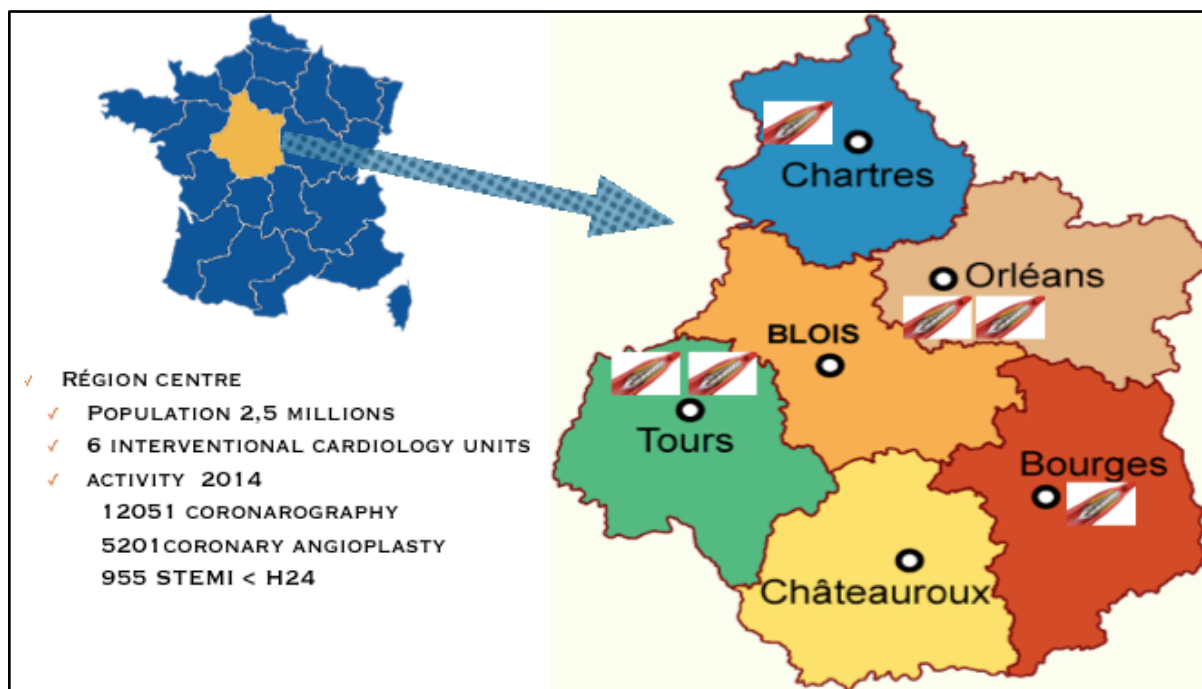


Figure 1 : Répartition des centres de cardiologie interventionnelle en région centre

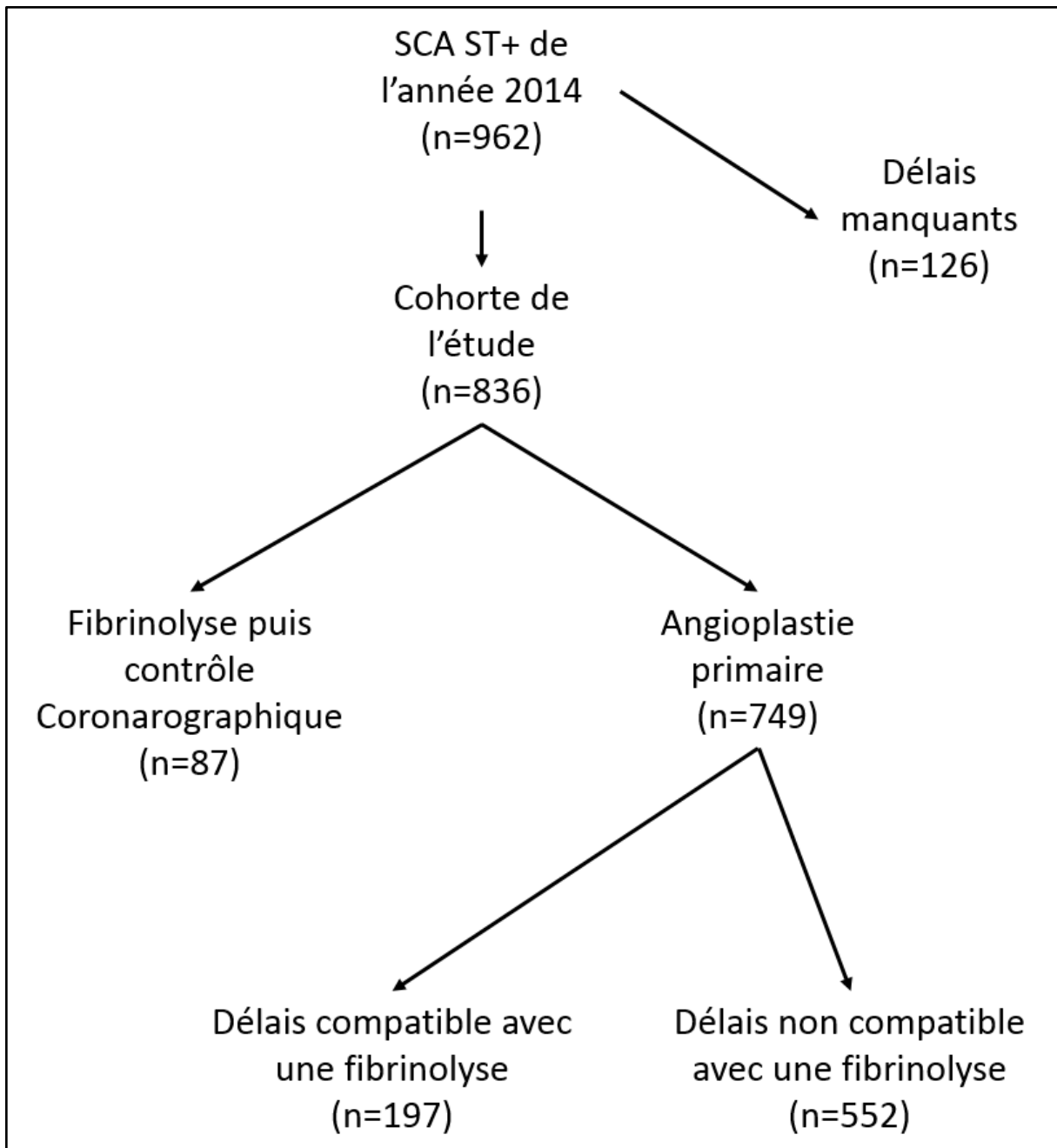


Figure 2 : Diagramme de flux

Tableaux

FDRCV	
Age moyen (années)	63
Sexe masculin	596/836 (71%)
hérédité	167/799 (21%)
HTA	316/828 (38%)
Tabagisme	331/819 (40%)
obésité	156/836 (19%)
Surcharge pondérale	502/836 (60%)
Dyslipidémie	302/791 (38%)
Diabète	107/815 (13%)
ANTECEDENTS	
Revascularisation percutanée	99/835 (12%)
Infarctus du myocarde	66/832 (8%)
Pontage aorto-coronaire	11/836 (1%)
Accident vasculaire cérébral	66/833 (8%)
Maladie vasculaire	27/830 (3%)
Insuffisance rénale	9/807 (1%)

Tableau 1 : Données épidémiologiques

CLINIQUE	
Localisation SCA	
Antérieur	327/836 (40%)
Inférieur	432/836 (52%)
Latéral	58/836 (7%)
Arrêt circulatoire	11/816 (1%)
Killip 4	37/811 (5%)
Nombre d'artère dilatée	
0	15/828 (2%)
1	781/828 (94%)
2	29/828 (3%)
3	3/828 (0%)
Nombre de stent implanté	
0	109/828 (13%)
1	518/828 (62%)
2	159/828 (19%)
3	33/828 (4%)
>3	9/828 (1%)
Patients tritronculaires	148/836 (18%)
Mortalité 8j	36/779 (4,6%)

Tableau 2 : Données cliniques

1 ^{er} intervenant	
SAMU	423/835 (51%)
Service d'urgence	260/835 (31%)
Medecin généraliste	46/835 (5.5%)
Pompier-ambulance	41/835 (5%)
1 ^{ère} admission dans un centre non interventionnel	262/836 (31%)
Délais moyen douleur-PCM (minutes)	184

Tableau 3 : Premier contact médical

TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX	Pré hospitalier	Hospitalier + pré hospitalier
Aspirine	789/830 (95%)	817/830 (98%)
Autres	742/813 (91%)	775/813 (95%)
clopidogrel	150/813 (18%)	157/813 (19%)
Prasugrel	51/813 (6%)	57/813 (7%)
Ticagrelor	541/813 (66%)	561/813 (69%)
Anticoagulants		
HBPM	274/554 (49%)	278/832 (33%)
HNF	208/554 (37%)	536/832 (64%)
HBPM+HNF	5/554 (1%)	156/832 (2%)
fondaparinux	2/554 (0%)	2/832 (0%)
bivalirudine	?	13/832 (2%)
Anti-GP2b3A	86/835 (10%)	322/835 (39%)

Tableau 4 : Traitement médicamenteux

	Angioplastie primaire (pas de fibrinolyse) n=749	Fibrinolyse n=87
Douleur-PCM (min)	196	93
PCM-guide (min)	153	*
PCM-fibrinolyse (min)	*	37
PCM admission (min)	102	115

Tableau 5 : Délais de prise en charge

	Angioplastie primaire N=749		Fibrinolyse N=87	test
	33/693 (5%)		3/86 (3.4%)	p=0.78
Mortalité à J8	Non compatible avec une fibrinolyse	Compatible avec une Fibrinolyse		
	22/501 (4%)	11/186 (6%)		P=0.46

Tableau 6 : Mortalité à J8